

Premedikácia a pooperačné účinky

MUDr. Ľubomíra Romanová, PhD.

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny Fakulty zdravotníckych odborov Prešovskej Univerzity, FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Koncept premedikácie predpokladá predanestetickú korekciu nepriaznivých účinkov liekov a anestézie alebo operačného výkonu. Okrem odstránenia úzkosti pred výkonom sa dnes kladie na dôraz jej „pooperačný účinok“, ktorý ovplyvňuje pooperačnú bolesť, nauzeu a vracanie po operácii, pooperačnú bolesť hlavy, korekciu pooperačnej triašky a svrbenia. Stále existuje veľa ľudí, u ktorých kvalita zotavenia z anestézie nie je dobrá, mnoho z nich nebolo liečených zodpovedajúcim spôsobom. Aj keď existujú štandardy na riadenie pooperačnej bolesti alebo pooperačnej nevoľnosti a vracania (PONV), ešte stále hľadáme odpovede ako preemptívne ovplyvniť niektoré komplikácie súvisiace s anestéziologickou technikou (poanestetická triaška, svrbenie).

Kľúčové slová: premedikácia, koncepcia preventívneho zásahu počas anestézie

Premedication and postoperative effects

Concept of premedication supposes correcting the adverse effects of drugs and anesthesiological technichs or surgical intervention. In addition to relieve anxiety before a anesthesia and surgery, today puts emphasis on the “post-operative effect” that affects postoperative pain, nausea and vomiting after surgery, postoperative headache, correction postoperative shivering and itching. There are still many people whose quality of recovery from anesthesia is not good, many are not treated accordingly. Although there are standards for the management of post-operative pain and post-operative nausea and vomiting (PONV) are still looking for answers as preemptive affect some complications of anesthesia (postanesthetic shivering, itching).

Key words: premedication, concept of preemptive intervention during anesthesia

Anestéziol. intenzívna med., 2016; 5(2): 48–51

Úvod

Predoperačný manažment u každého chorého, ktorý vyžaduje anestéziu, začína plánovaným stretnutím anestéziológa s pacientom. Psychologická premedikácia sa začína pohovorom s pacientom alebo s jeho príbuznými pri predanestetickom vyšetrení. Predanestetické vyšetrenie je súčasťou psychologickú prípravu chorého na operáciu. Okrem rozhovoru a upokojenia pacienta anestéziológ hodnotí jeho anamnézu, klinický stav chorého, problémy týkajúce sa ochorenia pre ktoré má byť operovaný a všetky aspekty vedľajších ochorení, ktoré môžu narušiť priaznivý priebeh operácie.

Súčasťou predoperačnej prípravy je výber a podávanie špecifických liekov, ktoré uľahčujú priebeh celého perioperačného obdobia. Anestéziológ predpokladá, že samotná anestézia nestačí, že môže riešiť problémy, ktoré budú pacienta sužovať v pooperačnom období. Nie vždy súvisia s miestom operácie, ale majú vzťah k operačnému výkonu a anestézii.

Pacient pred operáciou prejavuje prirodzenú obavu a rešpekt, ktoré sa iba rozhovorom nemusia odstrániť. Úzkosť, ale aj mnoho iných problémov počas anestézie a po operácii, môže vyriešiť premedikácia. Iniciálny bezprostredný predoperačný/predanestetický farmakologický manažment sa nazýva premedikácia (1).

Tabuľka. Ciele premedikácie

Primárne ciele	Sekundárne ciele
Odstrániť úzkosť (anxiolyza)	Uľahčenie úvodu do anestézie – koindukcia
Sedácia – analgézia	Pooperačná analgézia
Amnézia	Prevenia pooperačnej nauzey a vracania
Antialivačný efekt	Zníženie a výskyt perioperačnej triašky
Zvýšenie pH v žalúdočnom obsahu	Zníženie pooperačného svrbenia
Redukcia nežiaducich vegetatívnych (hlavne sympatikových) reflexov	
Zníženie spotreby anestetík	
Profylaxia alergie	
Odstrániť úzkosť (anxiolyza)	

Používanie silných opiátov (napr. morfín a hyoscín) kvôli hladkému priebehu indukcie, alebo používanie liekov na znižovanie tvorby slín bolo opustené s príchodom moderných intravenózných a inhalačných anestetík, ktoré majú oveľa menej vedľajších účinkov a rýchlejší nástup účinku (2). Aj striktné používanie sedatív v premedikácii ustupuje. Faktory, ktoré znižujú použitie sedatív v premedikácii zahŕňajú využívanie jednodňovej chirurgie, príchod pacienta v deň operácie a jednodňové hospitalizácie pacientov a zmeny v chirurgickom programe, ktoré komplikujú načasovanie premedikácie (3).

