الجمهوريّة العربيّة السوريّة
جامعة دمشق
كليّة الطب البشري
قسم التخدير والإنعاش

دراسة تطبيقية لتوصيات حديثة في الوقاية من الغثيان والإقياء بعد العمل الجراحي

Practical Study of New Recommendations in the Prevention of Post-operative Nausea and Vomiting

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في التخدير والإنعاش

إعداد الطالب الدكتور
أوس حسن

إشراف الأستاذة الدكتورة
منى عباس
رئيسة قسم التخدير والإنعاش
كلية الطب البشري – جامعة دمشق

2015

الملخّص

*** خلفية البحث وأهميته:**

يعد الغثيان والإقياء التالي للجراحة Post-operative Nausea and Vomiting (PONV) من أشيع الشكايات بعد العمليات الجراحية المجراة تحت التخدير العام. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية تطبيق التوصيات الحديثة في الوقاية من الـــ PONV ومقارنتها ببعض ممارساتنا السريرية.

*** مواد البحث وطرائقه:**

الدراسة تجريبية عشوائية مضبوطة، وشملت 127 مريضاً ومريضةً خضعوا لعمليات جراحية تحت التخدير العام في مشافي جامعة دمشق. تم توزيع المرضى وفقاً لعدد عوامل الاختطار لحدوث الـــ PONV لديهم إلى مجموعتين: I (المرضى ذوي الخطورة المنخفضة والمتوسطة، 94 مريضاً)، وII (المرضى ذوي الخطورة المرتفعة، 33 مريضاً). تم توزيع مرضى المجموعة I بشكل عشوائي إلى 3 مجموعات فرعية: I A (31 مريضاً، أعطوا ديكساميتازون 8 مغ IV + أوندانسيترون 4 مغ IV)، وI B (31 مريضاً، أعطوا ديكساميتازون 8 مغ IV + ميتوكلوبراميد 10 مغ IV)، وI C (32 مريضاً، أعطوا غفلاً). كما تم توزيع مرضى المجموعة II بشكل عشوائي إلى 3 مجموعات فرعية: II A (11 مريضاً، أعطوا ديكساميتازون 8 مغ IV + أوندانسيترون 4 مغ IV)، وII B (11 مريضاً، أعطوا ديكساميتازون 8 مغ IV + أوندانسيترون 4 مغ IV + تخدير وريدي كامل بالبربوفول TIVA)، وII C (11 مريضاً، أعطوا غفلاً).

*** النتائج:**

معدل الوقوع الإجمالي للـــ PONV في كامل الدراسة 29.92%. بلغت نسب الاختطار RR للوقاية من الـــ PONV في I A وI B مقارنة مع الغفل: 0.42 و0.76 على الترتيب، مع عدد لازم للمعالجة NNT: 5 مقابل 11 (P value: 0.01). بينما بلغت نسب الاختطار RR للوقاية من الـــ PONV في II A وII B مقارنة مع الغفل: 0.43 و0.29 على الترتيب، مع عدد لازم للمعالجة NNT: 3 مقابل 2 (P value > 0.05).

*** الاستنتاج:**

إن تطبيق التوصيات الحديثة للوقاية من الـــ PONV باستخدام مشاركة الديكساميتازون 8 مغ مع الأوندانسيترون 4 مغ أكثر نجاعة وفعالية من مشاركة الديكساميتازون 8 مغ مع الميتوكلوبراميد 10 مغ عند المرضى ذوي الخطورة المنخفضة والمتوسطة، واستخدام مشاركة ثنائية من مضادات الإقياء مع الـــ TIVA أكثر نجاعة وفعالية من استخدام المشاركة الثنائية لوحدها عند المرضى ذوي الخطورة المرتفعة.

*** كلمات مفتاحية:**

غثيان وإقياء تالي للجراحة – ديكساميتازون – أوندانسيترون – ميتوكلوبراميد – تخديروريدي كامل.

Abstract

*** Background:**
Post-operative Nausea and Vomiting (PONV) is one of the most common complaints after general anesthesia. This study aims to evaluate the effectiveness of the new recommendations in the prevention of PONV and compare that with some of our clinical practice.

*** Methods:**
This study is a randomized controlled trial which includes 127 patients (pts) had surgeries under general anesthesia at the hospitals of Damascus University. The patients were allocated regarding their PONV risk factors to 2 groups: I (low & medium risk, 94 pts) and II (high risk, 33 pts). Group I patients were randomly allocated to 3 subgroups: I A (31 pts, Dexamethasone 8 mg IV + Ondansetron 4 mg IV), I B (31 pts, Dexamethasone 8 mg IV + Metoclopramide 10 mg IV), and I C (32 pts, placebo). Group II patients were also allocated randomly to 3 subgroups: II A (11 pts, Dexamethasone 8 mg IV + Ondansetron 4 mg IV), II B (11 pts, Dexamethasone 8 mg IV + Ondansetron 4 mg IV + TIVA with Propofol), and II C (11 pts, placebo).

*** Results:**
The overall incidence of PONV was 29.92%. The Risk Ratios (RR) for the prevention of PONV in the subgroups I A and I B compared to placebo were: 0.42 and 0.76 respectively, with NNT: 5 vs 11 (P value: 0.01). On the other hand, The RR for the prevention of PONV in the subgroups II A and II B compared to placebo were: 0.43 and 0.29 respectively, with NNT: 3 vs 2 (P value > 0.05).

*** Conclusion:**
Applying the new recommendations in the prevention of PONV by using the combination of Dexamethasone 8 mg IV and Ondansetron 4 mg IV had better efficacy and effectiveness than the combination of Dexamethasone 8 mg IV and Metoclopramide 10 mg IV for low and medium risk patients, and using two antiemetics with TIVA had better efficacy and effectiveness than using the same antiemetics alone for high risk patients.

*** Key Words:**
PONV – Dexamethasone – Ondansetron – Metoclopramide – TIVA.

جدول المحتويات

الغلاف 1
الملخّص 2
Abstract 3
جدول المحتويات 4

أولاً: الدراسة النظرية

❖ **مقدمة** **7**
❖ **السببيات:** **8**
* المواد السامة في لمعة السبيل الهضمي 9
* السموم والأدوية الممتصة 9
* تنبيه الجهاز الدهليزي 11
❖ **عوامل الاختطار والمنبئات المستقلة:** **11**
* تمييز المرافقة من السببية 11
* العوامل التي قد لا تكون وثيقة الصلة 12
* المنبئات المستقلة المتعلقة بالمريض 12
* المنبئات المستقلة المتعلقة بالتخدير 14
* المنبئات المستقلة المتعلقة بالجراحة 17
* تقييم الخطورة 19
❖ **الاستراتيجيات الوقائية بمضادات الإقياء:** **20**
* قياس الغثيان والإقياء/التهوّع: 20
– مقاييس النجاعة والفعالية 23
– فرق الاختطار المطلق والعدد اللازم للمعالجة 23
– إنقاص الاختطار النسبي ونسبة الاختطار 24
– الفائدة النسبية للخلو من الأعراض 25
– إمكانية تعميم نتائج دراسة ما 25
* تدبير الألم ما حول الجراحة: 27
– التخدير الموضعي 27
– التخدير الناحي 27
– المسكنات غير الأفيونية 28
– مضادات الإقياء 28
* دراسات الـــ meta-analysis 28

❖ **مضادات الإقياء:** **29**
– ضواد الدوبامين 30
– ضواد الهستامين 33
– مضادات الكولينيات 34
– ضواد السيروتونين 35
– الكورتيكوستيروئيدات 37
– ضواد النوروكينين 38
– مضادات إقياء أخرى 39
* المشاركات والمعالجة متعددة العوامل 40
* الأساليب البديلة أو المساعدة 43
* الأساليب ذات التأثير المعدوم أو المحدود 44
* حالات خاصة: 45
– تخدير الأطفال 45
– الغثيان والإقياء التالي للتخريج 45
* المعالجة الإنقاذية 46
❖ **دليل منطقي لتدبير الـــ PONV:** **48**
* فكر في أهمية الوقاية من الـــ PONV 49
* عدل تبعاً لاحتياجات المريض: 49
– بروتوكول الـــ PONV المعدل حسب الخطورة 49
– بروتوكول الـــ PONV الثابت (المركب) 52
* استخدم المعالجة الإنقاذية بدون تأجيل 54
ثانياً: الدراسة العملية
* أهداف الدراسة 56
* تصميم الدراسة والطرق التجريبية 56
* مخطط الدراسة 60
* المتغيرات التي تمت دراستها 61
* متابعة المرضى 61
* معالجة وتحليل البيانات 61
* النتائج 62
* المناقشة 75
* التوصيات 84
* الملاحق 85
* المراجع 91

أولاً:

الدراسة النظرية

الغثيان والإقياء التالي للجراحة
Postoperative Nausea and Vomiting (PONV)

❖ مقدمة:

يحدث الغثيان والإقياء في الفترة التالية للعمل الجراحي عند 20-30% من المرضى[1]، ويعدان ثاني أشيع شكاية مسجلة بعد الألم[2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. بعد المراجعة الأساسية التي قام بها Watcha وWhite عام 1992[9]، أصبح مصطلح الغثيان والإقياء التالي للجراحة Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) هو المصطلح السريري الأكثر استخداماً. وفي عام 1999، أصبح الـــ PONV عنواناً لموضوع طبي في المكتبة الوطنية للطب The National Library of Medicine. إن مصطلح الـــ PONV المستخدم في هذا البحث يعكس استخدامه الواسع الإنتشار الذي يصف الأعراض المركبة التالية للجراحة من غثيان nausea و/أو إقياء vomiting و/أو تهوّع retching. إن وصف هذه الأعراض بأنها تالية للجراحة يجب ألّا يفسر على أن الجراحة هي السبب المباشر الأكثر أهمية لحدوثها، مع أن ذلك اعتقاد واسع الإنتشار. تقترح الآن عدة دراسات حشدية استباقية prospective cohort studies كبيرة أن الوقوع المتنوع للـــ PONV المشاهد بعد أنماط مختلفة من الجراحات يمثل إلى حد كبير انعكاساً لعوامل اختطار risk factors هامة متعلقة بالمريض وأخرى متعلقة بالتخدير أكثر من تلك المتعلقة بالجراحة نفسها[4, 5, 8].

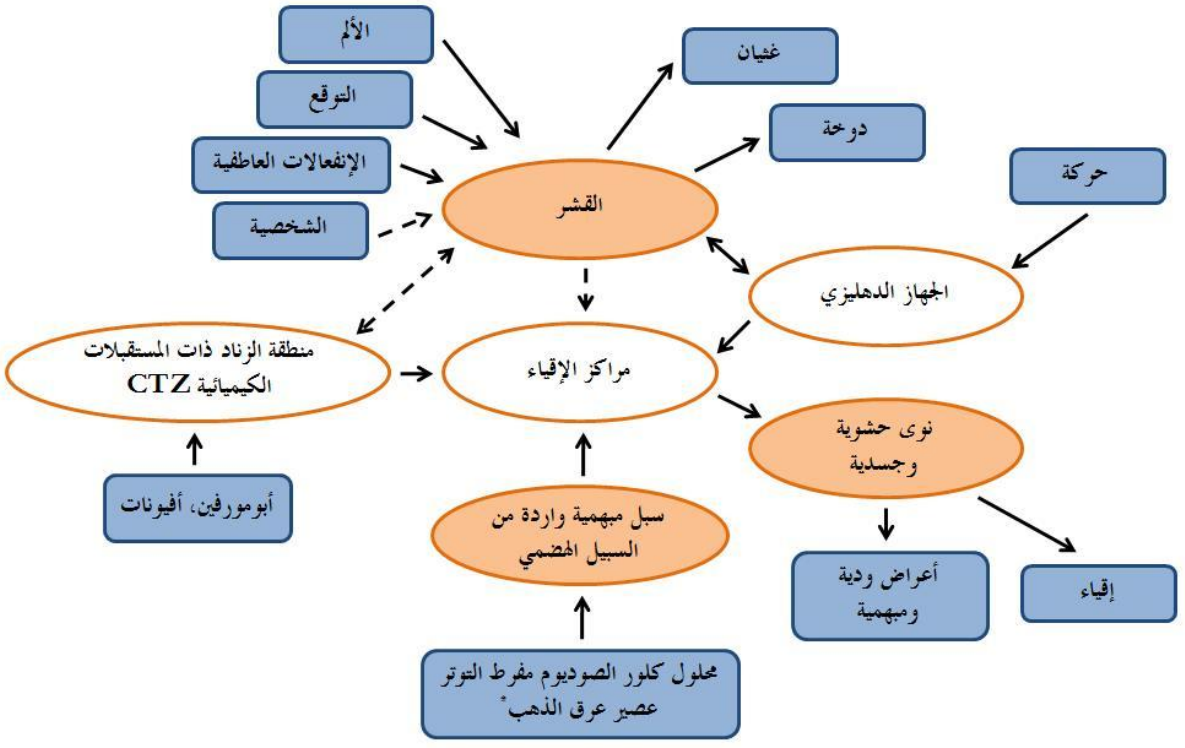
يمكن أن يكون الـــ PONV تجربة مزعجة، لدرجة أن المرضى غالباً ما يعتبرونه أسوأ من الألم التالي للجراحة[10]. بيّنت بعض الدراسات الجيدة التصميم أن استعداد المرضى لدفع المال من أجل معالجة فعالة للـــ PONV بمضادات الإقياء antiemetics قد بلغ 56$ في الولايات المتحدة الأمريكية[11] و65€ في أوروبا[12]. تُحسِّن الوقاية من الـــ PONV عند المرضى عاليي الخطورة من تقييم العافية والرضى بعد الجراحة بشكل هام[13]. إن تجربة الـــ PONV محددة لذاتها عادة، ولكن الإقياء/التهوع التالي للجراحة Postoperative Vomiting (POV) يمكن أن يقود إلى بعض الإختلاطات النادرة ولكن الخطيرة، مثل استنشاق محتويات المعدة (ذات رئة استنشاقية)، أو تفزّر القطب الجراحية، أو تمزّق المري (متلازمة Boerhaave)، أو نفاخ تحت الجلد، أو ريح صدرية (لم يحدد الوقوع الفعلي الناجم عن الـــ PONV)، أو تمزق رغامى، أو فقد رؤية[14, 15]. يمكن للـــ PONV أن يؤخِّر تخريج المريض من وحدة العناية التالية للتخدير Postanesthesia Care Unit (PACU)، وقد يكون السبب الرئيسي للقبولات المشفوية غير المتوقعة بعد التخدير السامح بالتجوّل ambulatory anesthesia (تخدير العمليات الصغرى)[16]. إن التكلفة السنوية للرعاية الصحية للـــ PONV تصل إلى بضع مئات الملايين من الدولارات في الولايات المتحدة وحدها[17, 18]. لذلك، تهدف الوقاية من الـــ PONV إلى إنقاص الإنزعاج الذي قد يسببه للمرضى والذي يؤثر على رضاهم عن مستوى الخدمة الصحية المقدمة لهم، وإنقاص تكاليف الرعاية الصحية الإضافية

بسبب تأخر تخريج المرضى أو القبولات المشفوية غير المتوقعة بعد التخدير السامح بالتجول، بالإضافة إلى إنقاص الاختلاطات التي قد تنجم عن الإقياء التالي للجراحة.

إن الحاجة المستمرة لتحسين فهم الـــ PONV والوقاية منه وعلاجه تنعكس في الأدب الطبي: أكثر من 2000 دراسة عشوائية مضبوطة randomized controlled trials حول الـــ PONV تم نشرها في المجلات، وتقريباً 200 دراسة جديدة تنشر كل سنة. يعود ذلك في جزء منه إلى اهتمام الصناعات الدوائية بتطوير معالجات جديدة وأكثر فعالية لهذه الحالة. يهدف هذا البحث إلى تقديم مراجعة حديثة للـــ PONV عن طريق دراسة موضوعية معمقة تسمح بإظهار التباينات بين المعتقدات التقليدية وأفضل الأدلة المتوفرة. هذه المعرفة والفهم الجديدان يجب أن يمكّنا القارئ من تدبير أفضل للـــ PONV في الممارسة السريرية اليومية.

❖ السببيات Etiologies (سبل الغثيان والإقياء Pathways for Nausea and Vomiting):

يمكن أن يُحرَّض الغثيان والإقياء من خلال سبل مختلفة، كما هو مبيّن في الشكل–1[19, 20]:



الشكل–1: سبل الغثيان والإقياء (الخطوط المنقطة هي سبل افتراضية مع دليل غير مباشر فقط).

(Created by Christian Apfel, MD, PhD.)

* **عصير عرق الذهب Ipecacuanha Juice:** عصير يستخلص من جذور مجففة لنبات برازيلي يستخدم كمقيّء ومقشّع.

*** المواد السامة في لمعة السبيل الهضمي:**

إن ابتلاع مواد سامة (مثل محلول سالين saline مفرط التوتر أو سلفات النحاس) ينجم عنه تحرير السيروتونين ([5-HT] 5-hydroxytryptamine) serotonin من الخلايا المعوية الأليفة للكروم enterochromaffin cells في جدار الأمعاء[21]. تحوي هذه الخلايا أكثر من 90% من سيروتونين الجسم، ويبدو أنها تحرره تحت تأثير منبهات كيميائية وميكانيكية مختلفة. يمكن أن يتحرر السيروتونين أيضاً بشكل غير مباشر عن طريق مستقبلات M_3، والمستقبلات الأدرينية β، والمستقبلات H_3. وعلى العكس من ذلك، فقد أُقترِح أن تنبيه مستقبلات $GABA_B$، ومستقبلات $5\text{-}HT_4$، والمستقبلات الأدرينية α_2، ووجود عديد الببتيد المعوي الفعال في الأوعية والسوماتوستاتين ينقص من تحرر السيروتونين[19]. يُفرَز السيروتونين بالقرب من النهايات الواردة للعصب المبهم من جدار الأمعاء والتي تصل إلى الجزء الظهري من جذع الدماغ عن طريق نواة السبيل الفرد nucleus tractus solitaries كما تبين في النماذج الحيوانية التي أدى فيها قطع المبهم vagotomy إلى حصر الإقياء المُحرَّض بالسيزبلاتين cisplatin-induced emesis[22]. تقود الكميات الكبيرة من السيروتونين المتحررة من أورام الكارسينوئيد العصبية الصماوية إلى البيغ (التورّد)، والإسهال، والوزيز، والمعص البطني، ولكن لا تقود عادة إلى الغثيان والإقياء. هذا ما يقترح أن المحرضات السيروتونية للإقياء متواسطة بشكل أساسي عن طريق الجهاز العصبي المستقل أكثر منه عن طريق مجرى الدم. لذلك، بالرغم من أن الإفراز الكلوي للـــ 5-hydroxyacetic acid (مستقلب للسيروتونين ذو عمر نصفي أطول بكثير) يترافق مع الـــ PONV بعد جراحة البطن[23]، إلّا أن العلاقة السببية مع الـــ PONV لا تزال غير واضحة.

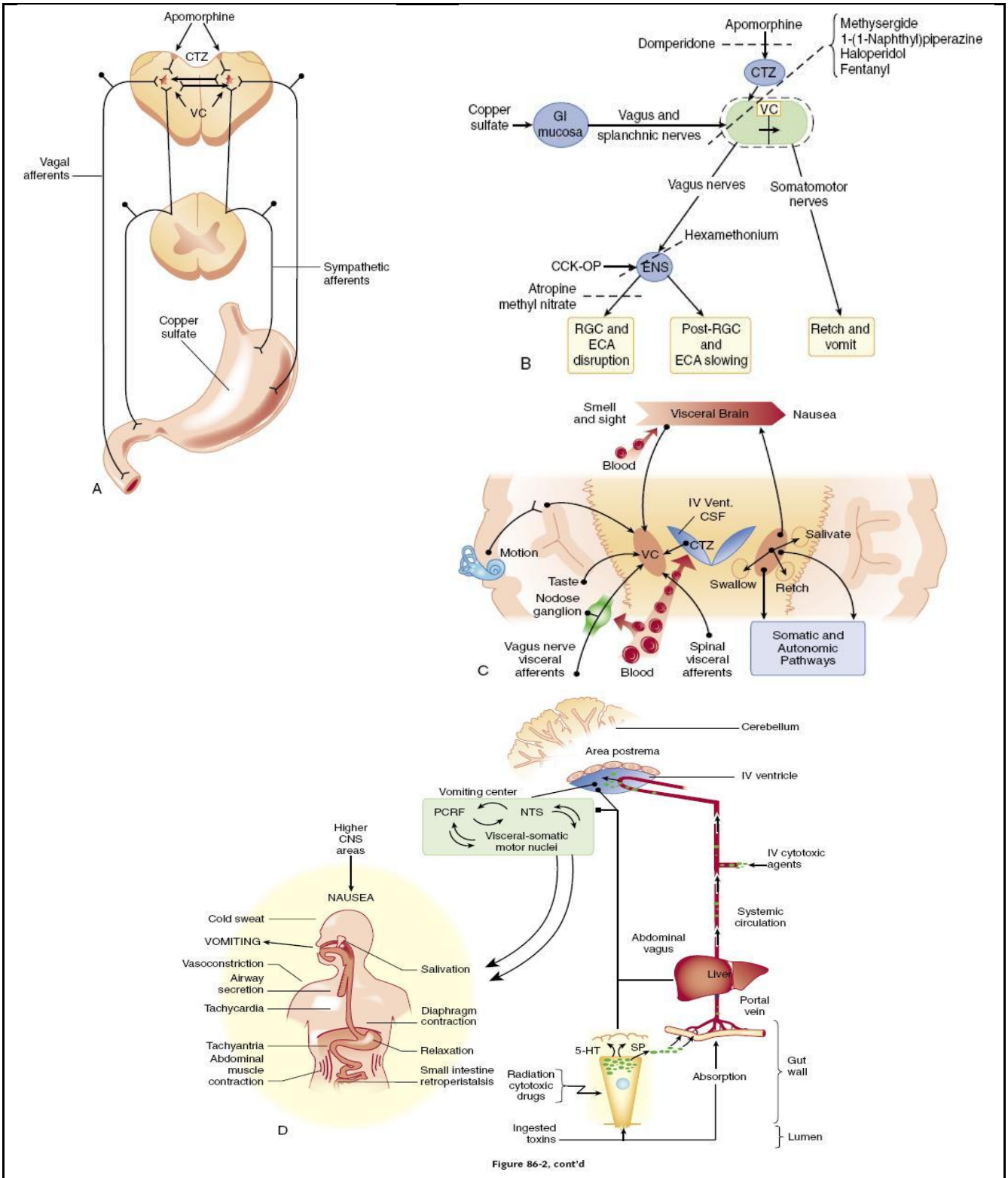
*** السموم والأدوية الممتصة:**

إن السموم أو الأدوية الممتصة الجائلة في الدم يمكن أن تسبب الغثيان والإقياء بوساطة تنبيه منطقة الزناد ذات المستقبلات الكيميائية Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ) [24]. تقع الـــ CTZ في الباحة المنخفضة area postrema الموجودة في أرضية البطين الرابع. بالرغم أن الـــ CTZ تتوضع تشريحياً في الجملة العصبية المركزية، إلّا أن بطانتها النفوذة بشكل مميز (يعني أنها تفتقد للحاجز الدموي الدماغي) تسمح لها بكشف المواد المحرضة للإقياء في مجرى الدم كما لو أنها عضو محيطي[25]. اعتماداً على سلسلة من الدراسات، تمكن كل من Borison وWang في أوائل الخمسينات من إثبات أن الـــ CTZ تحوي كمية كبيرة من المستقبلات وأن تنبيهها يمكن أن يرسل منبهات محرضة للإقياء إلى مركز الإقياء vomiting center في جذع الدماغ ليفعل منعكس الإقياء vomiting reflex (الشكل–2)[26, 27, 28, 29, 30].

رغم أن هذه الآلية تشرح كيف يمكن للأبومورفين apomorphine (شاد* للمستقبلات الدوبامينية D2 نوعي إلى حد ما) أن يحرض الإقياء، وكيف يمكن للدروبيريدول droperidol (ضاد للمستقبلات الدوبامينية D2)

---

* ورد في المعجم الطبي الموحّد ترجمة agonist: ناهضة أو ناهض (ولكن آثرنا ترجمتها بـــ شاد)، وantagonist: مناهضة أو ضادة (ج: ضوادّ).



الشكل–2: نماذج مختلفة من التمثيل الترسيمي لمنعكس الإقياء حسب Wang وBorison عام 1952 (A)، وحسب Lang وMarvig عام 1989 (B)، وحسب Borison وMcCarthy عام 1981 (C)، وحسب Andrews وRapeport وSanger عام 1988 (D). لاحظ أن جميع هذه النماذج تحوي العناصر الرئيسية ذاتها.

GI: gastrointestinal – CTZ: chemoreceptor trigger zone – VC: vomiting center - CCK-OP: cholecystokinin octapeptide – ENS: enteric nervous system – RGC: retrograde giant contraction – ECA: electrical control activity – NTS: nucleus tractus solitaries – PCRF: parvicellular reticular formation - 5-HT: 5-hydroxytryptamine – SP: substance P.

أن يعاكس تأثير الأبومورفين المحرض للإقياء، إلّا أنه لا يزال من غير الواضح كيف يمكن للـــ CTZ أن تحسّ وتحوّل المنبهات المقيئة ولماذا لا يعد الغثيان والإقياء من الآثار الجانبية النموذجية لتسريب الدوبامين. مرة أخرى، لا يزال من غير الواضح لماذا تفشل بعض شادات المستقبلات الجائلة في الدم في تحريض الغثيان والإقياء في حين تمنع الضوادّ الموافقة لهذه المستقبلات حدوث الغثيان والإقياء أو تقلل منه.

*** تنبيه الجهاز الدهليزي:**

يعد الجهاز الدهليزي vestibular system مصدراً آخر للمنبهات المحرضة للإقياء، كما هو ملاحظ في داء السفر (داء الحركة) motion sickness، أو داء مينيير Ménière's disease [31, 32, 33]. ويعتبر داء السفر أحد عوامل الاختطار للـــ PONV [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. لا يعرف ما إذا كانت الإشارات الواردة من الجهاز الدهليزي تسهم في الحالة المحرضة للإقياء في مركز الإقياء، أو أن المخدرات أو المسكنات الأفيونية تسهم في حساسية العضو الدهليزي أو معالجة الإشارات.

❖ عوامل الاختطار Risk Factors والمنبئات المستقلة Independent Predictors:

*** تمييز المرافقة Association من السببية Causality:**

إن معرفة عوامل الاختطار تلعب دوراً أساسياً في وضع القرار التشخيصي والعلاجي في الطب. من المحتمل أن مصطلح عامل اختطار risk factor قد استخدم لأول مرة في دراسة فرامينغهام Framingham study، التي بيّنت أن خطورة الإصابة بمرض القلب كانت مترافقة مع حالات خاصة مثل ارتفاع التوتر الشرياني والمستويات العالية من الكوليسترول والتدخين. إن معرفة أي من عوامل الاختطار يشكل غالباً السبب causal أو أنه مجرد مرافق correlational قد تكون هامة لوضع أدوات صحيحة لتقييم الخطورة من أجل استخدامها في القرارات السريرية. مثلاً، تعد النساء أكثر عرضة من الرجال لبعض المنبهات المحرضة للإقياء (مثل الحركة والمعالجة الكيميائية والمخدرات الإنشاقية والأفيونات)[34, 35]. إذا اعتبرنا أن متوسط وقوع الـــ PONV هو حوالي 30% إجمالاً، وأن الإناث أكثر احتمالاً للإصابة بالـــ PONV بحوالي ثلاثة أضعاف[3, 5]، فهذا يعني أن متوسط الوقوع عند المرضى الذكور والإناث يجب أن يكون في المجال ما بين 15% و45% (مع افتراض تخدير العدد نفسه من الذكور والإناث)[36]. لذلك، ليس من المدهش أن واحدة من كل مريضتين تقريباً تخضعان لجراحة نسائية ستعاني من الـــ PONV. من وجهة النظر هذه، فإن نوع الجراحة يمكن أن يعد عامل اختطار للـــ PONV. على أية حال، إن وضع سياسة للاستخدام الروتيني لمضادات الإقياء للوقاية من الـــ PONV عند النساء اللواتي يخضعن لجراحة نسائية دون الجراحات الأخرى لن يعترف بأن الجراحات غير النسائية المطوّلة عند النساء تترافق بنسب وقوع للـــ PONV أعلى من 50% [4, 5]، في حين أن الإجراءات النسائية القصيرة مثل توسيع عنق الرحم والتجريف قد تترافق بنسب وقوع للـــ PONV قليلة كـــ 7% [37]. من المفيد أكثر اعتبار أن الـــ PONV متعدد العوامل من حيث منشئه، بمعنى

أنه نتيجة للتعرض لعوامل محرضة للإقياء (مخدرات إنشاقية وأفيونات) عند مرضى لديهم استعداد (إناث ومن لديه قصة داء السفر وغير المدخنين). لقد تبين أن هذه العوامل لا تترافق فقط بزيادة حدوث الـــ PONV، بل تعتبرمنبئات مستقلة هامة للـــ PONV. يمكن أن نحصل على تنبؤ أفضل بالتركيز على تلك المنبئات المستقلة المثبتة في إحداثها للـــ PONV [38]. لذلك، نميز فيما يلي بين العوامل التي تترافق فقط بزيادة الخطر (عامل اختطار أو عوامل اختطار مرافقة) والعوامل التي تبين أنها متعلقة بحدوث الـــ PONV (عوامل اختطار مستقلة أو منبئات مستقلة).

*** العوامل التي قد لا تكون وثيقة الصلة:**

إنّ العديد من المراجعات وفصول الكتب تُدرج عدداً كبيراً من عوامل الاختطار للـــ PONV بصرف النظر عن الدليل أو درجة التأثير. ولقد أسهم ذلك في التباعد بين المعتقدات السريرية الشائعة حول عوامل الاختطار للـــ PONV والأدلة المنشورة. مثلاً، ذكر Eberhart وزملاؤه أن أكثر من 80% من أطباء التخدير الألمان يعتبرون البدانة عامل اختطار للـــ PONV [39]. بينما وجد Kranke وزملاؤه أن زيادة منسب كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) لا تترافق مع زيادة حدوث الـــ PONV [40]. يوجد تناقضات مشابهة حول تأثير التهوية بواسطة قناع الوجه[41, 42]، واستخدام الأنبوب الأنفي المعدي أو الفموي المعدي[43, 44, 45]، والاستخدام الوريدي للنيوستغمين neostigmine لمعاكسة الحصار العصبي العضلي[46, 47]، وطور الدورة الطمثية[48]، وحتى الطقس أو طور القمر[49, 50]. لذلك، ستركز المناقشة التالية لعوامل اختطار الـــ PONV على تلك العوامل المدعومة جيداً بالأدب الطبي. طبعاً قد يكون هناك عوامل اختطار أخرى غير معروفة أو غير مدروسة بشكل كافٍ حتى الآن. مثلاً، من الممكن للنقل السريع للمريض من غرفة العمليات إلى وحدة العناية بعد التخدير PACU وخاصة الإنعطافات السريعة أوالتباطؤات، أن تحرض الغثيان والإقياء. على أية حال، لم يدرس هذا سابقاً بشكل رسمي ولذلك لا يمكن تحديد أهميته. بناءً على ذلك، تركز المناقشة التالية على أفضل الأدلة المتوفرة.

- **المنبئات المستقلة المتعلقة بالمريض:**

– <u>الجنس الأنثوي:</u>

معظم الدراسات الحشدية الاستباقية المستخدمة لتحليلات التحوّف اللوجستي logistic regression قد بينت أن الجنس الأنثوي (عند البالغين) هو أقوى منبئ مستقل للغثيان التالي للجراحة[3, 8]، والإقياء التالي للجراحة[8, 51, 52]، واستعمال المعالجة الإنقاذية بمضادات الإقياء antiemetic rescue treatment [53]، والـــ PONV [2, 4, 5, 6, 37, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61] عموماً بغض النظر عن تقنية التخدير. إضافة إلى ذلك، لدى النساء عتبة أخفض لداء السفر[62] والقيء المفرط الحملي hyperemesis gravidarum [63]. إن سبب

زيادة الاستعداد الأنثوي للغثيان والإقياء غير واضح، ولكنه يستمر إلى ما بعد الإياس menopause ومعظم ما تبقى من حياة المرأة[64].

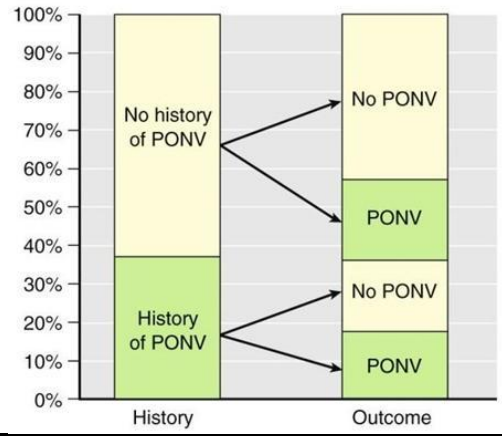
- عدم التدخين:

يعاني الناس من الغثيان والإسهال عندما يدخنون للمرة الأولى[65]. من المحتمل أن يكون هذا تأثيراً حاداً للنيكوتين لأن الغثيان تأثير جانبي معروف للصاقات النيكوتين nicotine patches [66]. بينما قد يتوقع البعض أن للمدخنين خطورة أعلى للـــ PONV مقارنة بغير المدخنين[39]، وجد Cohen ومساعدوه أن غير المدخنين كانوا أكثر احتمالاً للإصابة بالـــ PONV من المدخنين بـــ 1.8 مرة[3]. تم تأكيد هذه النتائج بعدة دراسات ولكن ليست كلها كبيرة[4, 5, 6, 37, 54, 55, 56, 57, 58]. إن الآلية التي تنقص من خلالها عادة التدخين من خطورة الـــ PONV غير واضحة بالكامل، ولكن يمكن للمرء أن يفكر بأن المدخنين المزمنيين أصبحوا ضعيفي الحساسية للغثيان. يحرض النيكوتين بشكل غير مباشر تحرير الدوبامين المخي المتواسط بالـــ GABA [67]، وسحب النيكوتين في فترة ما حول الجراحة قد يقود إلى مستويات منخفضة من الدوبامين المخي بعد الجراحة، مما ينقص تفعيل الدرات الدوبامينية في الـــ CTZ المعروف أنها تترافق مع الغثيان والإقياء.

- قصة سابقة لـــ PONV أو داء السفر:

تختلف الحساسية للمنبهات المحرضة للإقياء بين الناس تبعاً لوجود قصة سابقة لـــ PONV [2, 4, 6, 8, 37, 45, 55, 57] وداء السفر[2, 4, 6, 55, 57]. رغم أنه من البديهي أن يعتقد المرء أن وجود قصة سابقة للـــ PONV هو أقوى منبئ لحدوث PONV تالي، إلّا أنه من المهم إدراك أن ذلك غير صحيح. ففي الواقع، تبين في معظم الدراسات أن الجنس الأنثوي هو منبئ أقوى من القصة السابقة للـــ PONV.

تم إيضاح ذلك من خلال دراسة على 1566 مريضاً، الشكل-3 [38]. حوالي ثلث المرضى (569) كان لديهم قصة سابقة لـــ PONV، حصل الـــ PONV عند 280 منهم. الثلثان الباقيان من المرضى (997) لم يكن لديهم قصة سابقة للـــ PONV، حصل الـــ PONV عند ثلثهم (320). من الواضح أن المرضى الذين لديهم قصة سابقة للـــ PONV كانوا بخطر أكبر لحدوث الـــ PONV. على أية حال، من إجمالي المرضى الذين حدث لديهم PONV (600 مريضاً) كان من الممكن تحديد أقل من نصفهم (280 من أصل 600) لو تم استخدام وجود قصة سابقة لـــ PONV كمنبئ وحيد. في الحقيقة، إن الاعتماد على وجود قصة سابقة لـــ PONV كمنبئ وحيد قد ترافق مع حساسية sensitivity أقل من 50% لتحديد المرضى المعرضين لخطر حدوث PONV، وهذا يعني أن أقل من نصف المرضى الذين طوروا PONV قد تم تحديدهم مسبقاً بنجاح (وهذا أقل مما قد يتوقعه المرء من تخمين عشوائي)[38].



الشكل–3: الحساسية المحددة لمنبئ وحيد لتحديد المعرضين لخطر الـــ PONV، وجود قصة سابقة لـــ PONV مثالاً.

(From Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH: Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 59:1078-1082, 2004.)

– العمر:

عند البالغين، بالرغم من أن وقوع الـــ PONV يتناقص مع العمر، إلّا أنه لم يكن دائماً عامل اختطار قوي[3, 37, 51, 52, 53, 54, 57, 64, 68]. مؤخراً، بينت بعض الدراسات الحديثة أن عمر المريض الأقل من 50 سنة يشكل عامل اختطار مهماً للـــ PONV مقارنة مع العمر ≤ 50 سنة[129]. عند الأطفال، أظهر Eberhart ومساعدوه أن عمر 3 سنوات وما فوق يترافق مع زيادة خطورة حدوث الـــ PONV.

- **المنبئات المستقلة المتعلقة بالتخدير:**

– الأفيونات خلال الجراحة:

لم تظهر أي دراسة حشدية استباقية كبيرة أن نوع وجرعة الأفيونات المعطاة خلال الجراحة تؤثر على حدوث الـــ PONV عند البالغين. عند الأطفال، الاستخدام السخي للمورفين خلال الجراحة (الجرعة المؤثرة الوسطية ED50 المسكنة 0.18 مغ/كغ) يترافق مع حدوث متكرر للـــ PONV عند الأطفال الخاضعين لاستئصال لوزات[72].

اقترحت دراسة حديثة أن الألفنتانيل alfentanil يترافق مع حدوث أقل للـــ PONV مقارنة مع الفنتانيل fentanyl والسوفنتانيل sufentanil [73]. افترضت مجموعة أخرى أن العمر النصفي الحيوي القصير جداً للريميفنتانيل remifentanil يؤدي إلى تأثير أقل في فترة ما بعد الجراحة وبالتالي فهو ينقص من حدوث الـــ PONV. ولكن، لم يكن هناك فرق هام في الوقوع الإجمالي للـــ PONV عندما تم مقارنة الريميفنتانيل مع الفنتانيل، غالباً لأن تصميم الدراسة شمل عمليات أكبر تتطلب كمية كبيرة من الأفيونات لتسكين الألم بعد الجراحة، مما قنّع أي فائدة محتملة[47]. أخيراً، ذكر أن المورفين–6– غلوكورونيد morphine-6-glucoronide (مستقلب فعال للمورفين) يترافق مع حدوث أقل للـــ PONV مقارنة مع المورفين[74]، على الرغم من أن الفرق لم يكن هام إحصائياً في دراسة أخرى[75]. كنتيجة، بغض النظر عمّا إذا استخدمت

الافيونات خلال الجراحة أو بعدها، تقترح الأدلة المتوفرة أن جرعة الأفيونات، أكثر من نوعها، هو أحد المنبئات الرئيسية للـــ PONV. رغم ذلك، يبدو أن مساهمة الأفيونات المعطاة خلال الجراحة (مقارنة بتلك المعطاة بعد الجراحة) في إحداث الـــ PONV ضعيفة[136].

- الأفيونات بعد الجراحة:

تظهر معظم الدراسات الكبيرة التي تستخدم تحليلات متعددة المتغيرات أن استخدام الأفيونات ما بعد الجراحة يضاعف خطورة الـــ PONV [2, 4, 5, 38, 54, 56, 76]. يبدو أن جرعة الأفيونات ما بعد الجراحة مهمة[77] ولكن ليس النوع (مثال: المورفين مقارنة مع البيريترااميد piritramide)[78]. كنتيجة لذلك، فإن الاستراتيجيات الموفرة للأفيونات opioid-sparing strategies يجب أن تنقص من حدوث الـــPONV. في الواقع، يميل حدوث الـــ PONV إلى الانخفاض بنسبة 40% - 20% عندما تنقص مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) النوعية للسيكلو أكسجيناز-2 cyclooxygenase-2- selective من استخدام الأفيونات. على أية حال، ينقص التخدير الناحي بشكل أكيد حدوث الـــ PONV [79].

- البربوفول والمخدرات الإنشاقية:

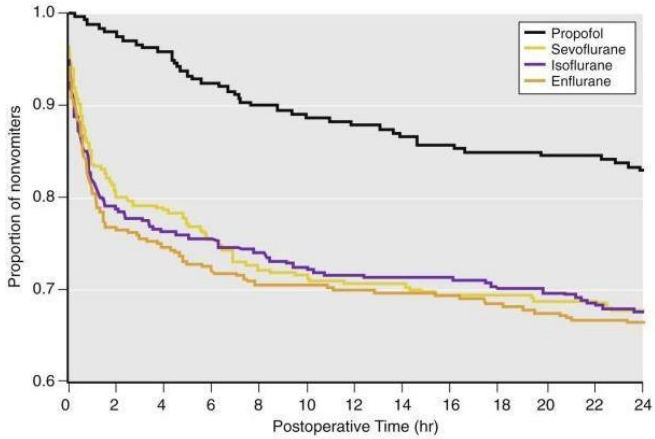
هناك معتقد شائع بأن للبربوفول propofol خواصاً مضادة للإقياء. وجد Gan ومساعدوه أن استخدام البربوفول في مضخات تسكين الألم المضبوطة من قبل المريض patient-controlled analgesia (PCA) في وحدة العناية بعد التخدير PACU كمضاد إقياء مضبوط من قبل المريض patient-controlled antiemesis مع تراكيز بلاسمية غير مركنة non-sedating بمعدل 343 نانوغرام/مل قد أنقص الغثيان في 50% من الحالات[80, 81].

بالمقارنة مع تقنية التخدير الناحي regional anesthesia الصرف، يترافق التخدير العام general anesthesia مع حدوث أكبر بكثير للـــ PONV [37]. وهذا يثير التساؤل حول مساهمة الأدوية المستخدمة في التخدير العام، وهي الأفيونات والمخدرات الإنشاقية وأكسيد النيتروز nitrous oxide. لقد أظهرت دراسات meta-analyses سابقة حدوثاً أقل للغثيان والإقياء باستخدام البربوفول مقارنة مع المخدرات الإنشاقية[84, 85]، ففي دراسة على متطوعين، ترافق التخدير بالسيفوفلوران sevoflurane لمدة 8 ساعات مع غثيان وإقياء في أكثر من 80% من الحالات، مما يقترح بقوة الخواص المحرضة للإقياء في المخدرات الطيارة[86]. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت دراسة سريرية كبيرة وحيدة المركز على المرضى ما يلي:

1. الفرق في الإقياء بين المخدرات الإنشاقية والبربوفول يحدث غالباً في الساعات 6-2 الأولى بعد العمل الجراحي (الشكل-4).

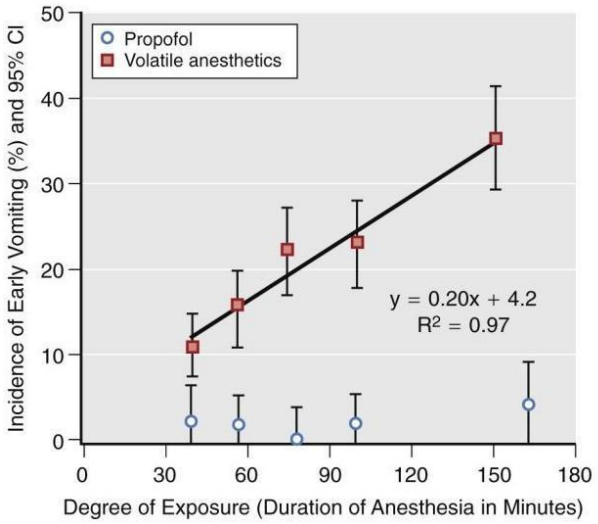
2. الفرق في الإقياء الباكر متعلق بالجرعة بوضوح (الشكل–5)، أي أن الفرق لا يعود إلى البربوفول بقدر ما هو متعلق بالتأثير المحرض للإقياء المعتمد على الجرعة للمخدرات الإنشاقية[76].

لا يوجد فرق في الـــ PONV بين المخدرات الطيارة: الإيزوفلوران isoflurane والإنفلوران enflurane والسيفوفلوران. تنسجم هذه النتيجة مع دراسة meta-analysis لـــ Gupta وزملائه (تقارن بين البربوفول والإيزوفلوران والسيفوفلوران والديسفلوران desflurane)[87]، ودراسة meta-analysis لـــ Macario ومساعديه (تقارن السيفوفلوران مع الديسفلوران)[88]، والدراسة الحديثة لـــ Wallenborn وزملائه (تقارن بين الإيزوفلوران والسيفوفلوران والديسفلوران)[58].



الشكل–4: مخطط كابلان – ماير Kaplan – Meier للإقياء بعد الجراحة بعد استخدام الإيزوفلوران والإنفلوران والسيفوفلوران والبربوفول

(From Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al: Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. Br J Anaesth 88:659-668, 2002.)



الشكل–5: حدوث الإقياء الباكر (0-2 ساعة) بعد استمرارية التخدير بالمخدرات الإنشاقية أو البربوفول

(From Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al: Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. Br J Anaesth 88:659-668, 2002.)

- أكسيد النيتروز:

إنّ العديد من الدراسات في الثمانينات ودراسات الـــ meta-analysis في التسعينات أكدت على التأثير المحرض للإقياء لأكسيد النيتروز[89, 90]. ولكن هذا التأثير قد لايكون قوياً كالتأثير المرافق للمخدرات الطيارة[56]. بالإضافة إلى ذلك، فإن التأثيرات المحرضة للإقياء لأكسيد النيتروز والمخدرات الإنشاقية مستقلة، وهذا يعني أنها مضافة (جمعيّة)[56]. ولعل الأكثر أهمية من التأثير المحرض للإقياء لأكسيد النيتروز هو ما بيّنته دراسة حديثة لمجموعة استرالية يقودها Paul Myles قارنت بين مجموعة أكسيد النيتروز (70% N_2O – 30% O_2) ومجموعة هواء غني بالأكسجين (80% O_2 – 20% N_2)، ووجدت أنه ليس فقط حدوث الـــ PONV أكثر في مجموعة أكسيد النيتروز، بل إنّ حدوث حوادث ضارة بشدة أكثر (اختلاطات رئوية – أخماج الجروح – حمى)[91]. هناك دراسة كبيرة متعددة المراكز أخرى تقارن بين مجموعة أكسيد النيتروز (70% N_2O – 30% O_2) ومجموعة بدون أكسيد النيتروز (70% N_2 – 30% O_2) تحاول الحصول على أدلة أخرى فيما يتعلق بأكسيد النيتروز وترافقه مع اختلاطات طبية شديدة.

- مدة التخدير:

إن تأثير مدة التخدير على حدوث الـــ PONV موصوف في عدة دراسات[4, 37, 55, 56, 58, 76]. كما تم الإشارة إليه سابقاً، إن حجم التأثير قد يكون كبيراً عند استخدام المخدرات الإنشاقية وصغيراً عند استخدام البربوفول (راجع الشكل-5) ويعتمد على كمية الأفيونات المستخدمة[56]. على أية حال، من الصحيح عموماً أن نفترض أن الجراحات الأطول مدة والغازية أكثر تترافق مع حدوث أكبر للـــ PONV. لأن استخدام الأفيونات الوريدية كان منبئاً أقوى قليلاً، بقي هذا المتغير منبئاً مستقلاً مقارنة مع مدة التخدير[5].

•المنبئات المستقلة المتعلقة بالجراحة:

يترافق العديد من الجراحات مع حدوث مرتفع للـــ PONV [9]. ولقد قاد ذلك العديد من الباحثين إلى افتراض آليات سببية لأنواع مختلفة من الجراحات – رأب الطبلة والتنبيه الدهليزي، واستئصال اللوزتين والغدانيات والدم المبتلع، وجراحة الثدي والعبء العاطفي، وجراحة البطن التنظيرية والتخريش البريتواني، وجراحة البطن وتحرير السيروتونين، واستئصال الرحم والتنبيه المبهمي[92, 93, 94] – مما نتج عنه ميل لتحديد نوع الجراحة في الدراسات المجراة على مضادات الإقياء.

لا شك أن المرضى الخاضعين لجراحات بطنية ونسائية كبيرة لديهم خطورة أعلى لحدوث الـــ PONV، مع نسبة حدوث تصل إلى 50% على الأقل. ولكن في حالات عديدة غالباً ما يكون هذا الحدوث انعكاساً لعوامل أخرى مستبطنة، هي على الأغلب التعرض المديد للمخدرات الطيارة المحرضة للإقياء و/أو الجرعات الكبيرة من الأفيونات خلال الجراحة في مثالنا هذا. في الواقع، لو تعرض متطوعون لمخدرات طيارة (بدون أي جراحة) لفترة زمنية طويلة، سيعاني الجميع تقريباً من الغثيان والإقياء بعد ذلك[86]. لذلك، يجب أن يعتمد تقييم

الخطورة على المنبئات المستقلة المستبطنة أكثر من نوع الجراحة. بالإضافة إلى ذلك، تدعم عدة دراسات فكرة أن نمط الجراحة ليس منبئاً مستقلاً لحدوث الغثيان بعد الجراحة[4]، أو الإقياء[4, 8, 51]، أو الـــ PONV [5, 54]، أو الحاجة لمعالجة إنقاذية rescue treatment [53]. ولكن هناك دراسات أخرى قد حددت عدة أنواع من الجراحة كمنبئات مستقلة لحدوث الغثيان بعد الجراحة[3, 8]، أو الإقياء[52]، أو الـــ PONV [37, 55, 56, 68]. ومع ذلك، بينت معظم الدراسات أن غالبية أنواع الجراحة ليست منبئات مستقلة بشكل متين لحدوث الـــ PONV، والاستثناءات الممكنة لهذه القاعدة هي استئصال المرارة واستئصال الرحم بتنظير البطن[3, 56]. تجدر الملاحظة إلى أنه بالرغم من أن جراحة الحول لا تشكل عامل اختطار عند البالغين، إلّا أنها منبئ مستقل وثيق الصلة سريرياً ومثبت لحدوث الـــ PONV عند الأطفال[69, 96].

كنتيجة، رغم أن أنواعاً محددة من الجراحات تترافق مع حدوث أكثر تكراراً للـــ PONV، إلّا أن السببية لم تثبت بشكل واضح. باستثناء جراحة الحول عند الأطفال، واستئصال المرارة وتنظير البطن والجراحات النسائية عند البالغين، فإن حدوث الـــ PONV في معظم الجراحات يعكس على الأرجح عوامل مستبطنة متعلقة بالمريض ومتعلقة بالتخدير.