Ciele premedikácie

Beecher bol harvardský anestéziológ a zároveň medicínsky etik, okrem iného zaviedol

v medicíne pojem „placebo efekt“, v roku 1953 definoval ciele premedikácie (4):

1. pokojný pacient pri príchode na operačnú sálu,
2. zníženie rizík spojených s technikou anestézie a operácie.

Farmakologická premedikácia je podanie lieku v súvislosti s anestéziou pred jej úvodom. Časový údaj sa pohybuje od niekoľkých hodín až po minúty pred uvedením pacienta do anestézie.

Napriek značnému množstvu cieľov, premedikácia nie je rutinným postupom u všetkých pacientov. Do popredia sa dostávajú sekundárne ciele (pozri tabuľku) (5).

Zníženie úzkosti

Predoperačná úzkosť sa vyskytuje až u 80 % chirurgických pacientov (2, 6). Ohrozené populačné skupiny pacientov sú ženy a deti (6).

Zatiaľ čo väčšina dospelých žien je zvyčajne znepokojená budúcnosťou svojej rodiny, úspechom operácie alebo vnímaním anestézie a bezvedomia, u detí to bude iné. Problém detí predstavuje úzkosť z odlúčenia od blízkej osoby pred operáciou. Psychologické a farmakologické prístupy sú účinné pri znižovaní predoperačnej úzkosti. Štúdiá vykonané v roku 1963 ukázala, že pacienti, ktorí navštívili anesteziológa pred operáciou boli pokojnejší, zatiaľ čo tí druhí prejavovali väčší nepokoj na operačnej sále (8). Ďalšie štúdie zistili, že vzdelávacie materiály o účinkoch anestézie sú menej účinné pri znižovaní úzkosti ako osobné stretnutie s lekárom. Paleta liekov, ktoré redukujú úzkosť, sa okrem klasických sedatív (7) rozšírila o lieky, ktoré potláčajú úzkosť, sedácia nie je spojená s nežiaducimi účinkami ako útlm dýchania, či halucinácie. Využíva sa melatonín, A2-agonisty, antidepresíva a antiepileptiká (11).

Pooperačná bolesť

Na zníženie pooperačnej bolesti vo vzťahu k premedikácii je dôležitý koncept preemptívnej analgézie. Bol vytvorený v roku 1988 (9) a pochádza z experimentálnej práce Woolfovej a Wala z roku 1983, ktorý hovorí o hypersenzitizovaní CNS pri periférnom poranení tkaniva. Ciele preemptívnej analgézie sú nasledovné:

1. znížiť akútnu pooperačnú bolesť po poškodení periférnych nervov a poškodenie tkanív,
2. zabrániť centrálnej neurónovej senzibilizácii a potlačiť vznik chronickej pooperačnej bolesti (CPSP).

Predstavuje stratégiu súčasného poskytovania viacerých analgetík podaných pred anestéziou. Vyvinuli ho na prevenciu a odstránenie akútnej bolesti v pooperačnom období a kvôli zabráneniu chronickej pooperačnej bolesti. Predstava nasýtenia receptorových miest a regulácie mediátorov podieľajúcich sa na prenose bolesti sa naplnila jeho využitím. Vytvorili režim podania liekov pred chirurgickým podnetom, aby znížili závažnosť a trvanie pooperačnej bolesti (10). Významné je spojenie účinkov súčasným podávaním alebo cieľenou kombináciou opioidov, nesteroidných antiflogistík (NSAID), cyklo-oxygenáza-2 inhibítorov (coxibs) na zníženie produkcie prostaglandínov. Využívanie lokálnej aplikácie anestetik (napr. epidurálny katéter) na redukciu nociceptívnych podnetov v spinálnej mieche. Možné je v tomto koncepte aplikovanie N-methyl-D-aspartat (NMDA) antagonistov, ale aj využívanie liekov, ktoré zasahujú do rovnováhy neuromediátorov

– patria tu antidepresíva a antiepileptiká, ktoré bolesť ovplyvňujú pôsobením na centrálny nervový systém (11, 12).