يبين الجدول-1 أهم عوامل اختطار الـــ PONV المثبتة عند البالغين، والمختلف عليها، وذات الأثر السريري المحدود أو غير المثبت، مرتبة تنازلياً من حيث الأهمية (والمعبر عنها بالـــ OR)، مع الإشارة إلى درجة الدليل العلمي [129, 136, 211] (راجع الملحق-1):

الجدول-1: عوامل اختطار الـــ PONV عند البالغين

الإثبات	عوامل الاختطار	OR, 95% CI	تصنيفها
مثبتة عموماً	الجنس الأنثوي (B1)	2.57, 2.32-2.84	متعلقة بالمريض
	قصة سابقة لـــ PONV (B1)	2.09, 1.90-2.29	
	عدم التدخين (B1)	1.82, 1.68-1.98	
	قصة سابقة لداء السفر (B1)	1.77, 1.55-2.04	
	العمر الأصغر (B1)	0.88 per decade, 0.84-0.92	
	التخدير العام مقارنة مع التخدير الناحي (A1)		متعلقة بالتخدير
	استخدام المخدرات الإنشاقية (A1)	1.82, 1.56-2.13	
	مدة التخدير (B1)	1.46/h, 1.30-1.63	
	الأفيونات بعد الجراحة (A1)	1.47, 1.31-1.65	
	استخدام أكسيد النيتروز (A1)	1.45, 1.06-1.98	
	نوع الجراحة (B1):		متعلقة بالجراحة
	استئصال المرارة	1.90, 1.36-2.68	
	تنظير البطن	1.37, 1.07-1.77	
	جراحة نسائية	1.24, 1.02-1.52	

تابع للجدول-1: عوامل اختطار الـــ PONV عند البالغين			
الإثبات	**عوامل الاختطار**	**OR, 95% CI**	**تصنيفها**
مختلف عليها	الحالة الفيزيولوجية حسب تصنيف ASA (B1) الدورة الطمثية (B1) درجة خبرة المخدر (B1) ضواد المرخيات العضلية (A2)		
غير مثبتة أو ذات علاقة سريرية محدودة	منسب كتلة الجسم BMI (B1) القلق (B1) الأنبوب الأنفي المعدي (A1) الأكسجين الإضافي (A1) الصيام ما حول الجراحة (A2) الشقيقة (B1)		
OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.			

*** تقييم الخطورة Risk Assessment:**

إن الـــ PONV متعدد العوامل، لذلك فإن أفضل طريقة لتقييم الخطورة عند مريض هي بحساب عدة منبئات مستقلة في آن واحد.

كان Palazzo و Evans في المملكة المتحدة أول من طبق تحليل التحوّف اللوجستي logistic regression المتعدد على 148 مريضاً يخضعون لإجراءات صغيرة تقويمية للعظام، مطورين بذلك نموذجاً تنبؤياً لغثيان ما بعد الجراحة[2]. بعد سنة واحدة، تم تطبيق تحليل التحوف اللوجستي على بيانات من مسح كندي رباعي المراكز لـــ 16000 مريضاً داخلياً[3]. تجدر الملاحظة إلى أن تحليل التحوف اللوجستي هو طريقة إحصائية متعددة المتغيرات تحدد مقدار تأثير المنبئات المستقلة (مثل: الجنس الأنثوي – عدم التدخين) لنتيجة ثنائية التفرع (الـــ PONV هنا) من خلال تحديد معاملاتهم coefficients تبعاً للعلاقة التالية:

$$P = 1/(1 + e^{-z})$$

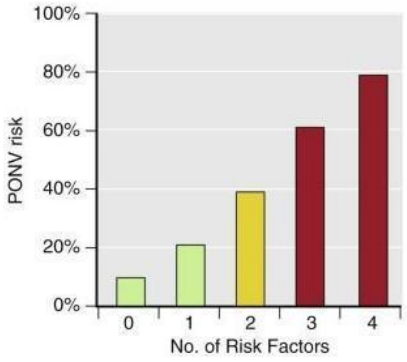
$$z = \alpha.x1 + \beta.x2 + \gamma.x3 + \cdots + \omega$$

حيث ... α, β, γ, هي معاملات المنبئات ... x1, x2, x3. هذه المعاملات متعلقة بشكل مباشر بنسبة أرجحية منبئ ما.

فيما بعد، بدأت مجموعتان بشكل مستقل بالقيام بمسوحات surveys كبيرة لتطبيق تحليل التحوّف اللوجستي من أجل وضع نماذج تنبؤية أكثر تعميماً[4, 51, 52]. وبعد البحث والدراسة، توصل Apfel وزملاؤه إلى وضع معيار اختطار مبسّط simplified risk score عند البالغين مؤلف من 4 منبئات: الجنس الأنثوي، وقصة سابقة لداء السفر أو الـــ PONV، وعدم التدخين، واستعمال الأفيونات بعد الجراحة. في حال عدم وجود أي

من عوامل الاختطار هذه، أو وجود 1، أو 2، أو 3، أو 4 منها كان حدوث الـــ POV بالنسب التالية على التوالي: 10%، 21%، 39%، 61%، و79%، الشكل-6 (A):

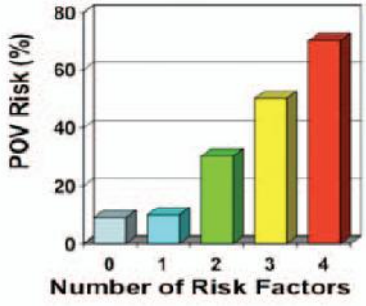
Risk factors	Points
Female gender	1
Nonsmoker	1
History of PONV	1
Postoperative opioids	1
Risk score =	0...4



الشكل-6 (A): معيار الاختطار المبسّط عند البالغين

(From Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, et al: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. Anesthesiology 91:693-700, 1999.)

Risk Factors	Points
Surgery ≥ 30 min.	1
Age ≥ 3 years	1
Strabismus surgery	1
History of POV or PONV in relatives	1
Sum =	0 . . . 4



الشكل-6 (B): معيار الاختطار المبسّط عند الأطفال

(From Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schüffelen A, Treiber H, Wulf H. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. Anesth Analg 2004;99:1630–7.)

ولتقييم خطورة حدوث الـــ POV عند الأطفال، قام Eberhart وزملاؤه بوضع معيار اختطار مبسّط آخر، آخذين بالاعتبار ما يلي: مدة الجراحة أكثر أو تساوي 30 دقيقة، والعمر أكبر أو يساوي 3 سنوات، وجراحة الحول، وقصة سابقة شخصية لـــ POV أو قصة سابقة لـــ PONV عند أقرباء من الدرجة الأولى. ترافق عدم وجود أي من عوامل الاختطار هذه، أو وجود 1، أو 2، أو 3، أو 4 منها بحدوث الـــ PONV بالنسب التالية على التوالي: 9%، 10%، 30%، 55% و70%، الشكل-6 (B).

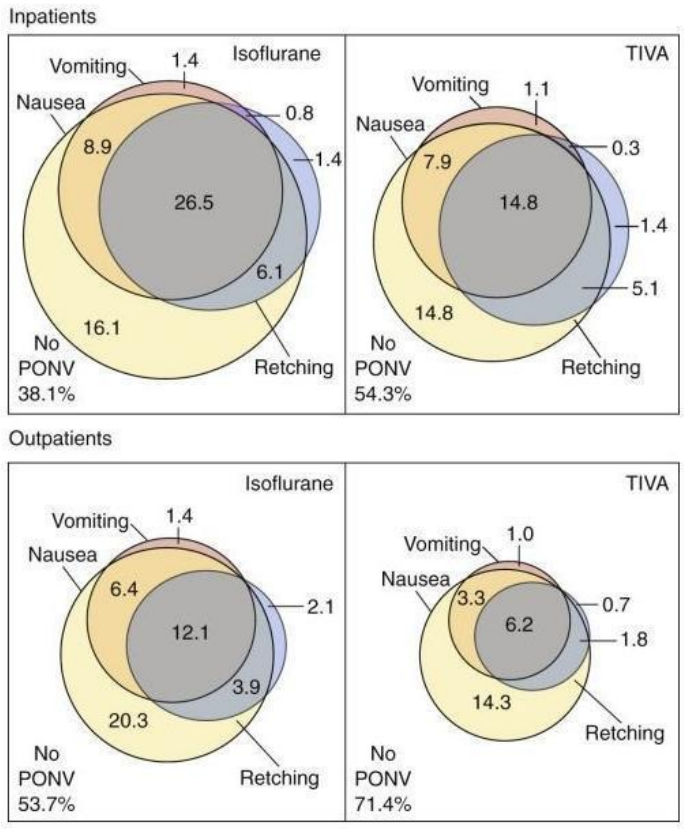
الاستراتيجيات الوقائية بمضادات الإقياء Prophylactic Antiemetic Strategies:

*** قياس الغثيان والإقياء/التهوّع:**

إن فهم مختلف التعاريف والمنهجيات المستخدمة في المنشورات يعد هاماً جداً لتفسير النتائج. على سبيل المثال، رغم أن الغثيان والإقياء متلازمان، إلّا أن كلاً منهما قد يحدث بشكل مستقل، ولذلك يجب أن يقيّم

ويسجل بصورة منفصلة بحيث يمكن مقارنة النتائج بين المنشورات. هذا صحيح من أجل التخدير الإنشاقي والوريدي في الإجراءات المجراة على مرضى داخليين وخارجيين، الشكل–7 [7]. لقد أدى الفشل في إدراك هذه النقطة الأساسية إلى صعوبات في تقييم جزء هام من الأدبيات الطبية المتوفرة. ولقد نشأت صعوبات مشابهة من استخدام مقاييس متنوعة غير كافية عموماً لتقييم الـــ PONV بشكل مناسب. فمثلاً، تقييم الـــ PONV على مقياس شدة من 4 نقاط يتدرج من "لا أعراض – غثيان خفيف – غثيان شديد حتى حادثتي إقياء – أكثر من حادثتي إقياء" لا يعكس الفيزيولوجية المستبطنة وتظاهرات هذه الأعراض ولا يسمح بتحديد نسبة المرضى الذين يعانون من الغثيان أو الإقياء أو كليهما[99].

الغثيان Nausea (من الكلمة اليونانية nautia بمعنى دوار البحر seasickness) غالباً ما يوصف على أنه "إحساس باضطراب وانزعاج في المعدة مع الرغبة في الإقياء". يمكن أن يظهر الغثيان بشدات مختلفة، وقد يستمر لفترات مختلفة من الزمن، وقد يتزايد ويتناقص (تبدل دوري في الشدة خلال زمن معين). هناك ثلاث طرق لتقييم شدة هذه الأعراض.



الشكل–7: مخططات Venn للغثيان والإقياء والتهوع بعد التخدير العام لمرضى داخليين وخارجيين باستخدام التخدير الإنشاقي أو التخدير بالبربوفول (TIVA: Total Intravenous Anesthesia)

(From Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, et al: Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: Postoperative nausea with vomiting and economic analysis. Anesthesiology 95:616-626, 2001.)

تقنية القياس المستحسنة على نطاق واسع لتقدير الشدة تستخدم مقياس **Visual Analog Scale (VAS)**. يتألف الـــ VAS من خط أفقي بطول 10 سم مع نهاية يسرى تتوافق مع لا غثيان ونهاية يمنى تتوافق مع

أسوأ غثيان يمكن تخيله. يطلب من المرضى أن يختاروا نقطة على الخط تمثل شدة حالتهم الحالية. يعتبر الـــ VAS المقياس المعياري، لإن موثوقيته وحساسيته تم إثباتها بشكل جيد في دراسات الألم[100].

المقاربة الشائعة الأخرى هي استخدام **Numeric Rating Scale (NRS)** الكتابي أو الشفهي المؤلف من 11 نقطة، والذي يطلب فيه من المريض أن يقيم شدة الغثيان بين 0 و10، مع اعتبار 0 يتوافق مع غياب الأعراض و10 تتوافق مع أسوأ أعراض ممكنة. يمتلك أسلوب الـــ NRS ميزة سهولة الاستخدام ويحافظ على حساسية شبيهة بالمقياس الذهبي الـــ VAS [101].

يبدو أن المقاربة الأسهل هي باستخدام **Verbal Rating Scale (VRS)** الفئوي، والذي يصف المرضى فيه أعراضهم بأنها غير موجودة أو خفيفة أو معتدلة أو شديدة. لسوء الحظ، رغم أن Boogaerts وزملاءه قد أظهروا علاقة جيدة بين الـــ VRS والـــ VAS للغثيان[102]، إلّا أن دراسات الألم وجدت أن الـــ VRS ليس جيداً من حيث الحساسية كالـــ VAS [101]. يتفق الجميع على أن أسلوب الـــ NRS يمكن أن يؤمن التوازن الأفضل بين الحساسية وسهولة الاستخدام.

عادة تختلف شدة الغثيان مع مرورالوقت، لذا يجب إجراء قياسات متكررة لتقييم الشدة بشكل إجمالي. يمكن ألّا يكون تقييم الغثيان دقيقاً إذا كانت الفترات الفاصلة بين التقييم أطول بشكل ملحوظ من مدة نوبات الغثيان. كقاعدة، يمكن أن يكون من المفيد أن نطلب من المرضى تقييم مستوى الغثيان عندما يكون متوسط الشدة و/أو في أقصاها، وذلك أفضل من حصر المرضى بتقدير الغثيان الحالي وقت السؤال. لذلك يجب أن يجرى تقييم الغثيان ضمن فترات زمنية وليس تقييمه في نقطة محددة من الزمن.

الإقياء Vomiting كعرض سريري هو الإخراج القسري للمحتويات المعدية عبر الفم أو الأنف. التهوّع Retching مشابه للإقياء باستثناء أن لا محتويات معدية تدخل البلعوم. غالباً ما تُعرَّف النوبة المقيئة Emetic Episode وظيفياً على أنها حادثة أو أكثر من الإقياء و/أو التهوع مفصولة بما لا يتجاوز دقيقة واحدة من الراحة. على أية حال، ومن أجل التبسيط ولأن الإقياء أكثر تكراراً بكثير من التهوع، فإن العديد من تقارير الإقياء تتضمن الإقياء والتهوع. في حالات كهذه، من المفضل استخدام مصطلح النوبة المقيئة. إن قياس الإقياء والنوبات المقيئة أبسط من قياس الغثيان لأن الأول يتضمن منعكساً عضلياً مميزاً وممكن إدراكه. ولذلك يفضل أن تقيم الشدة بعدد النوبات، كما يفضل تسجيل زمن كل نوبة ليسمح بتحليل ثانوي فيما يتعلق بمسار الزمن.

بما أنه لا يوجد معيار مقبول عالمياً لقياس وتسجيل الغثيان والإقياء يجب على المنشورات أن تسجل على الأقل الحوادث المنفصلة من الغثيان والإقياء حتى لو كانت النتيجة الأولية هي قياس مشترك كما هو الحال في حدوث الـــ PONV. كلما كان ممكناً، يجب أن يسجل أيضاً تواتر ونجاح المعالجة الإنقاذية ليسمح بمقارنة تأثيرات المعالجة في دراسات الـــ meta-analysis التالية[99]. يجب أيضاً أن يبقى حاضراً في الذهن أن المرضى قد يحصلون على فائدة بحدوث غثيان خفيف (بدلاً من شديد) وهذا لا ينعكس بالحدوث الأولي. قد

يكون هذا أيضاً سبباً يفسر اعتبار مقياس الشدة المشترك (الذي يأخذ بالحسبان شدة الغثيان والإقياء) مساعداً قيّماً ليسجل ويحلل بقوة إحصائية أكبر من المتغيرات الثنائية.

*** مقاييس النجاعة Efficacy والفعالية Effectiveness:**

من وجهة نظر وبائية، تشير النجاعة Efficacy إلى أثر التدخل في الدراسة السريرية، بينما تشير الفعالية Effectiveness إلى الأثر في الحالات الحقيقية. من أجل دراسات الـــ PONV، من المحتمل أن أفضل طريقة لوصف نجاعة استراتيجية وقائية هي باستخدام الاختطار النسبي Relative Risk (RR) (مرادفه نسبة الاختطار Risk Ratio) أو نسبة الأرجحية Odds Ratio (OR) والتي تقيس الإمكانية المضادة للإقياء الخاصة بالدواء. وفي المقابل، من المحتمل أن أفضل طريقة لقياس فعالية تدخل وقائي هي باستخدام فرق الاختطار المطلق Absolute Risk Difference (ARD) (مرادفه إنقاص الاختطار المطلق Absolute Risk Reduction) أو العدد اللازم للمعالجة Number-Needed-to-Treat (NNT) الذي يصف الفائدة الفعلية من هذا التدخل عندما يعطى لمرضى لديهم خطورة معينة لحدوث الـــ PONV. من أجل تقييم كامل لمعنى مقاييس تأثيرات المعالجة المختلفة المذكورة في الأدبيات الطبية، من الضروري أن نتصور الاختلافات الأساسية بين مقاييس النجاعة والفعالية، أي الاختطار النسبي وفرق الاختطار المطلق. إن فهم هذا الإختلاف أساسي عند مقارنة النجاعة بين دراسات مضادات الإقياء وعند تحديد فعالية التدخلات في حالات سريرية خاصة.

*** فرق الاختطار المطلق والعدد اللازم للمعالجة:**

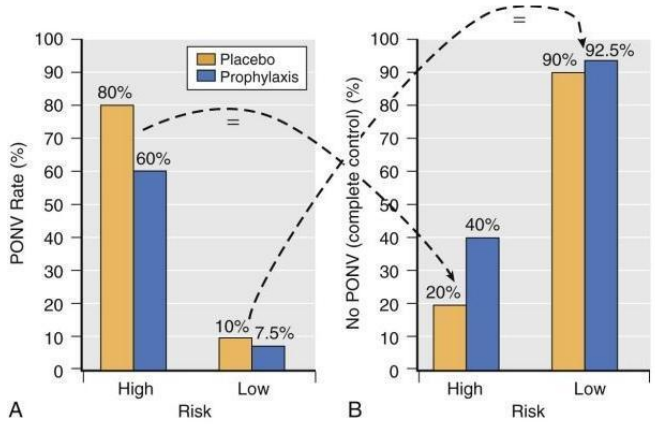
عند استخدام نتائج ثنائية كما هو الحال في حدوث الـــ PONV، فإن أفضل طريقة لوصف الفائدة السريرية أو فعالية مضادات الإقياء المعطاة وقائياً لشخص (أو جمهرة) لديه خطورة معينة هي باستخدام فرق الاختطار المطلق ARD. فمثلاً، إذا كان لدينا مريض عنده خطورة مرتفعة جداً لحدوث الـــ PONV، لنقل 80%، يمكن لاستخدام مضاد إقياء مثل الأوندانسيترون ondansetron أن ينقص هذه الخطورة إلى 60%، هذا يعني أن الـــ ARD هو 20%، الشكل-8 (A). إذاً، إعطاء الأوندانسيترون لـــ 100 شخص لديهم خطورة بنسبة 80% سيمنع حدوث الـــ PONV في 20% من الحالات، ولذلك فإن 1 من كل 5 مرضى سيستفيد من هذا التدخل. بشكل آخر، 5 مرضى عاليي الخطورة ستلزم معالجتهم وقائياً لتقي 1 منهم من حدوث الـــ PONV: NNT هو 5.

وبالتالي، يمكن تطبيق المعادلة التالية:

$$NNT = 1/ARD$$

على أية حال، عندما يعطى الأوندانسيترون للوقاية عند مرضى لديهم خطورة منخفضة لحدوث الـــ PONV، لنقل 10%، سيتم إنقاص الخطورة إلى 7.5% فقط، وبالتالي فإن الـــ ARD هي 2.5% فقط والـــ NNT هو

40. إذاً، كل من الـــ ARD والـــ NNT مقاييس للفعالية يعتمد بشكل حاسم على خطورة المريض القاعدية. وكنتيجة طبيعية لذلك، فإن الـــ ARD والـــ NNT المحددة في دراسة ما لا يمكن أن تستخدم كمقياس للنجاعة لمرضى من جمهرة ذات خطورة قاعدية (أعلى أو أخفض) مختلفة. يؤكد هذا على أهمية التقييم الموضوعي للخطورة لتفصيل المعالجة الوقائية بمضادات الإقياء لأولئك المرضى الأكثر استفادة.



الشكل-8 (A & B): الاختطارات النسبية (نسب الاختطار) أو نسب الاختطار النسبي مستقلة عن خطورة المرضى الأصلية. لاحظ أن كل من A وB يمثل البيانات ذاتها، ولكن نجاعة دواء ما يمكن أن يحكم عليها فقط من نسبة اختطار الحوادث (مثل الـــ PONV) وليس من نسبة اختطار غياب الحوادث (مثل غياب الـــ PONV)

*** إنقاص الاختطار النسبي Relative Risk Reduction (RRR) ونسبة الاختطار Risk Ratio (RR):**

للأمثلة السابقة ميزة واحدة مشتركة. إن استخدام الأوندانسيترون أنقص الخطورة بمقدار الربع تقريباً. إذاً، في كلا المثالين، كان إنقاص الاختطار النسبي RRR: 25% وكانت نسبة الاختطار RR: 0.75.

$$RR = 1 - RRR$$

إن حقيقة كون الـــ RR مقياساً جامداً نسبياً للنجاعة في العديد من معدلات الحدوث القاعدية قد تم وصفه في مجالات طبية أخرى[103]، ولكنه وصف لأول مرة في مجال الـــ PONV في دراسة IMPACT (an International Multicenter Protocol to assess Antiemetic Combinations in a controlled clinical Trial)[56, 161]. بالإضافة إلى ذلك، أوضحت هذه الدراسة أن نجاعة كل من مضادات الإقياء الثلاثة التي تم اختبارها (أوندانسيترون – ديكساميتازون – دروبيريدول) كانت مستقلة عن الأخرى ومستقلة إجمالاً عن عوامل الاختطار الأخرى[56]. بمعنى آخر، كان كل من الـــ RR والـــ RRR مقياساً موثوقاً لقياس نجاعة مضادات الإقياء الوقائية وكان مستقلاً عن الاختطار القاعدي baseline risk للمريض.

كنتيجة لذلك، يمكن أن نقدر الفعالية (المعبر عنها بفرق الاختطار المطلق ARD) لمضاد إقياء ما والتي يمكن توقعها في الممارسة السريرية من خلال الاختطار القاعدي مضروباً بـــ RRR، حسب المعادلة التالية:

$$ARD = \text{baseline risk} \,.\, RRR$$

بدلاً من ذلك، يمكن تقدير الاختطار المتبقي remaining risk باستخدام المعادلة التالية:

$$\begin{aligned} \text{Remaining risk} &= \text{baseline risk} - ARD \\ &= \text{baseline risk} \,.\, (1 - RRR) \\ &= \text{baseline risk} \,.\, RR \end{aligned}$$

*** الفائدة النسبية Reltive Benefit (RB) للخلو من الأعراض:**

من الهام ملاحظة أن الـــ RRR أو الـــ RR مستقلة عن الاختطار القاعدي للمريض فقط عندما تكون النتيجة "حدوث الـــ PONV" وليس "عدم حدوث الـــ PONV". في المثال الأول (في المجموعة عالية الخطورة) كان عدم حدوث الـــ PONV هو 20% بدون وقاية و40% مع وقاية ، راجع الشكل-8 (B)، أي أن ضعف عدد المرضى كان خالياً من أعراض الـــ PONV مع وقاية، أي أن الفائدة النسبية RB لـــ "عدم حدوث الـــ PONV" كانت 2. أما في المثال الثاني (في المجموعة منخفضة الخطورة) كان عدم حدوث الـــ PONV هو 90% بدون وقاية و92.5% مع وقاية، أي أن الفائدة النسبية RB لـــ "عدم حدوث الـــ PONV" كانت فقط 1.03 (92.5/90) رغم أنه كان هناك إنقاصاً لحدوث الـــ PONV بمقدار 25%. هذا يوضح أن الفائدة النسبية لـــ "عدم حدوث الـــ PONV" أو "الخلو من الأعراض" مستقلة إلى حد كبير عن الاختطار القاعدي للمريض. بشكل مشابه، يطبق هذا على الضبط الكامل (لا غثيان ولا إقياء ولا معالجة إنقاذية). إذاً، لا يمكن اعتبار هذه النسبة مقياساً لنجاعة دواء عندما تكون النتيجة المسجلة هي قياس الخلو من الأعراض مثل "لا غثيان" أو "لا إقياء" أو "الضبط الكامل". لهذا السبب، يجب على المنشورات المستقبلية أن تسجل الغثيان أو الإقياء بدلاً من لا غثيان أو لا إقياء، والقياسات المركبة يجب أن تسجل PONV أو معالجة إنقاذية بدلاً من استجابة كاملة أو ضبط كامل.

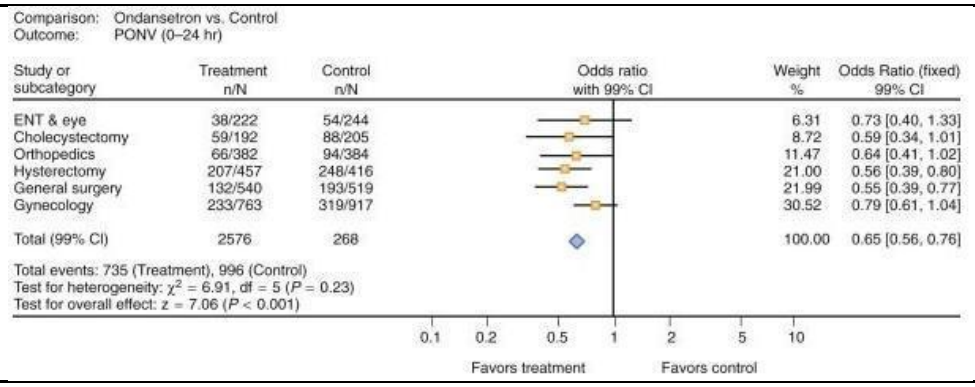
*** إمكانية تعميم نتائج دراسة ما:**

كما وصف سابقاً، إن عدد المرضى المطلوب لإظهار نجاعة دواء مضاد للإقياء في دراسة سريرية يعتمد بشكل هام على الاختطار القاعدي (غالباً ما يوصف بمعدل الحادثة الشاهد control event rate). نحتاج إلى دراسة عدد أقل من المرضى عندما يكون معدل الحادثة الشاهد مرتفعاً، يعني عندما يتم اختيار مرضى ذوي خطورة مرتفعة. بالإضافة إلى ذلك، إن المرضى ذوي الخطورة المرتفعة أكثر احتمالاً لأن يستفيدوا من

الوقاية على افتراض أن فرق الاختطار المطلق عندهم سيكون أكبر. لذلك، معظم دراسات الـــ PONV تحدد أنواعاً معينة من الجراحات والتي يفترض أن تكون إجراءات عالية الخطورة. على أية حال، كما أشير سابقاً، من الممكن تحديد المرضى ذوي الخطورة بشكل أكثر موثوقية باستخدام معيار اختطار مبسط[38].

الأساس المنطقي الآخر لاختيار نوع واحد فقط من الجراحة هو من أجل زيادة قوة الدراسة بإنقاص التغايرية heterogeneity. رغم أن هذه مقاربة معروفة جيداً من أجل نتيجة مستمرة، إلّا أنها لا تطبق على النتائج الثنائية عندما يكون فاصل الموثوقية Confidence Interval تابعاً فقط لعدد ونسبة المرضى.

السبب الثالث لماذا معظم الدراسات محددة بنوع معين من الجراحة هو الاعتقاد بأن نوع الجراحة يمكن أن يلعب دوراً هاماً في الفيزيولوجية المرضية للـــ PONV. إذا كان ذلك صحيحاً، فإن نتائج دراسة نوع ما من الجراحة قد لا يكون قابلاً للتطبيق على جمهرة جراحية أخرى. تناول Carlisle وStevenson هذه المشكلة في تحليل فرعي لدراستهم الـــ meta-analysis ولكن لم يستطيعا أن يجدا أي دليل على أن نوع الجراحة يؤثر على نجاعة مضاد إقياء ما[104]. أحد المحددات النظرية لتحليلهم الفرعي هو أنه يعتمد على مقارنات داخل الدراسة. على أية حال، لم تستطع اثنتان من الدراسات العشوائية المضبوطة الكبيرة والقوية أن تحدد أي علاقة بين مضادات الإقياء ونوع الجراحة، الشكل–9 [56, 76].



الشكل–9: نجاعة الأوندانسيترون مستقلة عن نوع الجراحة

(Based on data from Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 350:2441-2451, 2004.)

أخيراً، تقترح المعطيات المنشورة حالياً أن نجاعة مضاد إقياء ما مستقلة عن نوع الجراحة. لذلك يمكن للطبيب أن يفترض أن نجاعة مضاد إقياء في جراحة ما مشابهة لأنواع الجراحة الأخرى أو لمعطيات مشابهة لتلك في الدراسات العشوائية. بالنسبة للباحثين السريريين، يفضل أن يتم تناول أسئلة جديدة بدلاً من إعادة دراسات الـــ PONV التي تمت دراستها مسبقاً في أنواع الجراحات الأخرى. كنتيجة طبيعية، يبدو أن دراسات الـــ meta-analysis عن الـــ PONV لأنواع محددة من الجراحات[105, 106] من غير المحتمل أن تطور معرفتنا وفهمنا.

❖تدبير الألم ما حول الجراحة:

*** التخدير الموضعي:**

تقترح البيانات من دراسات تحليلية متعددة المتغيرات أن السبب الرئيسي للـــ PONV هو التعرض لمواد محرضة للإقياء، يقصد بذلك المخدرات الإنشاقية والأفيونات. إذا كان من الممكن تجنب كليهما فإنه من المتوقع أن يكون حدوث الـــ PONV قليل التواتر جداً. في الواقع، في مراجعة لـــ 1264 حالة على مدى 5 سنوات، تم فيها استخدام تقنية التهدئة بالبربوفول/كيتامين بدون أفيونات لمجموعة واسعة من الجراحات السامحة بالتجول (جراحات صغرى) تحت التخدير الموضعي، سجلت الإقياء عند 7 مرضى (0.6%)، و21 مريضاً (2%) احتاجوا لمضادات الإقياء بعد الجراحة[107]. ولكن غياب مجموعة الشاهد في هذه الدراسة يستوجب الحذر عند تفسير النتائج. رغم ذلك، تنسجم هذه النتائج مع دراسات عشوائية مضبوطة صغيرة الحجم وعالية النوعية، مثل المقارنة بين تقنيات التخدير التي قام بها White وزملاؤه[108]. في تلك الدراسة، ترافق استخدام حصار العصب الحرقفي الإربي- الخثلي والتخدير الشوكي والتخدير العام (باستخدام المخدرات الإنشاقية والأفيونات) بوقوع للـــ PONV بالنسب التالية على التوالي: 7%، 12%، 62%.

*** التخدير الناحي:**

ينسجم الحدوث المنخفض للـــ PONV بعد تقنيات التخدير الناحي (مع أو بدون تهدئة) مع نتائج دراسة الـــ meta-analysis لـــ Liu ومساعديه والتي قارنت التخدير الناحي بحقنة وحيدة (حصار عصبي محيطي أو حصار عصبي محوري) مع التخدير العام كتقنية التخدير الأولية لجراحة صغرى[79]. أظهر المرضى الذين تم توزيعهم بشكل عشوائي إلى مجموعة الحصار العصبي المحيطي حدوثاً أقل للغثيان بحوالي أربع مرات من أولئك الذين خضعوا للتخدير العام (6.8% مقابل 30%). كان الـــ RR: 0.23 والذي يتوافق مع RRR: 77%، وهي نجاعة مضادة للإقياء يمكن الحصول عليها فقط إذا استخدمنا مشاركة رباعية من مضادات الإقياء[56].

بشكل مشابه، ترافق الحصار العصبي المحوري أيضاً بحدوث أقل للغثيان (5% مقابل 14.7%)، وهذا ما يتوافق مع RR: 0.34 وRRR: 66%. ولكن تجب الإشارة إلى أن النتيجة غير هامة إحصائياً ونحن بحاجة إلى أبحاث أخرى لتثبت هذه النتائج ($P < 0.06$). من الملاحظ أن المحاليل المخدرة المستخدمة في التخدير فوق الجافية تحوي غالباً أفيونات لتزيد من كثافة الحصار، والتي يمكن أن تكون السبب في أن الحصارات جانب الفقار بدون أفيونات تترافق مع حدوث أقل للـــ PONV مقارنة مع التخدير فوق الجافية[109].

من وجهة النظر هذه، الغثيان والإقياء خلال العمل الجراحي بعد التخدير الشوكي هو أمر مختلف. تم إجراء دراستين حشديتين كبيرتين على التخدير الشوكي، وقد حددتا المنبئات المستقلة التالية للغثيان والإقياء في فترة ما حول العمل الجراحي: الجنس الأنثوي، وقصة سابقة لداء السفر، وتسرع القلب قبل الجراحة، واستخدام الأفيونات الوريدية قبل الجراحة، واستخدام البروكائين داخل القراب intrathecal، واستخدام الفينيل فرين أو الإيبي نفرين، وهبوط الضغط أو الحصار داخل القراب المرتفع (بمستوى T4 أو أعلى).

*** المسكنات غير الأفيونية:**

رغم أن بعض الدراسات الفردية قد تمكنت من إظهار انخفاض حدوث الألم و/أو استهلاك الأفيونات باستخدام الـــ NSAIDs، إلّا أن معظم الدراسات لم تستطع إظهار فوائد في نتائجها الثانوية مثل حدوث الـــ PONV. قامت مجموعة Bonnet بمراجعة منهجية كمية (لدراسات عشوائية مضبوطة)، ورغم عدم وجود دليل كافٍ لإظهار انخفاض هام في حدوث الحكة أو الاحتباس البولي أو التثبيط التنفسي، إلّا أنهم استطاعوا أن يظهروا RR: 0.7 للـــ PONV، وهذا يعني RRR: 30% [110]. رغم أن نجاعة الـــ NSAIDs ليست مرتفعة كما هي الحال في تقنيات التخدير الناحي إلّا أنها مساوية لمضادات الإقياء مثل 4 مغ من الأوندانسيترون.

*** مضادات الإقياء:**

حتى الآن، لقد تم نشر أكثر من 2000 مقالاً عن الـــ PONV مع حوالي 200 مقالاً تضاف سنوياً. معظمها تقارير عن دراسات عشوائية مضبوطة عن الوقاية من الـــ PONV، ولكن من الواضح أن "الشراب المقدس" المحيّر الذي يقي من حدوث الـــ PONV لم يوجد بعد.

قد يكون أحد أسباب ذلك هو الجهد القليل نسبياً المبذول لفهم أسباب الـــ PONV. على سبيل المثال، تعترف بعض المراجعات أن أقوى الأسباب المعروفة للـــ PONV هي المخدرات الإنشاقية والأفيونات، وأن تقنية التخدير الناحي بدون الأفيونات قد تكون الطريقة الأكثر فعالية للوقاية من الـــ PONV. ولكن، قد يكون هناك أسباب طبية أو لوجستية عند مريض ما تجعل من تقنية التخدير الموضعي أو الناحي طريقة غير عملية. لذلك، رغم أن نجاعة مضادات الإقياء محدودة، وتجنب أسباب الـــ PONV تبدو أكثر فعالية، إلّا أن مضادات الإقياء تبقى وسائل هامة للوقاية من الـــ PONV في العديد من الحالات السريرية الأخرى.

دراسات الـــ meta-analysis:

إذا أخذنا بعين الإعتبار كثرة دراسات الـــ PONV المنشورة، فإنه يفضل أن: 1. نحدد كل الأدلة المتوفرة إذا أمكن. 2. نوفق بين النتائج المختلف عليها. 3. نحدد تأثير المعالجة اعتماداً على أفضل دليل متوفر.

يمكن إنجاز ذلك من خلال مراجعة منهجية systematic review مثل مراجعة كوكرين Cochrane review مع سؤال بحثي محدد مسبقاً ومعايير الاشتمال/الاستبعاد وخوارزمية بحثية جيدة التصميم لنضمن تعريف كل المقالات ذات الصلة. إن مصطلح مراجعة منهجية يصف الجدية العلمية في تحديد واعتبار كل الأدلة المتوفرة، بينما يصف مصطلح الـــ meta-analysis المقاربة الإحصائية لتركيب مختلف نتائج الدراسة للوصول إلى النقطة الأكثر دقة لتقدير تأثير المعالجة. لذلك غالباً ما توصف المراجعة المنهجية التي تستخدم الـــ meta-analysis لتحديد حجم تأثير المعالجة بأنها مراجعة منهجية كمية quantitative systemativ review.

أول مراجعة منهجية عن الـــ PONV قام بها Tramer ومساعدوه حول تأثير أكسيد النيتروز[89]. ولأن المراجعات المنهجية تميل إلى التركيز على سؤال محدد بدقة، فإن عشرات المراجعات المنهجية الأخرى التي تم نشرها لاحقاً تحتاج لمراجعتها مراجعة منهجية[111, 112].

لحسن الحظ، قام Carlisle وStevenson بمراجعة كوكرين شاملة لكل الأدوية التي تمت دراستها من أجل الوقاية من الـــ PONV [104]. تتألف الطبعة الأولى من 737 دراسة تشمل 103237 مريضاً، وهي أكبر دراسة meta-analysis عن الـــ PONV حتى الآن والأكثر أهمية للأطباء السريريين الذين يبحثون عن مرجع وحيد للأدوية التي يمكن أن تقي من الـــ PONV. بالإضافة إلى ذلك، فإن مراجعة كوكرين التي قام بها Carlisle وStevenson استخدمت الـــ RR على عكس العديد من المراجعات المنهجية السابقة التي ركزت على الـــ NNT، والذي – كما وصف سابقاً – ليس طريقة تقدير مفيدة لوصف النجاعة.

❖ مضادات الإقياء:

يبين الجدول–2 آليات عمل وجرعات وقياسات نجاعة جميع مضادات الإقياء المدروسة ذات النتائج الهامة إحصائياً:

الجدول–2: آليات عمل وجرعات وقياسات نجاعة جميع مضادات الإقياء المدروسة ذات النتائج الهامة إحصائياً

Antiemetic (U.S. Trade Name)	Primary (Other) Actions, Mechanisms	Frequently Studied Adult Doses, Given Intravenously Unless Noted Otherwise	Risk Ratio (RR) Compared with Placebo That Met Statistical Significance			
			Nausea	Vomiting	PONV	Evidence Comment
Metoclopramide (Reglan)	D_2 prokinetic, (5-HT_3)	10 or 20 mg	0.82	0.76	0.76	
		10 mg		0.80	0.78	SR [116]
		25 mg	0.75	0.71	0.74	Large RCT [117]
		50 mg	0.57	0.60	0.63	Large RCT [117]
Droperidol (Inapsine)	D_2 (α_1)	0.625-1.25 mg	0.65	0.65	0.62	Sedation RR = 1.32, decreased headache RR = 0.79, FDA black box warning
Haloperidol (Haldol)	$D_{2,3,4}$ (D_1), 5-HT_2	0.5 mg IM, 1 mg	0.48	0.23, 0.38		[195] [196] FDA safety alert
Alizapride (Vergentan)	D_2, prokinetic	50-200 mg	0.65	0.49		No evidence for dose-response
Perphenazine (Trilafon)	D_2 (D_1), H_1, 5-HT_2	2.5-5 mg IM or IV		0.70		
Prochlorperazine (Compazine)	D_2 (M, α_1, H_1)	6.25-12.5 mg IM or IV or 3-6 mg buccal	0.73	0.68	0.68	
Dimenhydrinate (Dramamine) or Diphenhydramine (Benadryl)	H_1 (M)	31.25-62.5 mg IV, 50-mg suppository		0.61	0.71	Drowsiness RR = 9.0
Cyclizine (Marezine)	H_1 (M)	50 mg IV or IM	0.67	0.55	0.67	
Promethazine (Phenergan)	H_1 (M)	12.5-25 mg or 12.5-50 mg IM			0.46	Risk of vascular necrosis
Hyoscine (Scopoderm)	M	1.5-mg patch	0.63	0.65	0.71	Dry mouth RR = 1.25
			0.49	0.43	0.46	SR of small trials [135]
			0.71	0.68	0.78	SR of large trials [135]
Ondansetron (Zofran)	5-HT_3	4 mg	0.68	0.54	0.56	Headache RR = 1.16. Preferably at the end of surgery
Dolasetron (Anzemet)	5-HT_3	12.5-50 mg	0.82	0.62	0.72	Arrhythmia warning (Canada)
Granisetron (Kytril)	5-HT_3	1 mg	0.67	0.42	0.56	Data from one center excluded [146]
		All doses	0.77	0.60	0.72	Decreased dizziness RR = 0.37

تابع للجدول-2: آليات عمل وجرعات وقياسات نجاعة جميع مضادات الإقياء المدروسة ذات النتائج الهامة إحصائياً

Tropisetron (Navoban)	5-HT_3	2 mg	0.75	0.67	0.71	SR [197]
		5 mg	0.69	0.56	0.69	SR [197]
Diazepam, Lorazepam (Ativan)	$GABA_A$ modulation	10 mg PO, 2-2.5 mg PO	0.50, 0.55			
Midazolam (Versed)	$GABA_A$ modulation	2-5 mg IV, 7.5-15 mg PO		0.73		
Dexamethasone (Decadron)	Unknown	4-8 mg	0.58	0.51	0.48	Slow onset, preferably after induction
Aprepitant	NK_1	40-mg PO capsule				Active control with ondansetron: Similarly effective against nausea but significantly more effective against vomiting: RR = 0.38 (0.13-0.64), [158] 0.55 (0.32-0.79) [159]

RCT, randomized controlled trial; SR, systematic review.

Data are primarily based on the Cochrane Review from Carlisle and Stevenson[104] unless indicated otherwise. Original papers are quoted if data are based on ≤3 RCTs or if a more specific meta-analysis was believed to provide more detailed information. Efficacy fields were left blank if data were not available or did not meet statistical significance, 2006.

☒ ضوادّ الدوبامين Dopamine Antagonists:

* الميتوكلوبراميد Metoclopramide:

لقد استخدم الميتوكلوبراميد لعقود للوقاية من الـــ PONV. إن خواصه المضادة للإقياء متواسطة بشكل أساسي بعمله كضاد دوباميني، ومن المحتمل أن له خواصاً محركة prokinetic properties [113]. في الماضي، كان استخدام جرعات عالية من الميتوكلوبراميد (مثل 200 مغ كل 6 ساعات) هو أساس الوقاية من الغثيان والإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية. هذه الجرعات الكبيرة لها على الأرجح خواصاً ضادة سيروتونينية[114]. لسوء الحظ، تسبب هذه الجرعات الكبيرة آثاراً خارج هرمية عند أكثر من 10% من المرضى والتي يمكن معالجتها بضوادّ الهستامين والبنزوديازبينات[115].

كنتيجة لذلك، أصبح من المعترف به استخدام جرعات صغيرة من الميتوكلوبراميد (10 مغ) في الممارسة السريرية. ولكن لم يتم إثبات أن هذه الكمية فعالة سريرياً[116]. وبناءً على ذلك، قام Wallenborn ومساعدوه بدراسة عشوائية كبيرة مضبوطة بشاهد، قارنوا فيها 8 مغ ديكساميتازون لوحده مع مشاركته بالميتوكلوبراميد بجرعات 10 مغ و25 مغ و50 مغ[117]. كانت نسب الاختطار RR للوقاية من الـــ PONV في المشاركات الثلاثة مقارنة مع الديكساميتازون لوحده على الترتيب: 0.89 و0.74 و0.63. لذلك، يبدو أن نجاعة جرعة 25 مغ أو 50 مغ من الميتوكلوبراميد قابلة للمقارنة مع نجاعة مضادات الإقياء المثبتة الأخرى. للميتوكلوبراميد بجرعة 25 مغ و50 مغ تأثيراً مشابهاً للأوندانسيترون بجرعة 4 مغ في الوقاية من الـــ PONV الباكر، ولكن تأثيره على الـــ PONV المتأخر أقل من الأوندانسيترون. يقدر العدد اللازم للمعالجة NNT للميتوكلوبراميد بجرعة 10 مغ، و25 مغ، و50 مغ من أجل الوقاية من الـــ PONV خلال 24 ساعة بـــ: 30، و16، و11، على الترتيب [117].

يجب أن تتم الموازنة بين النجاعة والآثار الجانبية المحتملة (كان أكثرها تواتراً: هبوط الضغط القابل للمعالجة وتسرع القلب) وحدوث أعراض اختلال حركة و/أو خارج هرمية، والتي كانت بالنسب التالية في المجموعات الأربعة على الترتيب: 0.1% و0.4% و0.8% و0.8%. تجدر الملاحظة إلى أن جرعة متوسطة من الميتوكلوبراميد 0.5 مغ/كغ عند الأطفال الخاضعين لعملية استئصال لوزات لم تكن مكافئة لجرعة 0.1 مغ/كغ من الأوندانسيترون[118]. من الجدير ذكره، أن التوقيت الأمثل لإعطاء الميتوكلوبراميد هو قبل نهاية العمل الجراحي بحوالي 30 دقيقة.

*** البوتيروفينونات Butyrophenones:**

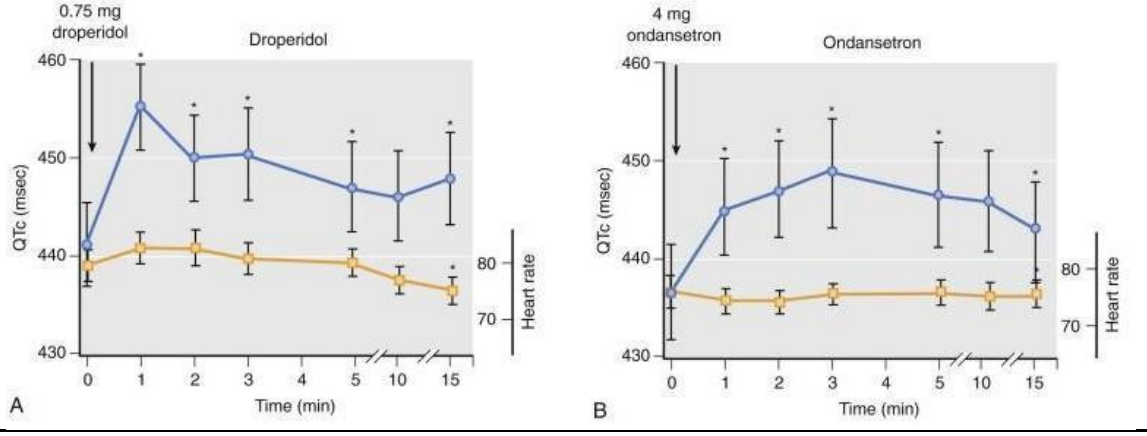
- الدروبيريدول Droperidol:

الدروبيريدول ضاد دوباميني (D2) فعال إلى حد كبير مع خواص مضادة للإقياء مثبتة بجرعات وريدية صغيرة مثل 0.625 مغ إلى 1.25 مغ[104, 119, 120]، ونسبة اختطار إجمالية RR للغثيان 0.65 وللإقياء 0.65 وللـ PONV 0.62 [104]. علاوة على ذلك، فإن له فعالية مشابهة مقارنة مع الأوندانسيترون[56, 121] مع RR للـ PONV تعادل 0.99 [104]. مقارنة مع الغفل، يترافق الدروبيريدول مع زيادة التركين (RR: 1.32)، ولكن مع انخفاض حدوث الصداع (RR: 0.79)[104]. رغم أن الدروبيريدول قد تمت دراسته في أكثر من 200 بحثاً، إلّا أنه لم يتم حتى الآن تحديد جرعته الفعالة الصغرى والتوقيت الأمثل لإعطائه. بسبب عمره النصفي البلاسمي القصير نسبياً (حوالي 3 ساعات)، يجب أن يعطى في نهاية الجراحة وبأقل جرعة فعالة 0.625 مغ لإنقاص الآثار الجانبية المركنة المحتملة. للسبب ذاته، فإن إضافة الدروبيريدول لمحاقن الـ PCA الحاوية على مورفين تبدو مقاربة فعالة إلى حد كبير لإنقاص الغثيان والإقياء المحرض بالأفيونات.

لقد تم تسجيل حالات قاد فيها الدروبيريدول بجرعة منخفضة إلى القلق والتململ[123] وتعذر الجلوس akathisia [124] وخلل التوتر dystonia [125]، ولكن البيانات متضاربة[126]. بالإضافة إلى ذلك، تلقت منظمة الغذاء والدواء الأمريكية the U. S. Food and Drug Administration (FDA) تقاريراً عن حدوث لانظميات خطيرة (مثل torsades de pointes) ووفيات مترافقة مع استخدام جرعة صغيرة من الدروبيريدول، مما قاد إلى تحذير الصندوق الأسود black box warning التالي:

يعد الدروبيريدول مضاد استطباب عند المرضى المعروف لديهم أو المشتبه عندهم بوجود تطاول QT، ومن بينهم مرضى متلازمة QT الطويلة الولادية. عند المرضى الذين لم يظهروا استجابة مقبولة للمعالجات الأخرى، يجب نفي تطاول QT (440 ميلي ثانية عند الذكور و450 ميلي ثانية عند الإناث) بواسطة تخطيط القلب الكهربائي ذي 12 مسرى 12-lead ECG قبل إعطاء الدروبيريدول، ويجب الاستمرار في مراقبة الـ ECG لمدة 2-3 ساعات بعد إعطاء الدواء. يجب أيضاً إعطاؤه بحذر شديد للمرضى الذين قد يكون عندهم خطر تطور متلازمة تطاول QT، مثل المرضى الذين لديهم اضطرابات شاردية أو أولئك الذين تعرضوا لمخدرات إنشاقية وأفيونات وريدية.

أحدث تحذير الصندوق الأسود للـــ FDA جدلاً بين الأطباء الذين لايزالون يجدون فائدة من استخدام الدروبيريدول بجرعة منخفضة للوقاية من الـــ PONV. وفقاً لدراسة قام بها White ومساعدوه، يقود التخدير العام نفسه إلى تطاول QT بمقدار يتراوح بين 430 – 400 ميلي ثانية، ومتوسط تطاول QT الأعظمي عند إعطاء الغفل، أو 0.625 مغ دروبيريدول أو 1.25 مغ دروبيريدول خلال التخدير كان على التوالي: 12 و15 و22 ميلي ثانية[127]. تجدر الملاحظة إلى أن التخدير له تأثير إجمالي أقوى بكثير على متوسط الفترات QT مقارنة مع الدروبيريدول ويترافق مع تغير ملحوظ بين الأفراد. من جهة أخرى، تم ملاحظة حالة واحدة من تطاول QT بمقدار 133 ميلي ثانية عند مريض واحد تلقى 1.25 مغ من الدروبيريدول. قام Charbit وزملاؤه بتحري تأثير 0.75 مغ من الدروبيريدول أو 4 مغ من الأوندانسيترون على الفترة QT عندما تعطى للمعالجة الإنقاذية في وحدة العناية بعد التخدير PACU [128]. 40% من المرضى تطور لديهم تطاول الفترة QT بعد التخدير، ومتوسط تطاول QT الأعظمي الإضافي كان 17 ميلي ثانية بعد الدروبيريدول و20 ميلي ثانية بعد الأوندانسيترون (الشكل–10). أثارت هذه الدراسة تساؤلاً حول العلاقة السريرية لتطاول QT. بشكل عام، تعتبر لجنة تسجيل ملكية المنتجات الطبية في المملكة المتحدة the Committee for Proprietary Medicinal Products in the United Kingdom أن تطاول QT الأقل من 30 ميلي ثانية من غير المحتمل أن يكون له علاقة سريرية. اعتماداً على هذه البيانات، يبدو أن خطر الدروبيريدول مهمل عند الأصحاء مع تخطيط قلب كهربائي طبيعي، ومع ذلك، يبدو أنه من الصعب استبعاد احتمالية أن إضافة الدروبيريدول في سياق سريري مع شذوذ في النقل غير مكتشف إلى جانب أدوية أخرى تطاول QT قد يكون محرضاً لتطاول QT مهم سريرياً يقود إلى torsades de pointes [130].



الشكل–10: تطاول الفترة QT بعد معالجة الغثيان والإقياء التالي للجراحة بالدروبيريدول أو الأوندانسيترون

(From Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, et al: Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. Anesthesiology 102:1094-1100, 2005.)