Chronická pooperačná bolesť (CPSP)

CPSP je bolesť trvajúca > 3 mesiace po operácii v mieste rezu. Predstavuje pomerne veľkú skupinu pacientov, ktorí sú liečení pre chronickú bolesť. Najvyšší výskyt chronickej bolesti po operácii je pozorovaný u pacientov, ktorí podstúpili amputáciu končatiny (11). Pomerne významnú skupinu predstavujú pacienti s operáciami na hrudníku, pacienti s operáciou srdca, po mastektómii, po torakotómii (12). Je nutné poznamenať, že aj menšie operácie, ako je herniotómia, môžu byť spojené s chronickou pooperačnou bolesťou (9). Poškodenie nervov a centrálna senzibilizácia hrajú dôležitú úlohu vo vývoji CPSP.

Farmakologické stratégie, ktoré anesteziológ môže využiť na zabránenie CPSP, predstavujú komplexné pochopenie patofyziológie bolesti (13, 14). Klasický pohľad na preemptívnu analgéziu predpokladá, že počas operácie nociceptívny podnet prispieva k bolesti vo väčšej miere, než je tomu v pooperačnom období. Avšak, tento pohľad je príliš obmedzujúci a úzky, čiastočne preto, že vieme, že senzibilizácia je vyvolaná aj inými mechanizmami spojenými s rezom a následnými intraoperačnými faktormi. Širší prístup k prevencii pooperačnej bolesti si kladie za cieľ minimalizovať škodlivé okamžité a dlhodobé účinky perioperačných aferentných stimulov. Ťažisko preventívnej analgézie nie je len v relatívnom načasovaní analgetík alebo anestetík, ale aj na oslabení vplyvu periférnej nociceptívnej baráže spojenjej s predoperačnými, intraoperačnými a pooperačnými podnetmi. Intezita bolesti je produkovaná tak periférnymi, ako i centrálnymi podnetmi. Efektivita preemptívnej analgézie sa meria redukciami liekov po operácii a intenzitou bolesti (13). Významným faktorom na potlačenie CPSP je regionálna analgésia (14), antagonisty receptoru NMDA, gabapeptinoidy (15).

Profylaxia pooperačnej nevoľnosti a vracania (PONV)

Približne jedna tretina chirurgických pacientov, ktorí absolvujú celkovú anestéziu s inhalačnými anestetikami a opioidmi, má pooperačnú nevoľnosť a vracanie. Výskyt pooperačnej nevoľnosti a vracania sa výrazne zvyšuje v skupine s vysokým rizikom pacientov pre PONV, ktorí nedostali žiadnu profylaxiu (17). Patofyziológia pooperačnej nevoľnosti a vra-

cania je zložitá, viac typov receptorov a mediátorov, patofyziologických ciest sa podieľa na príznakoch (18). Patria sem: 1. serotonín – 5-HT₃ receptor, 2. dopamín – D₂ receptor; 3. histamín – H₂ receptor, 4. M₁ – muskarínový cholinergický receptor, 5. receptor pre steroidy, 6. neurokinínový NK-1 receptor.

Na základe zhodnotenia patofyziologických procesov vznikli moderné PONV profylaktické stratégie, ktoré preferujú princíp multimodálneho manažmentu u rizikového pacienta. Stratégia predstavuje komplexné pôsobenie cez 2 – 3 receptorové miesta (18, 19). Úspešnejšia na potlačenie pooperačnej nevoľnosti a vracania je kombinácia viacerých liekov, oproti zvyšovaniu dávky jedného z receptorových antagonistov.