على أية حال، إن جرعات الدروبيريدول المستخدمة في تدبير الـــ PONV صغيرة للغاية، ويعتقد أنه بهذه الجرعات من غير المحتمل أن يترافق بحوادث قلبية وعائية خطيرة. يقترح مسح حديث أن 19 من أصل 24 بلداً أوروبياً، أي ما يعادل 73000 طبيب تخدير، لا يزال يستخدم الدروبيريدول بانتظام كمضاد إقياء[82].

- الهالوبيريدول Haloperidol:

بسبب تحذير الصندوق الأسود للدروبيريدول، حصل الهالوبيريدول على اهتمام أكثر. يمتلك الهالوبيريدول خواصاً مضادة للإقياء عند استخدامه بجرعات صغيرة. يمكن اعتبار 1 مغ من الهالوبيريدول IM أو IV بديلاً عن الدروبيريدول. إن استخدام الهالوبيريدول بجرعات أصغر بكثير من تلك المستخدمة لمعالجة الإضطرابات النفسية، مثل 2-0.5 مغ IM أو IV، أنقص خطورة الـــ PONV بشكل فعال[83].

لقد تم تسجيل حالات من اللانظميات القلبية (تطاول الفاصلة QTc) والوفيات المترافقة مع استخدام الهالوبيريدول، ولكن لم يسجل حدوث تهدئة أو لانظميات قلبية بالجرعات الصغيرة المذكورة. من الجدير بالذكر، أن استخدام الهالوبيريدول كمضاد إقياء أو إعطاؤه وريدياً غير مصادق عليه من قبل الـــ FDA [211].

*** الفينوتيازينات Phenothiazines:**

إن **الأليزابرايد** (Decentan) **Alizapride** و**بيرفينازين** (Trilafon) **Perphenazine** و**بروكلوربيرازين** (Compazine) **Prochlorperazine** (الدواءان الأخيران من مضادات الذهان neuroleptics الفعالة جداً) هي من ضوادّ الدوبامين الأقل استخداماً، والتي لها آليات عمل أخرى. رغم أن نجاعتها تبدو قابلة للمقارنة مع نجاعة مضادات الإقياء الأخرى، إلّا أن هذه الأدوية لم تدرس بشكل كافٍ، حيث أن العدد المحدود من المرضى لا يؤمن قوة كافية لتحري كل آثار المعالجة[104]. إن السبب الرئيسي لقلة استخدامها قد يكون الآثار الجانبية المركنة والتي قد تؤخر الصحو.

☒ <u>ضوادّ الهستامين Histamine Antagonists:</u>

إن كلاً من **الديفينهيدرامين** (Benadryl) **Diphenhydramine** و**الديمينهيدرينات Dimenhydrinate** (ملح أمينوفيلّين aminophylline salt للديفينهيدرامين) هي ضوادّ لمستقبلات الهستامين H1 معروفة بفعاليتها في داء السفر وفعلها المضاد للكولينيّات Anticholinergic (مضاد المسكارين antimuscarinic) الضعيف نسبياً (راجع الجدول-2)[104, 133]. يبدو أن **للسيكليزين** (Marezine) **Cyclizine** و**البروميثازين** (Atosil, Phenergan) **Promethazine** خواصاً مضادة للهستامين ومضادة للكولينيات متساوية، مما يجعلها ممنوعة الاستعمال عند مرضى الزرق وضخامة البروستات. كل ضواد مستقبلات الهستامين غير النوعية نسبياً لها تأثيرات جانبية مهدئة، الأمر الذي قد يؤخر الصحو إذا ما أعطيت مباشرة قبل نهاية التخدير. إن كلاً من الديفينهيدرامين والسيكليزين والبروميثازين فعال

في الوقاية من الـــ PONV مع نسب اختطار RR: 0.71 و0.67 و0.46 على التوالي[104]. تتضمن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية النعاس (RR: 9)[104]، ولكن الاحتباس البولي وجفاف الفم وتشوش الرؤية والأعراض خارج الهرمية تم تسجيلها بتواتر أقل مما يكفي لبناء استنتاجات[104, 133]. تم تسجيل حالات للبروميثازين سبب فيها تنخر وعائي تطلب فيما بعد جراحة تجميلية لآفات جلدية و/أو بتر أطراف، مما قاد الـــ FDA إلى تحذير الصندوق الأسود التالي:

يجب ألّا يعطى البروميتازين داخل شريان أو تحت الجلد بسبب خطورة إحداثه لأذية نسيجية شديدة، تتضمن الغنغرينة gangrene. هناك أيضاً خطر أن يتسرب الدواء من الوريد عند إعطائه وريدياً مما قد يحدث أذية خطيرة في الأنسجة المحيطة. إذا رغبنا في إعطاء البروميتازين وريدياً يجب تمديده وتسريبه ببطء ضمن خط وريدي سالك. الطريقة الأمثل في الإعطاء هي الحقن العضلي العميق[253].

☒ **مضادات الكولينيّات Anticolinergics:**

إن المعلومات المتوفرة عن الخواص المضادة للإقياء المحتملة **للأتروبين Atropine** متضاربة. فعلى سبيل المثال، عندما أعطي الأتروبين مع النيوستغمين لمعاكسة الحصار العصبي العضلي ترافق مع حالات أقل من الإقياء التالي للجراحة مقارنة مع **الغليكوبيرولات Glycopyrrolate** [47, 104]. أحد التعليلات المعقولة لذلك هو أن الأتروبين، على العكس من الغليكوبيرولات، يجتاز الحاجز الوعائي الدماغي. على أية حال، لقد كانت المقارنات بين الأتروبين والغفل سلبية[104]، وربما يعود ذلك إلى العمر النصفي القصير للدواء. **السكوبولامين Scopolamine** مضاد كولينيّ (مضاد مسكاريني) آخر مركزي التأثير يشبه الأتروبين في أن عمره النصفي قصير نسبياً. ويتم التغلب على هذه المشكلة بوساطة مستحضر بطريق الأدمة (سكوبولامين عبر الأدمة TDS: Transdermal Scopolamine) والذي يسمح بحرائكية دوائية أفضل تغطي حتى 72 ساعة. إن خواصه المضادة للإقياء مثبتة بشكل جيد في الوقاية من الغثيان والإقياء المحرض بالحركة[134]، كما أن لصاقة السكوبولامين scopolamine patch قد أظهرت فعاليتها في الوقاية من الـــ PONV مع نسب اختطار RR: 0.63 و0.65 على التوالي[104]. إن فترة تأثيره الطويلة قد تكون مفيدة بشكل خاص للوقاية من الغثيان والإقياء التالي لتخريج المرضى بعد العمليات السامحة بالتجول. يمكن تطبيق لصاقة السكوبولامين مساء اليوم السابق للجراحة أو قبل مباشرة التخدير بـــ 4-2 ساعات (نظراً لأن بداية تأثيرها تتراوح بين 4-2 ساعات)[131]. ولكن يترافق السكوبولامين مع زيادة حدوث التأثيرات الجانبية، مثل تشوش الرؤية (18%) وجفاف الفم (8%) والدوخة (2%) والهياج (1%)[135].

☒ **ضوادّ السيروتونين Serotonin Antagonists:**

كان **الأوندانسيترون Ondansetron** أول ضاد سيروتونين، وكان تطبيقه معلماً في الوقاية من الغثيان والإقياء الباكر المحرض بالمعالجة الكيميائية. كان أكثر فعالية بكثير مع تأثيرات جانبية أقل (لا أعراض خارج هرمية أو تهدئة) مقارنة مع كل مضادات الإقياء السابقة. نظراً لنجاعته الكبيرة في الغثيان والإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية، فإنه من غير المستغرب الشهرة التي اكتسبها سريعاً بأنه مضاد الإقياء الأكثر فعالية في الوقاية من الـــ PONV. يعتبر الـــ gold standard مقارنة مع بقية مضادات الإقياء. في الواقع، وفقاً لدراسة meta-analysis قام بها Carlisle وزملاؤه فإن إنقاص اختطار الغثيان والإقياء كان 0.68 و0.54 [104] (يلاحظ أن تأثيراته المضادة للإقياء أقوى من تلك المضادة للغثيان). هذا قابل للمقارنة بالنجاعة المحددة في دراسات الـــ meta-analysis لمضادات الإقياء الأخرى مثل الديكساميتازون أو الدروبيريدول. فمثلاً، في دراسة IMPACT (دراسة عشوائية مضبوطة كبيرة متعددة المراكز)، ترافق 4 مغ من الأوندانسيترون و4 مغ من الديكساميتازون و1.25 مغ من الدروبيريدول مع نسب الاختطار التالية: 0.76 و0.76 و0.74. هذا يعني، أن كل دواء قد قاد إلى RRR تقدر بحوالي 25%[56]. تجدر الملاحظة إلى أن للأوندانسيترون عمر نصفي بلاسمي يقدر بـــ 4 ساعات ويتم استقلابه بوساطة CYP2D6، وبالتالي فإن تعدد الأشكال الجيني genetic polymorphisms للإنزيم P450 يمكن أن يقود إلى إنقاص نجاعته بسبب الاستقلاب فائق السرعة[137]. قد يفسر تعدد الأشكال الجيني هذا لماذا يبدو الأوندانسيترون أكثر فعالية عندما يعطى في نهاية الجراحة بدلاً من إعطائه بعد البدء بالتخدير مباشرة[138, 139].

الجرعة المنصوح بها هي 4 مغ، مع NNT:6 للوقاية من الإقياء (0-24 ساعة) وNNT:7 للوقاية من الغثيان[213]. تعد فعاليته مشابهة لفعالية بقية ضواد السيروتونين بما فيها الراموسيترون Ramocetron بجرعة 0.3 مغ[214]. كما أن فعاليته مشابهة لفعالية الديكساميتازون[56] والهالوبيريدول 1 مغ IV [132, 215, 216]، دون اختلاف في التأثير على الفاصلة QTc [159]، ولكنه أقل فعالية من الأبريبيتانت في إنقاص الإقياء[159] ومن البالونوسيترون في إنقاص حدوث الـــ PONV [217].

يعد **الدولاسيترون مسيلات Dolasetron mesylate** ومستقلبه الفعال المتحول في الكبد الهيدرودولاسيترون Hydrodolasetron من ضواد 5HT3 عالية النوعية، والتي تتميز بعمر نصفي بلاسمي يعادل تقريباً ضعف العمر النصفي للأوندانسيترون. يقترح تحليل تجميعي pooled analysis لـــ Philip ومساعديه أن 12.5 مغ هي الجرعة المؤثرة الأصغرية، وهي الجرعة التي صادقت عليها الـــ FDA للوقاية من الـــ PONV [141].

في كانون الأول 2010، أعلنت الـــ FDA أنه يجب التوقف عن استخدام الدولاسيترون للغثيان والإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية عند البالغين والأطفال خشية إحداثه تطاول QT ونظم torsade de points [218]. في الوقت الحاضر، لم يعد يُسوَّق الدولاسيترون في الولايات المتحدة، ولكن قد يكون متوفراً في بلدان أخرى.

الغرانيسيترون Granisetron ضاد 5HT3 آخر عالي النوعية، مع عمر نصفي يقارب ضعف العمر النصفي للأوندانسيترون. الجرعة المصادق عليها من قبل الـــ FDA للوقاية من الـــ PONV هي 1 مغ.

بينما اعتبرت كل ضواد السيروتونين عموماً فعالة بشكل متشابه، فإن **البالونوسيترون Palonosetron** (جيل ثاني من ضواد السيروتونين) قد يكون الاستثناء، ليس فقط بسبب العمر النصفي الطويل الذي يقدر بحوالي 40 ساعة، وإنما لأنه أيضاً يبدو قادراً على الوقاية من الغثيان والإقياء المتأخر المحرض بالمعالجة الكيميائية والتي تعتبر عادة ضواد السيروتونين غير فعالة فيها. من غير المعروف حتى الآن ما إذا كان ذلك سيترجم إلى نجاعة أكبر في الوقاية من الـــ PONV وربما في الوقاية من الغثيان والإقياء بعد التخريج. الجرعة الأكثر فعالية هي 0.075 مغ IV لمدة 24 ساعة[227, 228]. يعد البالونوسيترون بجرعته هذه أكثر فعالية من الغرانيسيترون 1 مغ[221] والأوندانسيترون 4 مغ[217] في الوقاية من الـــ PONV.

التروبيسيترون Tropisetron:

يعد التروبيسيترون بجرعة 2 مغ IV فعالاً في الوقاية من الـــ PONV [197]. تعد فعاليته مشابهة لفعالية كل من الأوندانسيترون والغرانيسيترون [222] والدروبيريدول، وأكبر من فعالية الميتوكلوبراميد[223]. إن التروبيسيترون غير مصادق عليه في الولايات المتحدة.

الراموسيترون Ramosetron:

إن الراموسيترون غير مصادق عليه في الولايات المتحدة، ولكنه متوفر في أنحاء أخرى من العالم. تعد جرعته 0.3 مغ IV الجرعة الأكثر فعالية في الوقاية من الإقياء وإنقاص الغثيان عند المرضى الذين يستخدمون مضخات الفنتانيل لتسكين الألم PCA [224].

توقيت إعطاء ضواد السيروتونين:

بالنسبة للأوندانسيترون والدولاسيترون والغرانيسيترون والتروبيسيترون، فإنها تكون أكثر فعالية في الوقاية من الـــ PONV عندما تعطى في نهاية الجراحة[144, 225, 226]. أما البالونوسيترون، فإنه يعطى عادة في بداية الجراحة[227, 228].

التأثيرات الجانبية لضواد السيروتونين:

تعد ضواد السيروتونين مفضلة من حيث تأثيراتها الجانبية. فبينما تعتبر عموماً متساوية في الأمان، تؤثر جميعها باستثناء البالونوسيترون على الفاصلة QTc. في حزيران 2012، كانت توصيات الـــ FDA بأن جرعة الأوندانسيترون في الغثيان والإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية يجب ألّا تتجاوز 16 مغ كجرعة

وحيدة خوفاً من خطورة تطاول QT. في كانون الأول 2012، صرّحت الـــ FDA بأن الجرعة الوريدية الوحيدة 32 مغ لن يتم التسويق لها بعد الآن[229]. إن العدد اللازم للضرر Number-Needed-to-Harm (NNH) مع جرعة وحيدة للأوندانسيترون هو 36 للصداع، و31 لارتفاع خمائر الكبد، و23 للإمساك[230].

☒ الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids:

* الديكساميتازون Dexamethasone:

يقي الديكساميتازون بشكل فعال من الغثيان والإقياء بعد الجراحة[149, 150]. توحي التجارب المجراة على الحيوانات أنه يمارس تأثيراته المضادة للإقياء من خلال التثبيط المركزي لنواة السبيل الفرد وليس الباحة المنخفضة[148]. إن بداية تأثير الديكساميتازون بطيئة، مما يفسر لماذا يبدو استخدامه في بداية الحالة أفضل من استخدامه المتأخر[153]. إن الجرعة المنصوح بها للوقاية من الـــ PONV هي 5-4 مغ IV بعد مباشرة التخدير[150]. وفقاً لـــ Carlisle وStevenson فإن نسبة اختطار الديكساميتازون RR هي 0.58 للغثيان و0.51 للإقياء[104]. للوقاية من الـــ PONV، تقترح المقارنات المباشرة head-to-head أن نجاعة 4 مغ IV من الديكساميتازون مشابهة لـــ 4 مغ IV من الأوندانسيترون و1.25 مغ IV من الدروبيريدول[56]. تستخدم الدراسات الأحدث الجرعة الأعلى من الديكساميتازون 8 مغ IV بدلاً من الجرعة الفعالة الأصغرية 5-4 مغ[151].

إن إعطاء 8 مغ ديكساميتازون قبل الجراحة يحسن من نوعية الشفاء بعد التخريج، بالإضافة إلى إنقاص الغثيان والألم والتعب[152]. للديكساميتازون أيضاً تأثيرات على نوعية الشفاء تعتمد على الجرعة. فبعد 24 ساعة، المرضى الذين تلقوا 0.1 مغ/كغ ديكساميتازون مقابل 0.05 مغ/كغ منه احتاجوا كمية أقل من الأفيونات، وسجلوا عدداً أقل من حالات الغثيان، وألم الحلق، وألم العضلات، وصعوبة النوم[231]. في دراسة meta-analysis لتقييم التأثيرات المسكنة المعتمدة على الجرعة لإعطاء الديكساميتازون ما حول الجراحة، وجدوا أن الجرعات الأكبر من 0.1 مغ/كغ مضاف فعال في الاستراتيجيات متعددة العوامل التي تهدف إلى إنقاص الألم وإنقاص استهلاك الأفيونات بعد الجراحة[232, 233]. مع هذه الفوائد الإضافية من تخفيف الألم وتحسين نوعية الشفاء، يمكن اعتماد جرعة الديكساميتازون 0.1 مغ/كغ أو 8 مغ عند البالغين (مع أنه نحتاج لأدلة إضافية تدعم استخدام هذه الجرعات الكبيرة).

إن البيانات المتوفرة لدينا حول أمان الديكساميتازون حول الجراحة غير حاسمة. في معظم الدراسات، نجد أن جرعة وحيدة من الديكساميتازون حول الجراحة لا يبدو أنها تزيد خطورة إنتان الجروح[149, 232]. في حين بينت دراسة حديثة أن إعطاء الديكساميتازون خلال الجراحة بجرعة 8-4 مغ قد يكون له علاقة بزيادة خطر الإنتان بعد الجراحة[234]. في محاولة الموازنة بين الخطورة والفائدة، تقترح مقالة افتتاحية حديثة أن جرعة وحيدة من الديكساميتازون 8-4 مغ تعتبر آمنة عندما تستخدم للوقاية من الـــ PONV [235]. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت دراسات حديثة ارتفاعاً مهماً في سكر الدم بعد 12-6 ساعة من الجراحة عند أشخاص

طبيعيين[236, 237]، وأشخاص لديهم نقص تحمل السكر[237]، ومرضى سكريين من النمط II [238]، ومرضى بدينين[237] تلقوا 8 مغ من الديكساميتازون. في ضوء هذه الأدلة، يعد استخدام الديكساميتازون عند مرضى السكري المقلقل labile diabetic patients مضاد استطباب نسبي.

*** ميتيل بريدنيزولون Methylprednisolone:**

إن الميتيل بريدنيزولون 40 مغ IV فعال في الوقاية من الـــ PONV المتأخر[239, 240]. ليس هناك دليل يقترح أن التأثيرات الجانبية للميتيل بريدنيزولون تختلف عن تلك للديكساميتازون.

☒ ضوادّ النوروكينين Neurokinin Antagonists:

إن المادة P (Substance P) ببتيد تنظيمي يرتبط بمستقبلات النوروكينين-1 neurokinin-1 (NK1) الموجودة في الألياف المبهمية الواردة في السبيل الهضمي. الأهم من ذلك، تبين في الخمسينيات أنه يكمن في مناطق من الجهاز العصبي المركزي يعتقد أن لها دوراً في منعكس الإقياء[154]. رغم ذلك، مضى أكثر من 40 عاماً قبل أن يصبح من الواضح أن ضواد NK1 يمكن أن تكون فعالة إلى حد كبير ضد مجال واسع من المحرضات المقيئة في الدراسات الحيوانية[155]. بعد ذلك ببضع سنوات، أظهر Diemunsch وزملاؤه الجدوى السريرية من ضبط الـــ PONV المحقق بعد جراحة نسائية كبيرة في دراسة ارتيادية pilot study باستخدام ضاد NK1 هو GR205171 [156]. تلا ذلك دراسة متعددة المراكز قامت بها مجموعة White باستخدام CP-122,721 [157]. في تلك الدراسة، أنقصت 200 مغ من الدواء حدوث الإقياء التالي للجراحة من 50% إلى 10%، وهذا ما يتوافق مع RR: 0.2 وRRR: 80%، وهو ما يعد أكثر فعالية إلى حد كبير من كل مضادات الإقياء السابقة. تم إثبات الخواص المضادة للإقياء القوية لضواد مستقبلات NK1 من خلال دراسات على **أبريبيتانت Aprepitant**، وهو الدواء الأول من نوعه الذي صادقت عليه الـــ FDA للاستخدام السريري. في دراسة متعددة المراكز ثلاثية الأذرع، تمت مقارنة 4 مغ من الأوندانسيترون المعطاة وريدياً مع 40 مغ و125 مغ من الأبريبيتانت المعطاة فموياً[158]. رغم أن حدوث الغثيان كان متشابهاً بين المجموعات، إلّا أن حدوث الإقياء كان 26% و10% و 5% على الترتيب. بما أن الأوندانسيترون أنقص خطورة الإقياء بحوالي 26% [56]، فلو شملت الدراسة مجموعة غفل لكان من المحتمل أن حدوث الإقياء فيها بحدود 35%. في تلك الحالة، فإن نسب اختطار RR 40 مغ و125 مغ من الأبريبيتانت ستكون بحدود 0.3 و0.15 مقارنة مع الغفل، وهذا يعني أن RRR ستكون بحدود 70% أو 85%، وهذا ما يثبت بوضوح مرة ثانية أنه أكثر فعالية من مضادات الإقياء الأخرى. توصلت دراسة عالمية مشابهة (بدون مجموعة غفل شاهدة أيضاً) إلى نتائج مشابهة (ولكنها أقل إدهاشاً) بالنسبة للأبريبيتانت[159]. في تلك الدراسة، كان حدوث الإقياء مع 4 مغ أوندانسيترون وريدي و40 مغ و125 مغ أبريبيتانت فموي على الشكل التالي: 29% و16% و14%. من أجل الوقاية من الـــ PONV، فإن 40 مغ من الأبريبيتانت هي الجرعة المصادق عليها من قبل

الـــ FDA. من المحتمل أن نشاهد في المستقبل أشكالاً أخرى من ضواد مستقبلات NK1 في السوق، مثل الكاسوبيتانت Casopitant والرولابيتانت Rolapitant. على أية حال، يجب ملاحظة أنه رغم أفضلية ضواد مستقبلات NK1 في الوقاية من الإقياء، فإن ذلك ليس صحيحاً بالنسبة للوقاية من الغثيان. ولأنه من الطبيعي أن تكون الأدوية الجديدة أغلى ثمناً من الأدوية الجنيسة generics فمن المحتمل أن استخدام هذه الأدوية سيتركز فقط على المرضى عاليي الخطورة لحدوث الـــ PONV. ومع ذلك، تجعل الميزات الممتازة المضادة للإقياء لضواد NK1 منها أدوية مثالية لإنقاص الخطورة الطبية التي قد تترافق مع الإقياء بعد إجراءات معينة (مثل: تثبيت الفك بالأسلاك، وإجراءات الجراحة العصبية، وجراحة السبيل الهضمي العلوي).

☒ مضادات إقياء أخرى Other Antiemetics:

* البربوفول Propofol:

البربوفول مهدئ ومنوِّم شائع الاستخدام في مباشرة التخدير العام والحفاظ على استمراريته وفي التهدئة المراقبَة المشاركة للتخدير الموضعي أو الناحي[241]. أظهر العديد من الدراسات أن للبربوفول خواصاً مضادة للإقياء. إن تركيز البربوفول البلاسمي الوسطي المرافق للاستجابة المضادة للإقياء يقدر بـــ 343 نانوغرام/مل، ويعتبر هذا أقل بكثير من التراكيز المرافقة للتخدير العام (3-6 مكغ/مل) أو للتهدئة (1-3 مكغ/مل)، مما يجعل للبربوفول خواصاً مضادة للإقياء بجرعات تحت تنويمية suphypnotic doses [80].
ينصح باستخدام البربوفول كجزء من التخدير الوريدي الكامل Total Intravenous Anesthesia (TIVA) لإنقاص الخطورة القاعدية للـــ PONV. إن استخدام البربوفول لمباشرة التخدير العام والحفاظ على استمراريته ينقص من حدوث الـــ PONV الباكر (خلال الساعات الـــ 6 الأولى) مع عدد لازم للمعالجة NNT يقدر بـــ 5 [84 ,7]. إن مشاركة البربوفول مع مزيج أكسجين/هواء (TIVA) تنقص خطورة الـــ PONV بحوالي 25% [56].
إن تسريب البربوفول بجرعة صغيرة (بُلعة bolus: 1 مغ/كغ، يليها تسريب بمعدل 20 مكغ/كغ/د)، سواء لوحده أو بالمشاركة مع مضادات الإقياء الأخرى، قد أظهر فعالية في إنقاص الـــ PONV [242, 243].
يمكن استخدام البربوفول بجرعات صغيرة (20 مغ حسب الحاجة) للمعالجة الإنقاذية للمرضى في وحدة العناية بعد التخدير، ولقد وجد أن له فعالية مشابهة للأوندانسيترون[245 ,244]. على أية حال، إن التأثير المضاد للإقياء للبربوفول بجرعات صغيرة غالباً ما يكون قصير الأمد.

* شادات α2 α2 Agonists:

في دراسة meta-analysis، أظهر الإعطاء الجهازي لشادات مستقبلات α2 الأدرينرجية (كلونيدين Clonidine وديكسميديتوميدين Dexmedetomidine) في فترة ما حول الجراحة تأثيراً مضاداً للإقياء هاماً ولكن قصير الأمد[246]. يمكن أن يفسر هذا التأثير بالخواص المضادة للإقياء المباشرة لشادات α2 (للتذكرة:

تنبيه المستقبلات الأدرينية α2 ينقص من تحرر السيروتونين[19]) أو بتأثيرها الموفِّر للأفيونات، رغم أن الأساس الحيوي لذلك لا يزال مجهولاً.

*** الميرتازابين Mirtazapine:**

الميرتازابين من مضادات الاكتئاب السيروتونية الخاصة مع خواص نورأدرينية. يمكن لإعطائه وقائياً أن يؤخر بداية الـــ PONV [247]. إن إعطاء 30 مغ من الميرتازابين فموياً مع 8 مغ من الديكساميتازون وريدياً يمكنه أن ينقص حدوث الـــ PONV المتأخر بأكثر من 50% مقارنة مع الديكساميتازون وحده.