Nevoľnosť a vracanie po prepustení (PDNV)

Nevoľnosť a vracanie (PDNV) po prepustení pacienta z nemocnice ide ruka v ruku s problémami bezprostredného PONV (17). Tento problém si vyžaduje veľkú pozornosť pri realizácii ambulantnej anestézie. Chirurgické zákroky vykonané na ambulancii boli podľa Apfella spojené s 37 % výskytom PDNV v trvaní 48 hodín po prepustení z nemocnice. Apfel (19) stanovil nezávislé rizikové faktory pre PDNV: 1. ženské pohlavie, 2. vek viac ako 50 rokov, 3. história pooperačnej nevoľnosti a vracania, 4. užívanie opiátov pooperačne a 5. nevoľnosť po zobudení.

Podľa jeho skóre môže byť riziko PDNV predpovedané a anesteziológ by mal aktívne zasahovať. Apfel zistil, že oproti PONV, nefajčiar nie je rizikovým faktorom pre PDNV. Iní zistili, že celková intravenózna anestézia nebola štatisticky významná pre zníženie PDNV. Jednoznačný konsenzus na zabránenie vzniku PDNV ešte stále nie je vyvinutý.

Perioperačná triaška

Zmena termoregulácie je spojená so všetkými typmi anestézie, prejavuje sa pooperačnou hypotermiou a poanesteticou triaškou (20). Pooperačná hypotermia v nekardiálnej chirurgii sa vyskytuje podľa Karalpillaiho štúdie (50 689 pacientov) u 46 % pacientov a predstavuje nezávislý rizikový faktor zvýšenej mortality (22). Napriek kompletnému manažmentu profylaxie vzniká pooperačná triaška podľa mnohých analýz u 64 % pacientov (priemer 55 %). Rôzne farmakologické a nefarmakologické intervencie boli testované, aby sa zabránilo vzniku a rozvoju hypotermie a triašky. Farmakologická profylaxia triašky sa uplatňuje pomocou niekoľkých tried liekov (25):

1. opioidné a/antagonisty (22)
2. centrálné pôsobiace analgetiká (tramadol efektívnejšie redukuje triašku ako petidín) (23)
3. α_2 agonisty – klonidín a dexmedetomidín – oba zabraňujú triaške, ale po dexmedetomidíne môže byť predĺžená sedácia (24)
4. inhibítory cholinesterázy, ako sú fyzostigmín a anticholinergický atropín
5. centrálné nervové stimulanty (metylphenidate)
6. N-metyl-D-aspartát antagonisty (ketamín a síran horečnatý)
7. antiserotonergické lieky (ondansetron, granisetron, dolasetron a urapidil)
8. GABA agonisty (midazolam a propofol)
9. blokátory sodíkových kanálov (lidokain)
10. benzodiazepínový antagonist (flumazenil)
11. protizápalové lieky (dexametazón)

Perioperačné svrbenie

Svrbenie v intraoperačnom a pooperačnom období býva spojené s podávaním opiátov a vyskytuje sa podľa rôznych štúdií v širokom rozmedzí – od 30 % do 100 %. Na svrbenie sú náchylnejšie pacientky, ktoré dostávali opiáty. Zvláštnu skupinu predstavujú ženy, ktorým boli podávané opioidy v súvislosti s pôrodom. Výskyt pooperačného svrbenia u nich sa udáva okolo 60 % (26). Zdá sa, že incidencia priamo úmerne súvisí s hladinami estrogénov v krvi. Aj keď presný mechanizmus vzniku svrbenia po operácii zostáva nejasný, predpokladá sa aktivácia μ opioidových receptorov v zadných rohoch miechy. Možná je odpoveď na opioidy v medulla oblongata pomocou cefalickej migrácie opioidov. Do procesu vstupuje pravdepodobne aj modulácia metabolizmu serotonínu v interakcii pôsobenia opiátov na 5-HT₃ receptory. Zapájanie sa prostaglandínov je na genézu pruritu vyvolanom opioidmi dôležité. Farmakologické stratégie na prevenciu alebo liečbu pruritu sú nasledujúce:

1. antagonisty 5-HT₃ receptorov, 2. antagonisty opiátov, 3. antihistaminiká, H₁ a H₂ blokátory, 4. nesteroidné antireumatiká, 5. droperidol (27, 28).

Redukcia žalúdočnej sekrécie

Prevencia aspirácie a zápalu pľúc, ktorý je spôsobený opakovanou regurgitáciou žalúdočnej šťavy z plného žalúdka počas anestézie, je obávanou anestéziologickou komplikáciou. Okrem pôstu, existujú vhodné opatrenia na prevenciu aspirácie. Patrí medzi ne žalúdočná dekompresia, zrýchlenie vyprázdňovania žalúdka, použitie techniky rýchleho úvodu,

intubácia so Sellickovým manévrom (29). Farmakologicky existujú lieky, ktoré môžu potlačať sekréciu žalúdočných štiav a znížiť objem a pH žalúdočnej šťavy. Patria medzi ne antagonisty H₂-receptorov (H₂RAs), alebo inhibítory protónovej pumpy. V metaanalýze Puig a kol. (30), analyzoval 1 673 pacientov v 18 štúdiách. Pacienti s rizikom aspirácie mali pri rôznych liekoch s optimálnou dávkou a spôsobom podania rovnaké výsledky. Zistili, že H₂ antagonisty boli lepšie ako PPI pri znížení žalúdočnej kyslosti, ak boli podávané perorálne v jednej dávke niekoľko hodín pred anestéziou. Avšak, neboli pozorované žiadne rozdiely, pokiaľ ide o účinné látky, ak boli podávané v dvoch dávkach (v noci pred operáciou a ráno v deň operácie), alebo ak boli podávané intravenózne.

„Nové lieky“ na zníženie úzkosti a na sedáciu v premedikácii

A₂-agonisty – klonidín a dexmedetomidín

Klinická štúdia s perorálnym klonidínom a midazolamom sledovala u detí ako nosné ciele: prijatie liečiva, predoperačné sedovanie, kvalitu akceptovania masky a recovery. Autori zistili, že chuť klonidínu je hodnotená prijateľnejšie a nástup sedácie je rýchlejší ako pri midazolame. Avšak, úroveň sedácie pred operáciou bola pri midazolame vyššia ako pri klonidíne (31). Kvalita akceptovania masky bola rovnako uspokojivá. Autori zaznamenali trend k zvýšenému výskytu pooperačnej agitácie pri použití midazolamu (32).

Metaanalýza z roku 2015 sumarizuje 10 podobných štúdií. Jej autori zistili, že klonidín v porovnaní s midazolamom produkuje viac uspokojivú úroveň sedácie. Klonidín produkuje účinnejšiu včasnú pooperačnú analgéziu (33). Podľa štúdie z 2012 bolo len 11 relevantných štúdií, ktoré sledovali 742 detí, ktoré operáciu absolvovali s premedikáciou klonidínom vs. placebo, alebo vs. iný liek. Pre rôznorodosť medzi pokusmi nie sú závery jednoznačné, ale klonidín v dostatočnom dávkovaní (4 mg/kg), by mohol mať priaznivý vplyv na pooperačnú bolesť u detí. Nežiaduce účinky boli minimálne, ale niektoré štúdie používali profylakticky atropín s úmyslom zabrániť bradykardii a hypotenzii (34).

V porovnaní s klonidínom je dexmedetomidín selektívnejší, má rýchlejší nástup, rýchlejšie dosahuje plazmatickú koncentráciu, má kratší eliminačný polčas, je vhodnejší na premedikáciu ako klonidín. Dexmedetomidín produkoval v štúdií lepšiu sedáciu, ale prekvapivo midazolamom bola dosiahnutá lepšia spolupráca u detí. Tieto štúdie dokázali, že premedikácia zlepšuje spoluprácu pacientov s personálom, redukuje bolesť a požiadavky na analgetiká, redukuje poanestetické delírium a triašku. Dexmedetomidín podaný v premedikácii bol spojený s významným poklesom tlaku a bradykardiou (35).

Melatonín

Melatonín má sedatívne, hypnotické, analgetické, protizápalové, antioxidantné a chronobiotické vlastnosti, ktoré ho pasujú za atraktívnu alternatívu premedikácie. Kvalitatívny systematický prehľad literatúry týkajúci sa perioperačného použitia melatonínu ako anxiolytika alebo analgetika u dospelých pacientov ukázal štatisticky významné zníženie predoperačnej úzkosti pri použití melatonínu v premedikácii v porovnaní s placebom. Opioid-šetriaci efekt alebo znížené skóre pooperačnej bolesti boli jasné v piatich štúdiách, zatiaľ čo tri štúdie boli rozporuplné. Melatonín ako premedikácia je účinný pri zmiernení predoperačnej úzkosti u dospelých, jeho analgetický účinok zatiaľ zostáva kontroverzný (36).