*** الغابابنتين Gabapentin:**

إن إعطاء الغابابنتين بجرعة 600 مغ فموياً قبل الجراحة بساعتين ينقص الـــ PONV بشكل فعال[248]، كما أن إعطاءه بجرعة 800 مغ قبل الجراحة بساعة واحدة يعادل فعالية الديكساميتازون 8 مغ IV [249].

*** الميدازولام Midazolam:**

أظهرت الدراسات أن إعطاء الميدازولام بجرعة 2 مغ قبل نهاية الجراحة بـــ 30 دقيقة له فعالية مضادة للغثيان والإقياء مشابهة لفعالية 4 مغ من الأوندانسيترون[250]. إن إعطاء الميدازولام بجرعة 1 مغ/سا كان مشابهاً بفعاليته للجرعة تحت التنويمية من البربوفول 1 مغ/كغ/سا عندما تعطى في نهاية الجراحة[251]. للوقاية من الـــ PONV، كان الميدازولام أكثر فعالية من الميتوكلوبراميد 10 مغ[252].

*** المشاركات والمعالجة متعددة العوامل Combinations and Multimodal Therapy:**

لا يستطيع أي من مضادات الإقياء المتوفرة حالياً أن يمنع تماماً حدوث الـــ PONV. في الحقيقة، ووفقاً لدراسة الـــ meta-analysis التي قام بها Carlisle وStevenson فإن نسبة الاختطار RR الإجمالية لمضادات الإقياء "الفعالة" المصادق عليها من قبل الـــ FDA هي 0.65، وهذا يعني RRR: 35% [104]. إذا أخذنا بعين الاعتبار أن الدراسات الأصغر تميل لأن تنشر أكثر غالباً إذا كانت إيجابية (تحيز النشر)، فإنه من المحتمل أن تكون الـــ RRR "الحقيقية" أصغر من 35%. في الواقع، في دراسة كبيرة متعددة المراكز، كانت نسب الاختطار للأوندانسيترون والديكساميتازون والدروبيريدول بحدود 0.75، وهذا يعني أن RRR كانت حوالي 25% بدلاً من 35% [56].

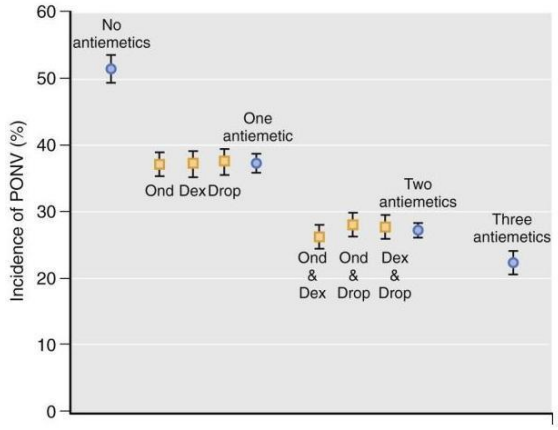
نظراً للنجاعة المحدودة لمضادات الإقياء الوقائية، كان Scuderi وزملاؤه أول من حاول دراسة المقاربة متعددة العوامل[160]. عند مرضى خارجيين يخضعون لتنظير بطن، قاموا بدراسة تدبير مركب مضاد للإقياء (المجموعة I – العدد: 60)، والذي تألف من تدخلات قبل الجراحة (30-10 مكغ/كغ ميدازولام كحال للقلق، و10 مل/كغ سوائل بللورانية) وتدخلات أثناء الجراحة (0.625 مغ دروبيريدول، و10 مغ ديكساميتازون،

والمباشرة والصيانة باستخدام ريميفنتانيل/بربوفول، وتخفيف الضغط المعدي، و30 مغ كيتورولاك Ketorolac، و1 مغ أوندانسيترون في نهاية الجراحة، و25 مكغ فنتانيل قبل نهاية الجراحة بـــ 10 دقائق). مرضى المجموعتين II وIII خضعوا لتخدير متوازن باستخدام السيفوفلوران/أكسيد النيتروز/فنتانيل مع (العدد: 42) أو بدون (العدد: 37) 4 مغ من الأوندانسيترون. في المجموعة I ذات التدبير متعدد الأشكال لم يعانِ أحد من الإقياء وحدث الغثيان عند مريض واحد من أصل 60 مريضاً (1.7%) قبل التخريج من المشفى. على العكس من ذلك، حدث الغثيان عند 10 مرضى في المجموعة II (24%) و15 مريضاً في المجموعة III (42%). مع أن هذه الدراسة أظهرت إنقاصاً ملفتاً للنظر في حدوث الـــ PONV، إلّا أن تصميم الدراسة لم يستطع أن يحدد إلى أي درجة ساهم كل تدخل في إنقاص حدوث الـــ PONV. بالإضافة إلى ذلك، لم يكن واضحاً أية تداخلات قد تكون موجودة بين التدخلات المختلفة المضادة للإقياء، فمثلاً هل هناك تآزر في المشاركة يسبب معظم هذه النتائج الإيجابية؟

من وحي هذه الدراسة تم تطوير دراسة IMPACT: "an International Multicenter Protocol to assess Antiemetic Combinations in a controlled clinical Trial" [56, 161]. في هذه الدراسة، تم توزيع 4123 مريضاً بشكل عشوائي إلى 1 من 64 مشاركة محتملة من 6 تدخلات وقائية: 4 مغ أوندانسيترون أو لا أوندانسيترون – 4 مغ ديكساميتازون أو لا ديكساميتازون – 1.25 مغ دروبيريدول أو لا دروبيريدول – بربوفول أو مخدر إنشاقي – نتروجين أو أكسيد النيتروز – ريميفنتانيل أو فنتانيل. أنقص كل من الأوندانسيترون والديكساميتازون والدروبيريدول خطورة الـــ PONV بحوالي 26% (RR: 0.74)[56]. أنقص البربوفول الخطورة بمقدار 19%، وأنقص النتروجين الخطورة بمقدار 12%، وكانت الـــ RRR المركبة من البربوفول بدون أكسيد النيتروز (أي تخدير وريدي كامل) بذلك مشابهة لتلك المشاهدة مع كل من مضادات الإقياء على حدا. لقد زودتنا هذه الدراسة بمفهومين هامين:

1. لقد تبين أن جميع التدخلات قد عملت بشكل مستقل عن بعضها، لذلك فإن نسب الاختطار المترافقة مع التدخلات المضادة للإقياء المركبة يمكن أن تقدر من خلال ضرب الاختطارات النسبية المترافقة مع كل تدخل. فعلى سبيل المثال، إن نسبة الاختطار RR للمشاركة الثلاثية للأوندانسيترون مع الديكساميتازون والدروبيريدول هي: 0.74 x 0.74 x 0.74 = 0.41، وهذا يعني أن تطبيق ثلاثة مضادات إقياء ينقص كل منها الخطورة بحوالي الربع سينتج عنه RRR: 0.41 – 1= 59%. يظهر الشكل–11 أن كل مضادات الإقياء الثلاثة متشابهة من حيث الفعالية، وأن كل المشاركات المزدوجة الثلاثة متشابهة من حيث الفعالية لأنه لا يوجد تداخلات بينها.
2. لقد تبين أن نجاعة الأدوية مقاسة بالـــ OR أو RR مستقلة عن خطورة المريض. وكنتيجة لذلك، فإن الفعالية (بلغة فرق الاختطار المطلق أو NNT) تعتمد بشكل أساسي على الاختطار القاعدي للمريض بدلاً من اختيار مضاد الإقياء، وأن كل إضافة لمضاد إقياء إلى التدبير المركب يضيف فوائد إضافية أقل وأقل كلما انخفضت خطورة المريض. كمثال، عند أنثى غير مدخنة بدون قصة سابقة لـــ PONV أو داء السفر ويتوقع

أن تحتاج إلى أفيونات بعد الجراحة لديها خطورة لحدوث الـــ PONV بمقدار 60% [5]. إذا أعطيت مضاد إقياء (مثل 4 مغ ديكساميتازون) فإن خطورتها ستنخفض إلى 44% (الجدول-3: 0.6 x 0.74 = 0.44)، مما يعني ان فرق الاختطار المطلق سيكون 16%.



الشكل-11: إنقاص حدوث الـــ PONV باستخدام الأوندانسيترون والديكساميتازون والدروبيريدول عندما تعطى على حدا أو بالمشاركة

(From Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 350:2441-2451, 2004.)

الجدول-3: حدوث الـــ PONV المقدّر كتابع للاختطار القاعدي، على افتراض أن كل تدخل ينقص الاختطار النسبي بمقدار 26% (القيم معطاة كنسب مئوية).

*** مستويات الاختطار القاعدي المضروبة كمثل 10% و20% و40% و60% و80% تعكس 0 و1 و2 و3 و4 عوامل اختطار وفق معيار الاختطار المبسط.**

عدد التدخلات				
4	3	2	1	0 *
3	4	5	7	10
6	8	11	15	20
12	16	22	29	40
18	24	33	44	60
24	32	44	59	80

Table from Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 350:2441-2451, 2004.

$$RRR = 1 - RR$$

$$\text{Absolute Risk Difference} = \text{Patient's risk} \cdot RRR$$

$$= \text{Patient's risk} \cdot (1 - RR)$$

إذا أعطيت معالجة ثلاثية مضادة للإقياء، ستنخفض خطورتها إلى حوالي 24%، وإعطاء مضاد إقياء رابع سيخفض الخطورة إلى 18% (راجع الجدول-3). وهكذا فإن إضافة مضاد إقياء رابع سينتج عنه فرق اختطار مطلق يقدر بـــ 6% فقط، وهذا يعني أقل من نصف الانخفاض الحادث مع مضاد الإقياء الأول. من الواضح أن مضاد الإقياء الأول له الفعالية العظمى وأن مضادات الإقياء الإضافية تترافق مع انخفاض الفعالية بسبب الاختطار القاعدي المنخفض مسبقاً. مثال آخر، ذكر مدخن مع إجراء قصير لن يتطلب أفيونات بعد الجراحة سيبدأ بخطورة تقدر بحوالي 10% [5]. حتى مضاد الإقياء الأول لن يخفض الخطورة بأفضل

الحالات أكثر من 3% (راجع الجدول-3). الرسالة الأساسية هنا هي أن الاختطار القاعدي للمريض هو المحدد الرئيسي لفعالية التدخلات المضادة للإقياء، لذلك فإن الوقاية نادراً ما تبرر عند المرضى منخفضي الخطورة، ومضاد إقياء وحيد منطقي على الأرجح عند المرضى ذوي الخطورة المتوسطة، والمرضى عاليي الخطورة سيستفيدون على الأرجح من المعالجة المركبة[56].

من الواضح إذن أن المعالجة المشتركة للوقاية من الـــ PONV مفضلة عن استخدام دواء وحيد[56]. ولقد أظهر Apfel وزملاؤه أن تأثيرات مضادات الإقياء التي تعمل على مستقبلات مختلفة هي تأثيرات مضافة additive [56].

بالإضافة لذلك، تبين أن لضواد السيروتونين نجاعة مضادة للإقياء أفضل من نجاعتها المضادة للغثيان، ولكنها تترافق مع صداع. يمكن استخدام هذه الأدوية بالمشاركة مع الدروبيريدول الذي يمتلك نجاعة مضادة للغثيان أفضل ويترافق مع خطورة أقل لإحداث الصداع[254]. كما يمكن مشاركة ضواد السيروتونين بفعالية مع الديكساميتازون[149]. عند استخدام المعالجة المشتركة، يفضل ألّا تتجاوز جرعة الديكساميتازون 10 مغ IV، وألّا تتجاوز جرعة الدروبيريدول 1 مغ IV. كما أن الأوندانسيترون يجب ألّا تتجاوز جرعته 4 مغ عند البالغين، ويمكن أن تكون أقل من ذلك بكثير[112].

*** الأساليب البديلة أو المساعدة Alternative or Adjuvant Approaches:**

كثيراً ما يفترض أن للزنجبيل ginger خواصاً مضادة للإقياء. بينما لم تجد دراسات meta-analysis سابقة أن الزنجبيل وسيلة فعالة في الوقاية من الـــ PONV [69, 162]، توصلت دراسة meta-analysis حديثة إلى أن جرعة ثابتة من الزنجبيل (1 غ فموياً على الأقل) تعطى قبل مباشرة التخدير بساعة واحدة أكثر فعالية من الغفل[164].

يعتبر التميه hydration الكافي بالسوائل الوريدية استرتيجية فعالة في إنقاص الخطورة القاعدية للـــ PONV [163, 255]. لا يوجد فرق في النجاعة بين السوائل البللورانية والغروانية عندما يتم استخدام حجوم متشابهة في الجراحات المترافقة مع قدر ضئيل من زيحان السوائل fluid shifts [256, 257]. إن التزويد السخي بالسوائل البللورانية قد وصف أول مرة بأنه ينقص الغثيان من قبل مجموعة Chung [165]. على أية حال، من المثير للإنتباه أنه يبدو لذلك تأثيراً صغيراً في المرحلة الباكرة التالية للجراحة[166, 167]، بينما يصبح التأثير أقوى في المرحلة المتأخرة[165, 168]. يمكن للمرء أن يعتقد أن موازنة نقص السوائل قبل الجراحة ينقص الحاجة لشرب كميات أكبر في المرحلة المتأخرة بعد الجراحة، وبالتالي ينقص الـــ PONV. قد تحمل الدراسات المستقبلية توضيحاً لذلك.

لقد تبين أن الجرعات الصغيرة من النالوكسون Naloxone (0.25 مكغ/كغ/سا) تنقص من الغثيان والإقياء والحاجة للمعالجة الإنقاذية بمضادات الإقياء مقارنة بالغفل عند البالغين[258].

تحرت تقارير مختلفة تنبيه النقطة P6 بالوخز الإبري التقليدي (النقطة السادسة على خط الطول التاموري pericardial meridian على الجانب الراحي من المعصم) من أجل الوقاية من الـــ PONV [169, 170, 171, 172, 173]. خلصت دراسة meta-analysis تضمنت 40 دراسة و4858 مريضاً ومريضة[174] إلى أن تنبيه النقطة P6، بواسطة 10 وسائل مختلفة من الوخز بالإبر، ينقص من الغثيان والإقياء والحاجة إلى مضادات إقياء إنقاذية مقارنة مع التنبيه الكاذب sham stimulation. إن نجاعة تنبيه النقطة P6 مشابهة لنجاعة مضادات الإقياء الوقائية مثل الأوندانسيترون والدروبيريدول والميتوكلوبراميد والسيكليزين والبروكلوربيرازين. في تحليل فرعي للدراسة، لم يكن هناك فرق في الفعالية بين البالغين والأطفال أو بين وسائل التنبيه الغازية وغير الغازية. إن توقيت التنبيه الكهربي للنقطة عبر الجلد لا يؤثر على الـــ PONV، حيث كان إنخفاض حدوث الـــ PONV عند إجراء التنبيه قبل مباشرة التخدير مشابهاً للإنخفاض الحاصل عند إجراء التنبيه بعد مباشرة التخدير[175, 176].

*** الأساليب ذات التأثير المعدوم أو المحدود Approaches with No or Limited Effect:**

إن الاستراتيجيات التالية أثبتت عدم فعاليتها في الوقاية من الـــ PONV:

المعالجة بالموسيقى[260]، وتنشق الكحول الإيزوبروبيلي Isopropyl alcohol [261]، وتخفيف الضغط المعدي خلال الجراحة[45]، مثبط مضخة البروتون الإيزوميبرازول Esomeprazole [262]، واستخدام لصاقة نيكوتين 7 مغ لغير المدخنين[263].

لا يوجد دليل كافٍ حتى الآن فيما يتعلق بنجاعة التنويم hypnosis في الوقاية من الـــ PONV [264]. رغم أن الكانابينويدات Cannabinoids (المركبات الفعالة في الماريجوانا) بدت واعدة في ضبط الغثيان المحرض بالمعالجة الكيميائية، إلّا أنها غير فعالة في الـــ PONV [265]. تناولت دراستان من نمط الـــ meta-analysis تأثير الأكسجين الإضافي supplemental oxygen خلال الجراحة على حدوث الـــ PONV [219]. لا يوجد دليل مقنع يثبت دور التركيز المرتفع للأكسجين المستنشق في إنقاص الـــ PONV. يقترح أن للإفدرين Ephedrine (0.5 مغ/كغ IM) تأثيراً مضاداً للإقياء عندما يعطى في نهاية الجراحة[220]، ولكن حتى الآن لا يوجد دليل قوي موثق على فعالية هذا الأسلوب، وهو بحاجة إلى أبحاث لاحقة تثبت فعاليته.

*** حالات خاصة:**

- تخدير الأطفال:

لقد أجريت دراسات أقل عند الأطفال، وجميعها يركز عموماً على الإقياء التالي للجراحة (POV) لأن تقييم الغثيان يمكن أن يكون صعباً عند الأطفال الصغار[177, 178]. لقد تحرى عدد محدود من الدراسات عوامل الاختطار عند الأطفال[179]، وتوصل مسح استباقي متعدد المراكز وجيد التصميم إلى وضع نموذج تنبؤي لحدوث الـــ POV [69]. من الجدير بالذكر، بينما يبقى تأثير نوع الجراحة مختلف عليه عند البالغين، يبدو أن جراحة الحول وخاصة التثبيت العضلي myopexy (Faden surgery)[96, 180] منبئ مستقل للـــ POV عند الأطفال كما تم تحديده من قبل Eberhart وزملائه[69]. في الوقت نفسه، وعلى عكس الاعتقاد السائد، يوجد دليل ضعيف يقترح أن جراحات الـــ ENT أو استئصال الزائدة تعد من المنبئات للـــ POV.

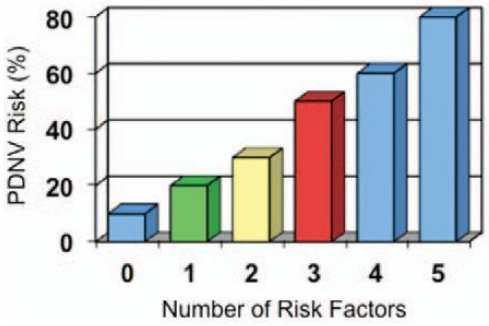
فيما يتعلق بمضادات الإقياء، يبدو أن نجاعتها قابلة للمقارنة بتلك المعروفة عند البالغين. ثمة بضع دراسات (من نمط جرعة – استجابة) مجراة لمضادات الإقياء عند البالغين، وأقل منها عند الأطفال. لذلك، معظم جرعات الأطفال توضع اعتباطياً بحدود 1/50 – 1/25 من جرعة البالغ للكيلوغرام.

- الغثيان والإقياء التالي للتخريج Postdischarge Nausea and Vomiting (PDNV):

في الولايات المتحدة، يجرى الآن أكثر من 60% من الجراحات على أساس مرضى خارجيين (الجراحة السامحة بالتجول). إضافة إلى أن الـــ PONV يعد سبباً أساسياً للتخريج المتأخر وإعادة القبول غير المتوقع، فإنه قد يشكل مشكلة هامة للمريض بعد التخريج[181, 182]. حتى الآن، لم يدرس حدوث الغثيان والإقياء بعد التخريج على نطاق واسع، ولكن في مراجعة منهجية قام بها Wu وزملاؤه وجدوا أن حدوث الإقياء يقدر بـــ 8% والغثيان 17% [183]. علاوة على ذلك، وجد Carroll وزملاؤه أن 35% من المرضى عانى إلى درجة كبيرة من الغثيان والإقياء بعد التخريج لدرجة أنها سببت تأخيراً في استئناف نشاطاتهم اليومية الاعتيادية[184]. معظم المرضى ينتظرون الزوال العفوي للأعراض دون الاتصال بمهنييّ الرعاية الصحية للتدخل أو استخدام مضادات الإقياء. لذلك، فإن حجم المشكلة لم يدرك تماماً حتى الآن والدراسات مستمرة لتمييز المرضى ذوي الخطورة.

حديثاً، قام Apfel وزملاؤه بوضع معيار اختطار مبسط للـــ PDNV عند البالغين يتضمن عوامل الاختطار التالية: الجنس الأنثوي، والعمر الأقل من 50 سنة، وقصة سابقة لـــ PONV، واستخدام الأفيونات في وحدة العناية بعد التخدير PACU، والغثيان في الـــ PACU (الشكل-12). في حال عدم وجود أي من عوامل الاختطار هذه، أو وجود 1، أو 2، أو 3، أو 4، أو 5 منها كان حدوث الـــ PDNV بالنسب التالية على التوالي: 10%، 20%، 30%، 50%، و60%، و80% [129].

Risk Factors	Points
Female sex	1
History of PONV	1
Age <50 years	1
Use of opioids in the PACU	1
Nausea in the PACU	1
Sum	**0…5**



الشكل–12: معيار الاختطار المبسّط للـــ PDNV عند البالغين

(From Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, Shilling A, Shi YY, Leslie JB, Allard M, Turan A, Windle P, Odom-Forren J, Hooper VD, Radke OC, Ruiz J, Kovac A. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? Anesthesiology 2012;117:475–86.)

من اللافت للانتباه أن الـــ RRR لمضادات الإقياء من أجل الغثيان والإقياء التالي للتخريج مشابهة لتلك للـــ PONV. فعلى سبيل المثال، وفقاً لدراسة منهجية قام بها Gupta وزملاؤه، كانت نسبة الاختطار للغثيان بعد التخريج 0.77 مع 4 مغ أوندانسيترون و0.68 مع أكثر من 1 مغ دروبيريدول و0.55 ديكساميتازون[185]. لاحظ أن الأدوية الأقصر تأثيراً ليست فعالة، وخاصة عندما تستخدم بالجرعة المؤثرة الأصغرية، وأن مضادات الإقياء ذات التأثير الأطول مدة هي المفضلة. لذلك، قد يكون كل من الديكساميتازون والسكوبولامين (بسبب التحرير المديد من اللصاقة) والبالونوسيترون وضواد مستقبلات NK1 هي الخيارات الأولى المنطقية للوقاية من الغثيان والإقياء التالي للتخريج. طبعاً، نحن بحاجة إلى دراسات قادمة وخاصة مع المركبات الجديدة لتدعم هذه النظرية.

*** المعالجة الإنقاذية Rescue Treatment:**

بينما قامت العديد من الدراسات بدراسة مضادات الإقياء للوقاية من الـــ PONV، فإن عدداً قليلاً منها نسبياً اهتم بدراسة استخدامها في المعالجة الإنقاذية للـــ PONV المحقق. في الواقع، عندما قام Tramer ومساعدوه بمراجعة منهجية كمية للمعالجة الإنقاذية للغثيان والإقياء المحقق فإن 18 دراسة عشوائية مضبوطة بشاهد غفل قد حققت معايير الاشتمال فقط[186]. سجلوا إنقاص اختطار مطلق يتراوح بين 20% - 30%، وهذا ما ينسجم مع الـــ RRR (20% - 30%) المعروفة للوقاية من الـــ PONV في الدراسات الكبيرة[56] (تجدر الملاحظة إلى أنه في دراسات المعالجة الإنقاذية يكون إنقاص الاختطار المطلق والـــ RRR طريقتي قياس متكافئتين لأن جميع المرضى الذين تلقوا المعالجة لديهم أعراض سابقة). في الواقع، بيّن Scuderi وزملاؤه أن المعالجة الإنقاذية الباكرة للـــ PONV تقود إلى نتائج مشابهة لتلك المحققة بالمعالجة الوقائية الروتينية، والتي تتضمن: الفترة الزمنية اللازمة للتخريج، والقبول غير المتوقع، والفترة الزمنية اللازمة للعودة إلى النشاطات اليومية الاعتيادية[97]. بأية حال، هذه النتائج لا تفسر راحة المريض رغم أن ذلك قد يكون صعب القياس بلغة رضى المريض.

عندما يحدث الغثيان والإقياء بعد الجراحة، يجب أن تستخدم معالجة إنقاذية بمضاد إقياء ينتمي إلى مجموعة دوائية مختلفة عن مضادات الإقياء المستخدمة وقائياً، أو إذا لم تعطَ وقاية سابقة ينصح باستخدام جرعة منخفضة من ضواد السيروتونين للمعالجة[192, 254].

إن ضواد السيروتونين ليست فقط مضادات الإقياء الأكثر استخداماً للوقاية، بل أيضاً هي الأكثر استخداماً للمعالجة الإنقاذية[189] وهي الوحيدة التي تمت دراستها بشكل كافٍ لمعالجة الـــ PONV المحقق[254]. قد يكون أحد الأسباب لذلك هو أن ضواد السيروتونين هي الصنف الوحيد حالياً من مضادات الإقياء المتوفرة وريدياً والتي تمتلك بداية سريعة للمعالجة الإنقاذية وبدون التاثيرات الجانبية المهدئة. كما ذكر سابقاً، ضواد السيروتونين ذات انتقائية عالية وتميل لأن تحصر جميع المستقبلات المتوفرة تقريباً. لذلك، يمكن للمرء أن يتوقع أنه إذا ما تم استخدام الأوندانسيترون للوقاية، فإن الاستخدام التالي للمعالجة الإنقاذية في الـــ PACU سيكون غير فعال. ولقد تم إثبات ذلك بدراسة قوية على 428 مريضاً من قبل Kovac وزملائه[190]. ومع ذلك، لا يزال الأوندانسيترون يستخدم بشكل شائع كخط أول في المعالجة الإنقاذية بعد الوقاية السابقة، رغم أن ذلك يناقض الاعتبارات النظرية والأدلة المتوفرة. بشكل مماثل، سيتوقع المرء أن استخدام الغرانيسيترون في المعالجة الإنقاذية، وهو ضاد سيروتونين آخر، سيكون غير فعال عند المرضى الذين تلقوا سابقاً الأوندانسيترون للوقاية من الـــ PONV، كما تبين بدراسة Candiotti وزملائه[191]. لذلك، وكقاعدة ناجمة عن الاختبار، يفترض حالياً أنه بعد إعطاء مضاد إقياء ما فإنه من الأكثر فعالية أن نختار مضاد إقياء من مجموعة أخرى للمعالجة الإنقاذية لاحقاً. تم إثبات صحة ذلك من تحليل ثانوي قام به Habib ومساعدوه يظهر أنه بعد الوقاية بالأوندانسيترون أو الدروبيريدول فإن المعالجة الإنقاذية بالبروميتازين أكثر فعالية بكثير من إعادة الجرعة بالدواء نفسه[192]. إن جرعات ضواد السيروتونين المستخدمة في المعالجة أصغر من تلك المستخدمة في الوقاية: أوندانسيترون 1 مغ، وغرانيسيترون 0.1 مغ، وتروبيسيترون 0.5 مغ (NNT: 4-5) [230, 254]. كل ضواد السيروتونين، باستثناء البالونوسيترون، متساوية الفعالية في معالجة الـــ PONV المحقق[254].