Záver

Premedikácia má aj v súčasnosti dôležitú úlohu. Separovať jej prioritu iba ako zdroj predoperačnej sedácie je nedostatočné. Predoperačná medikácia dokáže uľahčiť priebeh anestézie a zabrániť mnohým problémom, ktoré nemusia ovplyvniť samotný výsledok operácie, ale komplikujú svojím charakterom pooperačné obdobie a zotavenie pacienta. „Malé veľké“ poanestetické problémy môžu vyžadovať ďalšiu medikáciu a špeciálne opatrenia, ktoré predlžujú pobyt pacienta v nemocnici.

Literatúra

1. Steeds C, Orme R. Premedication. *Anaesthesia and intensive care medicine*. 2006;7(11):393–396.
2. Walker KJ, Smith AF. Premedication for anxiety in adult day surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;7(4):CD002192. doi: 10.1002/14651858.CD002192.pub2.
3. Howell TK, Smith S, Rushman SC, et al. A comparison of oral transmucosal fentanyl and oral midazolam for premedication in children. *Anaesthesia*. 2002;57(8):798–805.
4. Beecher HK, Keats AS, Mosteller F, Lasagna L. The Effectiveness of Oral Analgesics (Morphine, Codeine, Acetylsalicylic Acid) and the Problem of Placebo "Reactors" and "Non-Reactors". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1953;109(4).
5. Sheen MJ, Chang FL. Anesthetic premedication: new horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2014;25(3):134–142.
6. Manyande A, Cyna AM, Yip P, Chooi C, Middleton P. Non-pharmacological intervention for assisting the induc-