تتضمن المعالجات البديلة للـــ PONV المحقق: ديكساميتازون 4-2 مغ IV، ودروبيريدول 0.625 مغ IV، وبروميتازين 12.5-6.25 مغ IV [187, 188, 192]. يمكن استخدام البربوفول بجرعة 20 مغ حسب الحاجة للمعالجة الإنقاذية عند المرضى الذين لا يزالون في وحدة العناية بعد التخدير PACU، وله فعالية مشابهة للأوندانسيترون، ولكنه قصير الأمد.

رغم أن للديكساميتازون بداية بطيئة إلى حد ما كما هو مسند بالمشاهدات، إلّا أن Rusch وزملاءه تمكنوا من إظهار أن إضافة الديكساميتازون إلى الأوندانسيترون أو الهالوبيريدول في المعالجة الإنقاذية يزيد من الـــ RRR خلال فترة 24 ساعة[193].

صحيح أن استنشاق الكحول الإيزوبروبيلي غير فعال في الوقاية من الـــ PONV، إلّا أنه فعال في إحداث إنقاص سريع في شدة الغثيان عندما يستخدم لمعالجة الـــ PONV [259]. على أية حال، نحن بحاجة إلى دراسات مستقبلية جيدة التصميم حول استخدامه في المعالجة.

لقد تبين أن إعطاء الدواء ذاته المستخدم للوقاية من الـــ PONV خلال الساعات الـــ 6 الأولى لا فائدة إضافية منه[190]. بعد مضي الساعات الـــ 6 الأولى، من الممكن الحصول على بعض التأثير باستخدام جرعة ثانية من ضواد السيروتونين أو البوتيروفينونات (الدروبيريدول أو الهالوبيريدول)، ولكن يمكن محاولة ذلك فقط في حال تم استخدام وقاية ثلاثية أو في حال لم يتوفر بديل آخر للمعالجة لم يستخدم في الوقاية. إن إعادة إعطاء الأدوية ذات بداية التأثير الأطول (مثل الديكساميتازون، والسكوبولامين عبر الأدمة، والأبريبيتانت، والبالونوسيترون) غير منصوح بها.

يجب البدء بالمعالجة الإنقاذية عندما يشكو المريض من الـــ PONV، وفي الوقت ذاته يجب أن يجرى تقييم لنفي وجود دواء أو عامل ميكانيكي محرض للغثيان و/أو الإقياء (مثل تسكين الألم المضبوط من قبل المريض PCA باستخدام الأفيونات، وتجمع الدم في البلعوم، وانسداد الأمعاء)[211].

*** دليل منطقي لتدبير الـــ PONV:**

إن وفرة المعلومات المنشورة تمثل تحدياً للمخدر من أجل تطوير استراتيجية شاملة وموثوقة للوقاية من الـــ PONV ومعالجته. لهذا الهدف، تم تطوير دلائل إرشادية guidelines متفق عليها. على أية حال، أن يتفق مجموعة من الأشخاص على محتوى أو تعبير محدد لا يضمن بالضرورة العصمة عن الخطأ. على سبيل المثال، بعض الدلائل الإرشادية تسجل الـــ NNT من أجل تدخلات مختلفة كطريقة تسمح بمقارنة نجاعة الأدوية بين الدراسات رغم أن ذلك يبدو غير صحيح من الناحية المنهجية (راجع ما سبق لتقدر الفرق بين النجاعة والفاعلية).

لذلك، بدلاً من تلخيص مختلف الدلائل الإرشادية المتفق عليها، يصف هذا المقطع الأخير مقاربة منطقية للوقاية من الـــ PONV ومعالجته تعتمد على المعرفة والفهم الحالي الذي تم شرحه في هذا البحث. يجب أن يؤخذ هذا كدليل مرشد للأطباء السريريين ولكن ليس كقاعدة جامدة لأنه وبكل تأكيد يوجد عدد من المقاربات الصحيحة الأخرى المشابهة. لهذا الهدف، سيكون من المفيد اعتماد القاعدة الثلاثية:

1. قيّم مدى الحاجة للوقاية.
2. عدّل التدابير الوقائية (يتضمن ذلك تعديل تقنية التخدير) وفقاً لحاجة المريض.
3. تابع مريضك واستخدم المعالجة الإنقاذية مباشرة باستخدام الآليات التي لم تجرب من قبل.

- فكّر في أهمية الوقاية من الـــ PONV:

يتأثر ذلك بخطورة حدوث الـــ PONV لدى المريض، والمشكلة الطبية المحتملة المترافقة معه، ووجهة نظر وقيم كل من المريض والطبيب. ينصح بتقييم خطورة المريض باستخدام معيار اختطار، وهذا يعني معيار Apfel ومساعديه أو معيار Koivuranta وزملائه للبالغين ومعيار Eberhart ومساعديه للأطفال (الجدول-4)[4, 5, 69]. رغم أن هذه المعايير بعيدة عن أن تكون كاملة، إلّا أنها تقدم تنبؤاً أفضل مقارنة مع قصة سابقة لـــ PONV أو نوع الجراحة[38].

الجدول-4: معايير الاختطار المبسّطة عند البالغين والأطفال

معيار الاختطار المبسّط	Koivuranta et al.	Apfel et al.	Eberhart et al.
جمهرة المرضى	**البالغون**	**البالغون**	**الأطفال**
عوامل الاختطار	الجنس الأنثوي	الجنس الأنثوي	العمر > 3 سنوات
	قصة سابقة لـــ PONV	قصة سابقة لـــ PONV قصة سابقة لداء السفر	قصة سابقة لـــ PONV أو داء السفر عند الطفل أو قريب من الدرجة الأولى
	قصة سابقة لداء السفر		
	عدم التدخين	عدم التدخين	جراحة الحول
	مدة العملية > 60 دقيقة	توقع الحاجة لإعطاء الأفيونات بعد الجراحة	مدة العملية > 30 دقيقة
الوقوع المحسوب للـــ PONV (%) مع عدد عوامل الاختطار (N) المذكورة أعلاه			
N	**%**	**%**	**%**
0	17	10	9
1	18	21	10
2	42	39	30
3	54	61	55
4	74	79	70
5	87	-	-

لقد بينت الدراسات أن توزيع المرضى إلى مجموعات خطورة كان ناجحاً[54]. على سبيل المثال، إذا اعتمدنا معيار الاختطار المبسّط لـــ Apfel et al.، سيكون من المفيد تقسيم المرضى إلى مجموعة خطورة منخفضة (0-1 عامل اختطار)، ومجموعة خطورة متوسطة (2 عامل اختطار)، ومجموعة خطورة عالية (3-4 عامل اختطار).

- عدّل تبعاً لاحتياجات المريض:

من بين البروتوكولات المستخدمة لتدبير الـــ PONV، يمكن أن نميز بين بروتوكولين هامين:

*** بروتوكول الـــ PONV المُعدَّل حسب الخطورة Risk-adapted PONV Protocol:**

يعتمد هذا البروتوكول على تقسيم المرضى إلى مجموعات حسب درجة خطورة حدوث الـــ PONV لديهم اعتماداً على أحد معايير الاختطار المبسّطة المذكورة سابقاً كما يلي (الشكل-13):

- مرضى ذوي حاجة محدودة للتدابير الوقائية (مرضى الخطورة المنخفضة):

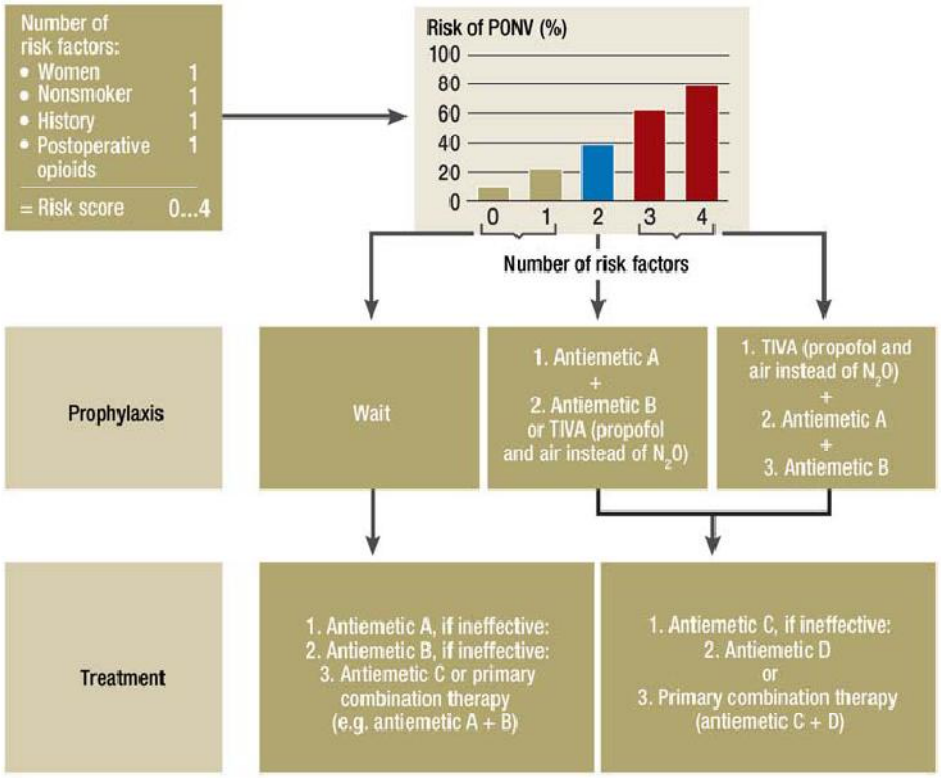
بشكل عام، استخدام مضادات الإقياء الوقائية نادراً ما يكون مبرراً عندما تكون خطورة المريض منخفضة (مثل 10% - 20%)[56]. والسبب في ذلك هو الفعالية المنخفضة في الخطورة المنخفضة بحيث يجب معالجة عدد كبير من المرضى حتى يستفيد مريض واحد، وبالتالي سيتعرضون بشكل غير ضروري لمضاد إقياء والذي قد تكون له تأثيرات جانبية مرافقة رغم أنها قد تكون نادرة مثل التهدئة والصداع وتطاول QT ونظم torsades de pointes. بأية حال، كما ذكر سابقاً، قد يكون الاستخدام مبرراً إذا كان في ذلك أفضلية للمريض أو كان هناك قلق بسبب اختلاطات طبية أو جراحية ممكنة بسبب الإقياء.

- مرضى يحتاجون بعض التدابير الوقائية (مرضى الخطورة المتوسطة):

في حالات الخطورة المتوسطة، غالباً ما يكون من المناسب استخدام 2-1 من الإجراءات المضادة للإقياء والتي لا يشترط أن تكون أدوية مضادة للإقياء. أحد الأساليب يمكن أن تكون تخدير وريدي كامل (TIVA مع بربوفول وهواء وفنتانيل) أو استخدام 4 مغ ديكساميتازون أو كليهما بعد مباشرة التخدير مدعومة بوسائل لإنقاص استهلاك الأفيونات (NSAIDs، ليدوكائين، كيتامين بجرعة منخفضة).

- مرضى يحتاجون لتدابير وقائية جديّة (مرضى الخطورة المرتفعة):

في حالات الخطورة المرتفعة أو المرتفعة جداً، فإن تجنب التخدير العام والإقلال من الأفيونات ما حول الجراحة قد تكون المقاربة الأكثر فعالية (مثل: حصار الأعصاب المحيطي والتخدير الشوكي)[79]. على أية حال، في حال كان التخدير العام لا غنى عنه يمكن أن ينصح باستخدام TIVA مع 4 مغ ديكساميتازون[56] مع مضاد إقياء إضافي (مثل 25-12.5 مغ بروميتازين أو 62.5-31.25 مغ ديمينهيدرينات أو 50-25 مغ ميتوكلوبراميد). لا فرق على الأرجح بين أي الأدوية المشاركة نختار لأن معظم هذه الأدوية تبدو متساوية الفعالية[104] ويقترح دليل غير مباشر أن التدخلات ذات الآليات المختلفة لها تأثير مضاف، بمعنى أنها تعمل بشكل مستقل[56]. طبعاً يمكن استبدال الـــ TIVA بمخدر إنشاقي مع مضاد إقياء إضافي ولكن ذلك سيزيل أحد خيارات المعالجة الإنقاذية إذا ما حدث PONV في الـــ PACU. هذا صحيح بخاصة في استخدام ضواد السيروتونين والتي قد تكون خياراً فعالاً للمعالجة الإنقاذية بدون تأثيرات جانبية مهدئة.



الشكل–13: بروتوكول الـــ PONV المُعدَّل حسب الخطورة Risk-adapted PONV Protocol

Rüsch D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, Kranke P: Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia —an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. Dtsch Arztebl Int 2010

رغم أن بروتوكول الـــ PONV المعدل حسب الخطورة قد أنقص حدوث الـــ PONV بشكل فعال[198]، إلّا أنه يجب الانتباه إلى أن نتائج مثل هذا البروتوكول قد حُصِلَ عليها من دراسات سريرية ذات مطاوعة compliance جيدة لتطبيق البروتوكول، على العكس من التطبيق السريري الفعلي في الحالات الروتينية التي يكون فيها الطاقم الطبي مشغولاً بالكثير من التفاصيل.

كما لُوحِظَ مع حالات وإجراءات وقائية دوائية أخرى، قد تختلف الفعالية effectiveness (أثر التدخل في الحالات الحقيقية) عن تقييمات النجاعة efficacy (أثر التدخل في الدراسة السريرية). قد يعود ذلك جزئياً إلى المطاوعة السيئة لتطبيق البروتوكولات الموضوعة. يبدو هذا صحيحاً في حالة الـــ PONV. بصرف النظر عن الكم الهائل لنتائج الأبحاث المتعلقة بالـــ PONV، أجريت دراسات لتحري ما إذا كانت الوقاية من الـــ PONV المعتمدة على الدلائل الإرشادية السريرية clinical guidelines الحالية (حتى لو كانت موجودة على الإنترنت أو على شكل كتيّب) مطبقة بشكل سيء. أثبتت الدراسات صحة ذلك عند المرضى البالغين[199] والأطفال[200]. لذلك، تقترح بعض الدراسات إدخال مذكّرات إلكترونية electronic reminders لتحسين المطاوعة للإجراءات المعيارية[201, 202].

إن الحجة التي قد يدافع عنها البعض بأن سوء التعليم والثقافة الطبية هو السبب الرئيسي لعدم تطبيق الوقاية المناسبة بمضادات الإقياء تبدو غير صحيحة، لإن المشكلة تستمر حتى بعد نشاطات التعليم والتدريب المكثفة[203]. ففي إحدى الدراسات، ورغم التدريب والتلقيم الراجع المستمر من قبل المعطي continuous provider feedback، تلقى فقط 47% من المرضى ذوي الخطورة المتوسطة (2 عامل اختطار) و37% من المرضى ذوي الخطورة المرتفعة (3 عامل اختطار) التدابير الوقائية المُجدولة (المتفق عليها) باستخدام خوارزمية بسيطة جداً (تقترح إعطاء مضاد إقياء واحد لكل عامل اختطار موجود في التقييم قبل الجراحة)[203]. بدلاً من ذلك، تلقى جميع المرضى تقريباً الوقاية بمضاد الإقياء الوحيد الذي كان المعيار الفعلي الموجود في الموقع الذي تمت فيه الدراسة[203].

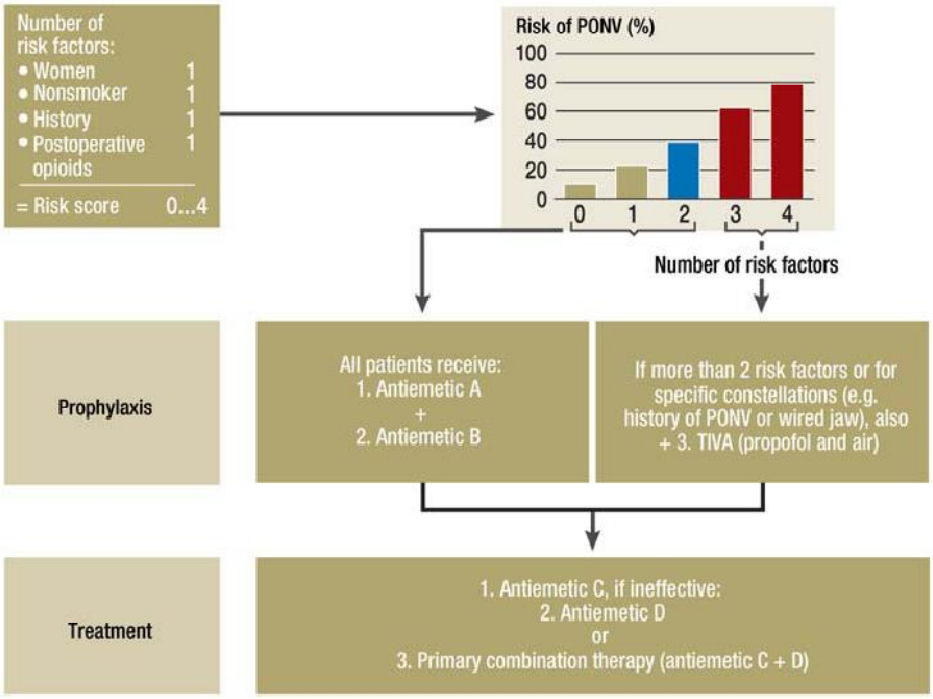
في إحدى الدراسات، ورغم استراتيجات التدريب المكثفة التي نتج عنها وقوع أقل للـــ PONV، كان من المدهش ملاحظة أنه لم يكن هناك فرق هام في معدل تطبيق الوقاية بمضادات الإقياء عند المرضى بشكل عام المشاهد قبل وبعد التدريب (31.4% مقابل 36.8%)[204]. كان الفرق الوحيد ذو الأهمية الإحصائية هو في تطبيق الوقاية بمضادات الإقياء عند المرضى عاليي الخطورة (> 2 عامل اختطار حسب معيار الاختطار المبسط لـــ Apfel) والذي بلغ 36.4% مقابل 52.8%. يؤكد ذلك على المطاوعة المنخفضة للغاية المشاهدة في تطبيق سياسات الـــ PONV. في تقرير آخر، وجد أن 37% فقط من المرضى متوسطي الخطورة وعاليي الخطورة قد تلقوا الوقاية اللازمة، مما أدى إلى وقاية تحت مثالية للـــ PONV [205].

إن الجدل حول أن معالجة الـــ PONV فقط بعد حدوث الأعراض هو فعال ومناسب للمرضى كالوقاية يتغاضى عن نتائج دراسة حديثة تظهر أن أعراض الـــ PONV، والغثيان بشكل خاص، كثيراً ما تهمل في السيناريوهات السريرية الفعلية. حيث تظهر هذه الدراسة أن 42% و29% فقط من حالات الـــ PONV تم كشفها فعلاً من قبل الطاقم الطبي في وحدة العناية بعد التخدير PACU وفي الأجنحة، على الترتيب[206].

*** بروتوكول الـــ PONV الثابت (المركَّب) Fixed (combination) PONV Protocol:**

يعتمد هذا البروتوكول على استخدام وقاية مركبة (متعددة العوامل multimodal) ثابتة عموماً، كما يظهر الشكل-14:

في ضوء المطاوعة السيئة لتطبيق بروتوكول الـــ PONV المعدل حسب الخطورة وغياب الإجراءات الوقائية العامة، قد يمثل بروتوكول الـــ PONV الثابت المركَّب (والمعدل بإجراءات إضافية عند المرضى عاليي الخطورة) خياراً جيداً لتسهيل التطبيق السريري.



الشكل-14: بروتوكول الـــ PONV الثابت (المركّب) Fixed (combination) PONV Protocol

Rüsch D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, Kranke P: Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia —an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. Dtsch Arztebl Int 2010

قد يؤخذ على هذا البروتوكول تكاليف مضادات الإقياء وتأثيراتها الجانبية لدى استخدامها عند المرضى ذوي الخطورة المنخفضة. في الواقع، إن تكاليف بعض مضادات الإقياء قد انخفض بشكل كبير خلال السنوات الأخيرة بسبب توفر الأدوية الجنيسة generic، بالإضافة إلى أن هذه التكاليف تختلف بشكل كبير بين بلد وآخر. تقترح التحليلات المنشورة أن "الوقاية من الـــ PONV فعالة مقارنة بالتكلفة cost-effective عند استخدام الأدوية الأقدم والأقل كلفة عند المرضى الذين لديهم خطورة إقياء تعادل 10% أو أكثر"[207]. إن التكاليف المنخفضة لمضادات الإقياء قد "تدعم الوقاية من الـــ PONV في مجموعات المرضى ذوي الخطورة المنخفضة"[208]. لقد تم إثبات أمان مضادات الإقياء بشكل عام إذا أخذنا بالاعتبار الكم الهائل من البيانات السريرية وملخصاتها في دراسات الـــ meta-analysis المصدوقة[209]. لقد ترافق استخدام الجرعات الفعالة الصغرى لمعظم مضادات الإقياء المنصوح بها بتأثيرات جانبية محدودة.

كنتيجة لما سبق، يبدو أن بروتوكول الـــ PONV الثابت أكثر فعالية وأسهل تطبيقاً من بروتوكول الـــ PONV المعدل حسب الخطورة، وهذا ما يدعم استخدامه كجزء لازم في التخدير[210].

- استخدم المعالجة الإنقاذية بدون تأجيل:

إن خيارات المعالجة الإنقاذية هي تدخلات لم تطبق من قبل أو يوحي عمرها النصفي بأنها لم تعد فعالة[190]. ضواد السيروتونين إذا لم تعط في غرفة العمليات قد تكون الخيار الأول في الـــ PACU بسبب خلوّها من التأثيرات الجانبية المهدئة. أيضاً، يمكن لإضافة الديكساميتازون للهالوبيريدول أن يزيد من إنقاص الخطورة الإجمالي للمعالجة الإنقاذية (إذا لم تعط سابقاً)[193]. أخيراً، تنبيه النقطة P6 بالضغط الإبري قد يكون خياراً آخر بما أنه تم إثبات نجاعته في الوقاية من الـــ PONV.

* * * * * * * * * *

ثانياً:

الدراسة العملية

*** أهداف الدراسة:**

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية تطبيق التوصيات الصادرة عن إحدى المراجعات الحديثة في الوقاية من الغثيان والإقياء التالي للجراحة، وهي: **Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment** (Rüsch D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, Kranke P. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(42): 733–41) [198] ومقارنتها ببعض ممارساتنا السريرية.

– نقاط النهاية الأولية Primary end-points: حدوث الغثيان و/أو الإقياء خلال الـــ 24 ساعة التالية للعمل الجراحي (دراسة فعالية الوقاية).

– نقاط النهاية الثانوية Secondary end-points: تكرر حدوث الغثيان و/أو الإقياء بعد المعالجة (دراسة فعالية المعالجة).

*** تصميم الدراسة والطرق التجريبية:**

– الدراسة تجريبية عشوائية مضبوطة. أجريت على عينة من المرضى المراجعين لمشافي وزارة التعليم العالي في جامعة دمشق (مشفى الأسد الجامعي – مشفى المواساة الجامعي – مشفى التوليد الجامعي) خلال الفترة الزمنية ما بين 01/02/2013 و01/07/2013، والذين خضعوا لعمليات جراحية تحت التخدير العام.

– معايير الاشتمال والإستبعاد:

– تم إدخال 132 مريضاً ومريضة في الدراسة حققوا معايير الاشتمال inclusion criteria التالية:

– جراحة تحت التخدير العام

– نوع الجراحة: تنظير بطن – فتح بطن – جراحة نسائية – جراحة ثدي – جراحة رأس أو عنق – ENT

– تصنيف المريض حسب الـــ American Society of Anesthesiologists (ASA): I أو II

– استثني من هؤلاء المرضى من لديه أحد معايير الإستبعاد exclusion criteria التالية:

– الأطفال تحت عمر 3 سنوات – الحوامل

– من لديه أي من مضادات استطباب إعطاء مضادات الإقياء المستخدمة في الدراسة: الأخماج الفطرية الجهازية – الاستخدام المتزامن للأبومورفين Apomorphine – خطورة حركة الأمعاء (نزف هضمي، انثقاب، انسداد ميكانيكي) – ورم القواتم – صرع، (الجدول–5):

الجدول–5: مضادات استطباب إعطاء مضادات الإقياء المستخدمة في الدراسة

الدواء	مضادات الإستطباب	تصنيفه في الحمل
Dexamethasone	الأخماج الفطرية الجهازية – قصة تحسس سابقة على المادة نفسها.	**C**
Ondansetron	الاستخدام المتزامن للأبومورفين – قصة تحسس سابقة على المادة نفسها.	**B**
Metoclopramide	خطورة حركة الأمعاء (نزف هضمي، انثقاب، انسداد ميكانيكي) – ورم القواتم – صرع – قصة تحسس سابقة على المادة نفسها.	**B**

وكان عدد المرضى المستبعدين 5 مرضى: انثقاب حشا أجوف (2)، وانسداد أمعاء ورمي (2)، وصرع (1). وبذلك يكون **العدد النهائي للعينة المدروسة:** 132 – 5= **127 مريضاً ومريضة.**

– حماية الأفراد والموافقة المطلعة:

– تم الحصول على موافقة المرضى بعد شرح كافٍ لماهية الدراسة والإجابة عن استفساراتهم، وذلك وفقاً للموافقة المطلعة المرفقة (الملحق–2).