- tion of anesthesia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 14;(7):CD006447.
- 7.** Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;20(5):CD009491.
- 8.** Egbert LD, Battit G, Turndorf H, Beecher HK. The value of the preoperative visit by an anesthetist. A study of doctor-patients raport. *JAMA*. 1963;185(7):553–5.
- 9.** Sittl R, Rmich D, Lang PM. Update preemptive analgesia: options and limits preoperative pain therapy. *Anaesthesist*. 2013;62(10):789–96.
- 10.** Devin CJ, McGirt MJ. Best evidence in multimodal management pain in spine surgery and mean assesing postoperative pain and functional outcomes. *J Clin Neurosci*. 2015; pii: S0967-5868(15)00015-6. doi: 10.1016/j.jocn.2015.01.003.
- 11.** Penprase B, Brunetto E, Dahmani E, Forthoffer JJ, Kapoor S. The efficacy preemptive analgesia for postoperative pain control: systematic rewiw of literature. *AORN J*. 2015;101(1):94–105. e8. doi: 10.1016/j.aorn.2014.01.030.
- 12.** Rashiq S, Dick BD. Post-surgical pain syndromes: a review for the non-pain specialist. *Can J Anaesth*. 2014;61(2):123–30.
- 13.** Parekh S, Gardener C. Intraoperative local anaesthesia for reduction of postoperative pain following general anaesthesia for dental treatment in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD009742. doi: 10.1002/14651858.CD009742.pub2.
- 14.** Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: preventive analgesia : Quo vadimus. *Anesth Analg*. 2011;113(5):1242–53.
- 15.** Rivkin A, Rivkin MA. Perioperative nonopioid agents for pain control in spinal surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(21):1845–57. doi: 10.2146/ajhp130688.
- 16.** Devin CJ, McGirt MJ. Best evidence in multimodal pain management in spine surgery and means of assesing postoperative pain and functional outcomes. *J Clin Neurosci*. 2015;22(6):930–8. doi: 10.1016/j.jocn.2015.01.003. Epub 2015 Mar 9.
- 17.** Gan TJ, Diemusch P, Habib AS, Kovac A, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118(1):85–113.
- 18.** Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanism of postoperative vomiting and nausea. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:55–66. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.037. Epub 2013 Oct 26. Review.
- 19.** Apfell CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, Shilling A, Shi YY, Leslie JB, Allard M, Turan A, Windle P, Odom-Forren J, Hooper VD, Radke OC, Ruiz J, Kovac A. Who is risk for postoperative discharge nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2012;117(3):475–86.
- 20.** Torossian A, Bräuer A, Höcker J, Bein B, Wulf H, Horn EP. Preventing inadvertent postoperative hypothermia. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(10):166–72. doi: 10.3238/arztebl.2015.0166 PMID: 25837741
- 21.** Karalipillai D, Story D, Hart GK, Bailey M, et al. Postoperative hypothermia and patient outcomes after major elective non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2013;68(6):605–11. doi: 10.1111/anae.12129. Epub 2013 Apr 17.
- 22.** Grundman U, et al. Comparative study of pethidine and clonidine for prevention of postoperative shivering. A prospective, randomized placebo – controlled double – blind study. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1997;32(1):36–42.
- 23.** T M, Kaparti L. A randomised trial comparing efficacy, onset and duration of action of pethidine and tramadol in abolition of shivering in the intra operative period. *J Clin Diag Res*. 2014;8(11):GC07-9. doi: 10.7860/JCDR/2014/10584.5148. Epub 2014 Nov 20.
- 24.** Lewis SR, Nicholson A, Smith AF, Alderson P. Alpha 2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following general anesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 10;(8):CD011107. doi: 10.1002/14651858.CD011107.pub2.
- 25.** Parks SM, Mangat HS, Berger K, Rosengart AJ. Efficacy spectrum of antishivering medications: metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2012;40(11):3070–82. doi: 10.1097/CCM.0b013e31825b931e.
- 26.** Ko MC. Neuroaxial opioid induced itch and its pharmacological antagonism. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;226:315–35. doi: 10.1007/978-3-662-44605-8_17.
- 27.** Heesen M, Böhmer J, Brinck EC, Kontinen VK, Klöhr S, Rossaint R, Straube S. Intravenous ketamine during spinal and general anaesthesia for caesarean section: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(4):414–26. doi: 10.1111/aas.12468. Epub 2015 Mar 1.
- 28.** Solak Y, Biyik Z, Gaipova A. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintance haemodialysis patients. *Nephrology*. 2012;17(8):710–7.
- 29.** Bohman JK, Kashyap R, Lee A, He Z. A pilot randomized clinical trial assesing tre effect of cricoid pressure on risk of aspiration. *Clin resp J*. doi: 10.1111/crj.12508. [Epub ahead of print]
- 30.** Puig I, Calzado S, Suárez D, Sánchez-Delgado J, López S, Calvet X. Meta-analysis comparative efficacy of H2- receptor natagonist and proton pump inhibitors for reducing aspiration risk during anesthesia, depending on the administration route and schedule. *Pharmacol Res*. 2012;65(4):480–90. doi: 10.1016/j.phrs.2012.01.005. Epub 2012 Jan 21.
- 31.** Gupta S, Singh D, Sood D, Kathuria S. Role of dexmedetomidine in early extubation of the intensive care unit patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(1):92–8.
- 32.** Wolf A, McKay A, Spowart C, Granville H, Boland A, Petrou S, Sutherland A, Gamble C. Prospective multicentric and randomised, double blind, equivqlency study comparing clonidine and midazolam as intravenous sedative agents in critically ill children: The SLEEPS study. *Health Technol Assess*. 2014;18(71):1–212. doi: 10.3310/hta18710.
- 33.** Maurice – Szamburski A, Auquir P. Effect of sedative premedication on patient experience after general anaesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(9):916–25. doi: 10.1001/jama.2015.1108.
- 34.** Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116(6):1312–22. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825681cb.
- 35.** Pickard A, Davies P, Birnie K, Beringer R. Systematic review and metaanalysis of the effect of intraoperative A2 adrenergic agonists on postoperative behaviour in children. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):982–90. doi: 10.1093/bja/aeu093. Epub 2014 Apr 11.
- 36.** Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gogenur I. Melatonin for pre and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9(4):CD009861. doi: 10.1002/14651858.CD009861.pub2.

MUDr. Ľubomíra Romanová, PhD.

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny Fakulty zdravotníckych odborov Prešovskej univerzity, FNsP J. A. Reimana Jána Hollého 14, 080 01 Prešov romanova@fnspresov.sk