– تسجيل البيانات:

– تم تسجيل البيانات على استمارة جمع البيانات المرفقة (الملحق–3)، ويتضمن ذلك:

– تسجيل بعض المعلومات الأساسية عن هوية المريض: الاسم، والعمر، والجنس، والوزن، ووسيلة اتصال للمتابعة (رقم هاتف المريض أو مرافقه).

– تسجيل نوع العمل الجراحي، وإلى أي اختصاص ينتمي، بالإضافة إلى تحديد مدة العمل الجراحي.

– تحديد عوامل الاختطار الأساسية لحدوث الغثيان والإقياء التالي للعمل الجراحي عند المرضى البالغين والأطفال (وفقاً لمعيار الاختطار المبسّط لـــ Apfel عند البالغين ومعيار الاختطار المبسّط لـــ Eberhart عند الأطفال)، الجدول–6:

الجدول–6: عوامل الاختطار لحدوث الغثيان والإقياء التالي للعمل الجراحي

بالغ	طفل
1. الجنس الأنثوي	1. العمر > 3 سنوات
2. عدم التدخين	2. قصة سابقة لـــ PONV أو داء السفر عند الطفل أو قريب درجة أولى
3. قصة سابقة لـــ PONV أو داء السفر	3. جراحة الحول
4. توقع الحاجة لإعطاء أفيونات بعد الجراحة	4. مدة العملية > 30 د

– تم تسجيل الأدوية المستخدمة أثناء العمل الجراحي أوبعده والتي تعد عوامل اختطار لحدوث الغثيان والإقياء التالي للعمل الجراحي، وهي:

– المخدرات الإنشاقية ونوعها.

– أكسيد النيتروز.

– الأفيونات: المادة، وجرعتها، وتوقيت إعطائها، والجرعة الكلية المستخدمة.

– تسجيل الإجراءات الوقائية من الغثيان والإقياء التالي للعمل الجراحي، وهي:

– التخدير الوريدي الكامل TIVA بدلاً من المخدرات الإنشاقية.

– الهواء بدلاً من N2O.

– مضادات الإقياء.

– توزيع المرضى إلى مجموعات الدراسة:

– تم تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعتين I و II وفقاً لعدد عوامل الاختطار كما يلي:

– <u>المجموعة I (الخطورة المنخفضة والمتوسطة):</u> عدد عوامل الاختطار 0 أو 1 أو 2 (العدد: 94 مريضاً ومريضة).

– <u>المجموعة II (الخطورة المرتفعة):</u> عدد عوامل الاختطار 3 أو 4 (العدد: 33 مريضاً ومريضة).

– تم توزيع المرضى في كل مجموعة بشكل عشوائي إلى 3 مجموعات فرعية A وB وC (الجدول–7)، وذلك اعتماداً على اختيار رقم من 1–99 حسب جدول التوزيع العشوائي المرفق (الملحق–4).

الجدول–7: توزيع مرضى كل من مجموعتي الدراسة إلى مجموعات فرعية

I		
A	**B**	**C**
Dexamethasone + Ondansetron	Dexamethasone + Metoclopramide	NS + D5
II		
A	**B**	**C**
Dexamethasone + Ondansetron	Dexamethasone + Ondansetron + (TIVA + Air)	NS + D5

– الأدوية والمواد المستخدمة في الدراسة:

تم إعطاء الأدوية والمواد المذكورة وفقاً للجرعات والتواقيت الواردة في الجدول–8:

الجدول–8: الأدوية والمواد المستخدمة في الدراسة وجرعاتها وتوقيت إعطائها

المادة	الجرعة للأطفال	الجرعة للبالغين	التوقيت
Dexamethasone	0.15 mg/kg	8 mg	عند المباشرة
Ondansetron	0.1 mg/kg	4 mg	في نهاية العمل الجراحي
Metoclopramide	0.15 mg/kg	10 mg	قبل نهاية العمل الجراحي بـــ 30 د
NS (Saline 0.9%)	1 ml	2 ml	عند المباشرة
D5 (Dextrose 5%)	1 ml	2 ml	في نهاية العمل الجراحي
TIVA (Propofol)	جرعة التسريب: 75 – 200 µg/kg/min		

*** ملاحظة 1:**

تم تطبيق بروتوكول الـــ PONV الثابت (المركَّب) Fixed (combination) PONV Protocol.

– تقنية التخدير: تم اتباع النقاط التالية:

– تخدير عام متوازن، باستخدام التهوية الآلية عن طريق الأنبوب الرغامي. إعطاء الصادات عند مباشرة التخدير.

- المباشرة Induction:

- بربوفول Propofol بجرعة 2 مغ/كغ IV.
- فنتانيل Fentanyl بجرعة 2 مكغ/كغ IV.
- سيز أتراكوريوم Cisatracurium بجرعة 0.2 مغ/كغ IV.

- المتابعة Maintenance:

- مخدر إنشاقي (سيفوفلوران Sevoflurane بـــ MAC: 1-2 أو إيزوفلوران Isoflurane بـــ MAC: 0.6-1.2) مع هواء (50%) مع الأوكسجين.
- TIVA باستخدام البروبوفول مع الهواء بدلاً من المخدر الإنشاقي في المجموعة II B.
- فنتانيل بمقدار 50 مكغ كل 30 دقيقة.
- سيز أتراكوريوم بجرعة 0.03 مغ/كغ كل 30 دقيقة.

- الصحو Emergence:

- مص المفرزات المعدية من الأنبوب الأنفي المعدي NGT في حال وجوده وسحبه قبل الإنباب Extubation.
- معاكسة الإرخاء باستخدام النيوستغمين Neostigmine بجرعة 0.05 مغ/كغ مع الأتروبين Atropine بجرعة 0.01 مغ/كغ.
- الإنباب عند الصحو.

*** ملاحظة 2:**

لم تشتمل الدراسة على أطفال، لذلك كل ما ذكر في تقنية التخدير والأدوية المستخدمة فيها وجرعاتها تخص البالغين فقط.

*** ملاحظة 3:**

نظراً لعدم توفر أكسيد النيتروز خلال فترة الدراسة، تم استخدام الهواء فقط في المزيج الغازي مع الأوكسجين عند جميع المرضى.

- المعالجة الإنقاذية:

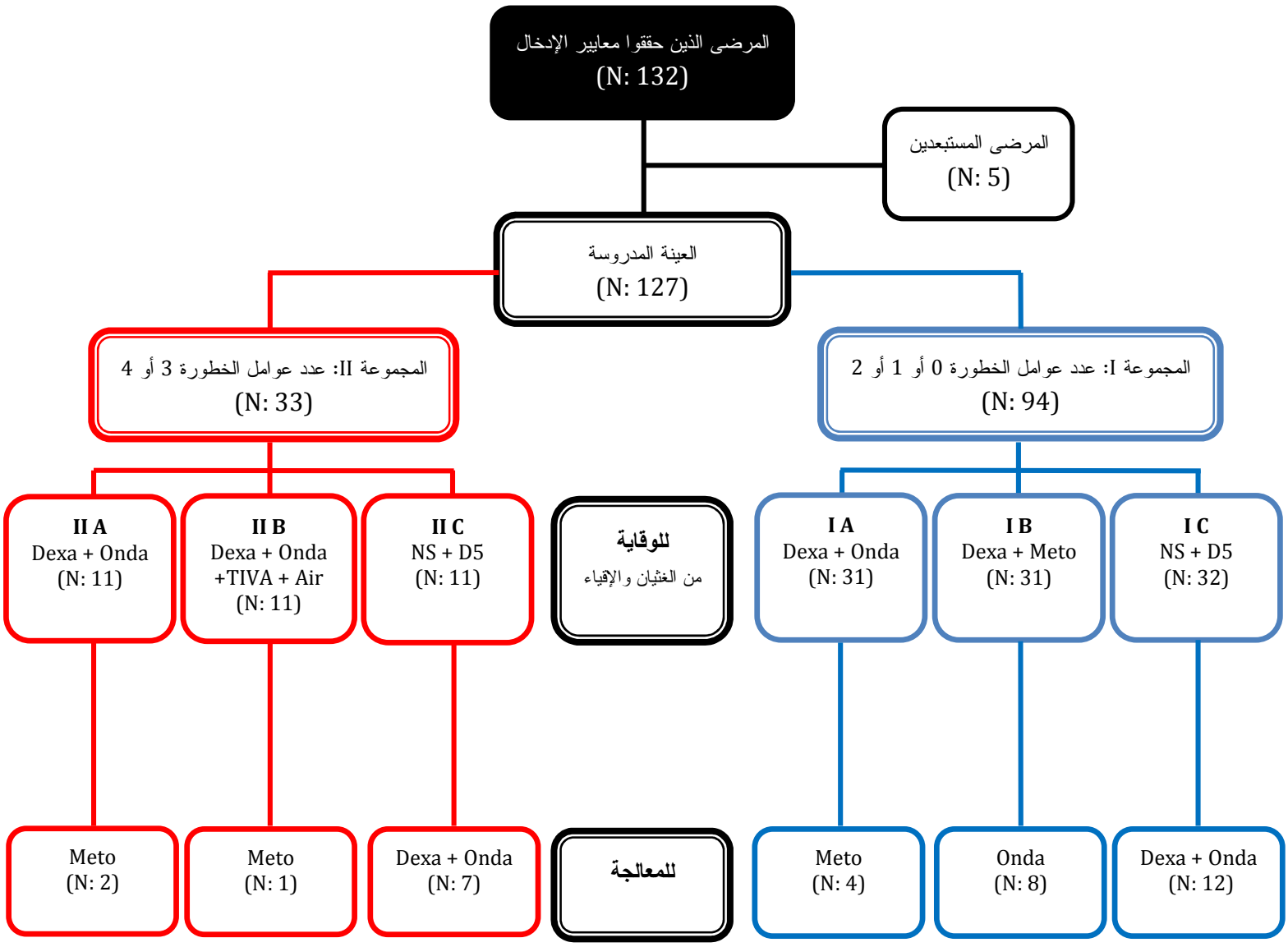
- تم إعطاء المريض أحد مضادات الإقياء الإنقاذية Rescue Anti-emetics في حال حدوث الإقياء أو بناءً على طلبه، وذلك وفقاً للجرعات العلاجية الواردة في الجدول-9:

الجدول-9: المعالجة الإنقاذية بمضادات الإقياء

المجموعة	I C	I B	I A
المعالجة	Dexamethasone (4 mg) + Ondansetron (1 mg)	Ondansetron (1 mg)	Metoclopramide (10 mg)
المجموعة	II C	II B	II A
المعالجة	Dexamethasone (4 mg) + Ondansetron (1 mg)	Metoclopramide (10 mg)	Metoclopramide (10 mg)

- يمكن تلخيص ما سبق من خلال مخطط الدراسة التالي:

مخطط الدراسة



- **الإختصارات:**

Dexa: Dexamethasone
Onda: Ondansetron
Meto: Metoclopramide
TIVA: Total Intra-venous Anesthesia
NS: Normal Saline (0.9%)
D5: Dextrose 5%

- **المتغيرات التي تمت دراستها:**

- حدوث الغثيان التالي للعمل الجراحي:

- الباكر (خلال الـــ 6 ساعات الأولى) والمتأخر (خلال الـــ 18 ساعة التالية).

- في حال حدوث الغثيان، تم تحديد:

- الشدة: وفقاً لمقياس Numeric Rating Scale (NRS): 3-1 (خفيف)، 7-4 (متوسط)، و 10-8 (شديد).

- عدد المرات

- حدوث الإقياء التالي للعمل الجراحي:

- الباكر (خلال الـــ 6 ساعات الأولى) والمتأخر (خلال الـــ 18 ساعة التالية).

- تم اعتماد مفهوم النوبة المقيئة Emetic Episode (حادثة أو أكثر من الإقياء و/أو التهوع مفصولة بما لا يتجاوز دقيقة واحدة من الراحة).

- عدد المرات.

- الحاجة للمعالجة الإنقاذية ، وتكرر حدوث الغثيان و/أو الإقياء بعد المعالجة.

- الضبط الكامل لبروتوكول الوقاية: عدم حدوث غثيان أو إقياء وعدم الحاجة لاستخدام مضاد إقياء إنقاذي خلال الـــ 24 ساعة التالية للعمل الجراحي.

- الاختلاطات المتعلقة بالـــ PONV، مثل: ذات الرئة الإستنشاقية، تمزق المري، نفاخ شديد تحت الجلد، ريح صدرية، تمزق الرغامى، فقد الرؤية.

- **متابعة المرضى:**

تمت متابعة المرضى وفق ما يلي:

- زيارة المرضى في الجناح المقبولين فيه بعد 24 ساعة من نهاية العمل الجراحي لتقييم حدوث غثيان و/أو إقياء لديهم من خلال السؤال المباشر من قبل الباحث أو من شكوى المريض (الملحق-3).

- إرفاق ورقة (الملحق-5) بإضبارة المريض، تتضمن:

- جدولاً لتسجيل المسكنات الموصوفة للمريض خلال الـــ 24 ساعة التالية للعمل الجراحي.

- مضادات الإقياء الإنقاذية الواجب استخدامها حسب مجموعة الدراسة.

*** معالجة وتحليل البيانات:**

- بعد جمع البيانات المطلوبة على الاستمارة المذكورة آنفاً، تم إدخال هذه البيانات إلى جدول إكسل Excel.

- تم استخدام اختبار Chi square الإحصائي، مع اعتبار أي قيمة لـــ P أقل من 0.05 مهمة إحصائياً.

النتائج

أولاً: البيانات الديموغرافية والسريرية:

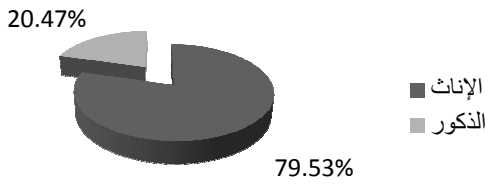
- يبين الجدول-10 البيانات الديموغرافية والسريرية للمرضى حسب مجموعات الدراسة:

الجدول-10: البيانات الديموغرافية والسريرية

	المجموعة I			المجموعة II		
	I A	I B	I C	II A	II B	II C
العمر: متوسط (SD)، سنة	37.4 (10.3)	37.9 (9.9)	36.7 (10.4)	38.1 (11.2)	36.8 (10.6)	37.3 (9.8)
الجنس: إناث: N (%)	26 (83.9)	25 (80.7)	25 (78.1)	8 (72.7)	8 (72.7)	9 (81.8)
ذكور: N (%)	5 (16.1)	6 (19.3)	7 (21.9)	3 (27.3)	3 (27.3)	2 (18.2)
الوزن: متوسط (SD)، كغ	77.3 (16.9)	80.1 (18.3)	75.2 (15.9)	75.3 (16.1)	73.8 (14.6)	76.7 (15.4)
مدة التخدير: متوسط (SD)، دقيقة	82.6 (30.6)	90.4 (31.2)	85.3 (29.7)	83.4 (30.4)	87.7 (29.5)	83.2 (28.7)
عوامل الاختطار: العدد: N (%)	0: 3 (9.7) 1: 10 (32.3) 2: 18 (58.0)	0: 4 (12.9) 1: 11 (35.5) 2: 16 (51.6)	0: 4 (12.5) 1: 10 (31.3) 2: 18 (56.2)	3: 9 (81.8) 4: 2 (18.2)	3: 8 (72.7) 4: 3 (27.3)	3: 9 (81.8) 4: 2 (18.2)
المخدر الإنشاقي: N (%)						
سيفوفلوران	8 (25.8)	8 (25.8)	9 (28.1)	3 (27.3)	2 (18.2)	3 (27.3)
إيزوفلوران	23 (74.2)	23 (74.2)	23 (71.9)	8 (72.7)	9 (81.8)	8 (72.7)
الأفيونات أثناء الجراحة:						
فنتانيل: متوسط (SD)، مكغ	164.8 (27.1)	165.2 (27.2)	164.6 (26.1)	165.7 (27.3)	163.8 (25.4)	164.2 (23.8)
فنتانيل + ريميفنتانيل، مكغ	712.5 + 200	725 + 200	700 + 200	700 + 150	712.5 + 200	675 + 200
الأفيونات بعد الجراحة: ترامادول 100 مغ: N (%)	12 (38.7)	14 (45.2)	12 (37.5)	4 (36.4)	3 (27.3)	3 (27.3)

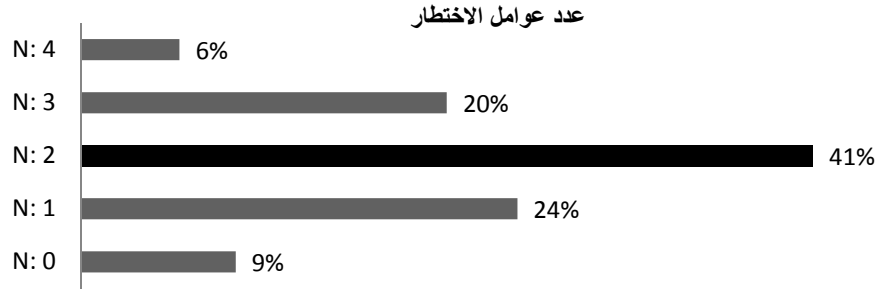
*** ملاحظة 4:** في جميع نتائج الدراسة تم التقريب إلى أول رقمين عشريين.

- يوضح الشكل-15 توزع مرضى الدراسة حسب الجنس:



الشكل-15: توزع المرضى حسب الجنس

- يوضح الشكل-16 توزع المرضى حسب عدد عوامل الاختطار:



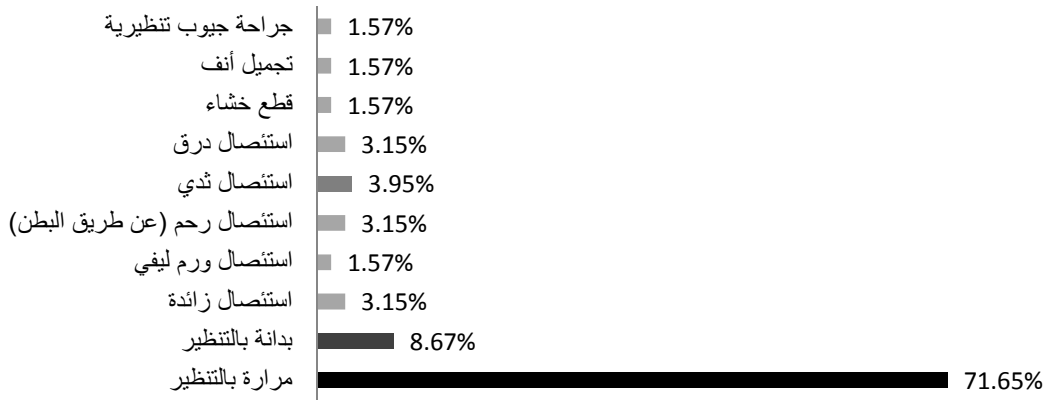
الشكل-16: توزع المرضى حسب عدد عوامل الاختطار

- يبين الجدول-11 توزع العمليات الجراحية للمرضى حسب مجموعات الدراسة:

الجدول-11: توزع العمليات الجراحية

العمل الجراحي	عدد العمليات (%)	المجموعة I			المجموعة II		
		I A	I B	I C	II A	II B	II C
مرارة بالتنظير	91 (71.65)	23	22	28	6	8	4
بدانة بالتنظير	11 (8.67)	3	4	2	2	0	0
استئصال زائدة	4 (3.15)	1	1	0	1	0	1
استئصال ورم ليفي	2 (1.57)	2	0	0	0	0	0
استئصال رحم (عن طريق البطن)	4 (3.15)	0	1	1	1	1	0
استئصال ثدي	5 (3.95)	0	2	0	0	1	2
استئصال درق	4 (3.15)	1	1	0	0	1	1
قطع خشاء	2 (1.57)	0	0	0	0	0	2
تجميل أنف	2 (1.57)	1	0	1	0	0	0
جراحة جيوب تنظيرية	2 (1.57)	0	0	0	1	0	1

- يوضح الشكل-17 توزع العمليات الجراحية للمرضى حسب مجموعات الدراسة:



الشكل-17: توزع العمليات الجراحية

ثانياً: الغثيان والإقياء في المجموعة I (مرضى الخطورة المنخفضة والمتوسطة):

*** الغثيان التالي للجراحة:**

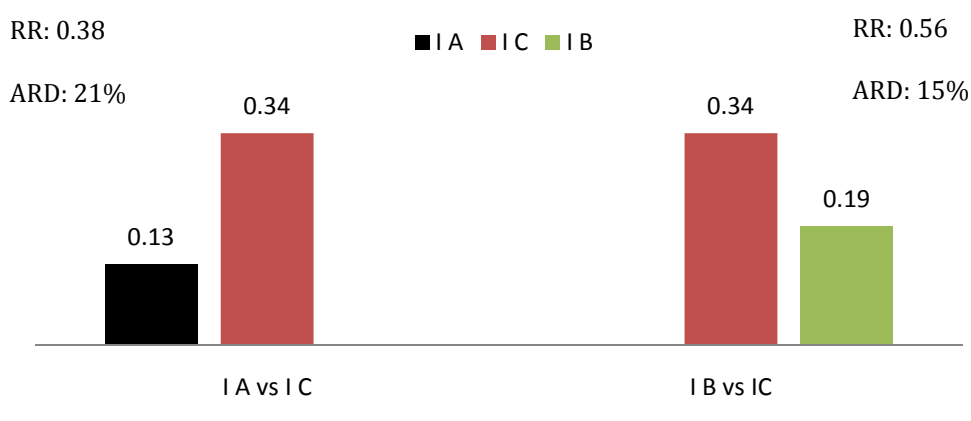
– يبين الجدول–12 معدل حدوث الغثيان في المجموعات I A وI B وI C مع المفاهيم الإحصائية statistical consepts التالية:

– معدل الحدوث في مجموعة الشاهد **Control Event Rate (CER)**
– معدل الحدوث في مجموعة التجربة **Experimental Event Rate (EER)**
– الاختطار النسبي **Relative Risk (RR):** RR = EER/CER
– إنقاص الاختطار النسبي **Relative Risk Reduction (RRR):** RRR = 1-RR
– فرق الاختطار المطلق **Absolute Risk Defference (ARD):** ARD = |EER-CER|
– العدد اللازم للمعالجة **Number Needed to Treat (NNT):** NNT = 1/ARD

الجدول–12: معدل حدوث الغثيان في المجموعة I

	I A (N: 31)	I B (N: 31)	I C (N: 32)
عدد الحالات التي حدث فيها الغثيان	4	6	11
CER			0.34
EER	0.13	0.19	
RR	0.38	0.56	
RRR	62%	44%	
ARD	21%	15%	
NNT	4.76	6.67	
P value	0.01	0.01	

– يوضح الشكل–18 مقارنة كل من المجموعتين I A وI B مع مجموعة الغفل I C من حيث معدل حدوث الغثيان:



الشكل–18: مقارنة كل من المجموعتين I A وI B مع مجموعة الغفل I C من حيث معدل حدوث الغثيان

- يبين الجدول-13 حدوث الغثيان في المجموعات I A و I B و I C وفقاً لـــ:
- توقيت الحدوث: باكر (خلال الساعات الـــ 6 الأولى) أو متأخر (خلال الساعات الـــ 18 التالية).
- عدد المرات في كل حالة.
- شدة الغثيان في كل مرة، حيث تم تصنيف شدة الغثيان وفقاً لمقياس NRS إلى: 1-3 (خفيف +)، 4-7 (متوسط ++)، و 8-10 (شديد +++).

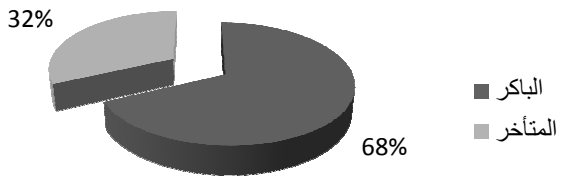
الجدول-13: معدل حدوث الغثيان في المجموعة I وفقاً للتوقيت والشدة وعدد المرات

	I A (N: 31)				**I B (N: 31)**				**I C (N: 32)**			
عدد حالات الغثيان	**4**				**6**				**11**			
	باكر (N: 4)		**متأخر (N: 0)**		**باكر (N: 5)**		**متأخر (N: 3)**		**باكر (N: 8)**		**متأخر (N: 5)**	
	N	**الشدة**	**N**	**الشدة**	**N**	**الشدة**	**N**	**الشدة**	**N**	**الشدة**	**N**	**الشدة**
الحالة # 1	2	++/++			2	++/++			2	++/++		
الحالة # 2	3	+/+/++			1	++	2	++/++	2	++/+		
الحالة # 3	1	++			2	++/+	1	+	1	++		
الحالة # 4	2	++/+			3	+++/++/++			3	++/+/+		
الحالة # 5					2	+/+			2	+++/+	1	++
الحالة # 6							2	++/+	1	++		
الحالة # 7									3	++/+/+		
الحالة # 8									2	+++/++	2	++/+
الحالة # 9											2	++/++
الحالة # 10											2	+++/++
الحالة # 11											1	++
إجمالي العدد	**8**				**15**				**24**			
خفيف	3 (37.5%)				5 (33.33%)				7 (29.17%)			
متوسط	5 (62.5%)				9 (60%)				14 (58.33%)			
شديد	0 (0%)				1 (6.67%)				3 (12.5%)			

* **ملاحظة 5:** تم ترتيب الحالات الواردة في هذا الجدول (وفي الجداول التالية) نسبة لحالات الغثيان (أو الإقياء) الواقعة وليس نسبة لترتيب الحالات في العينة.

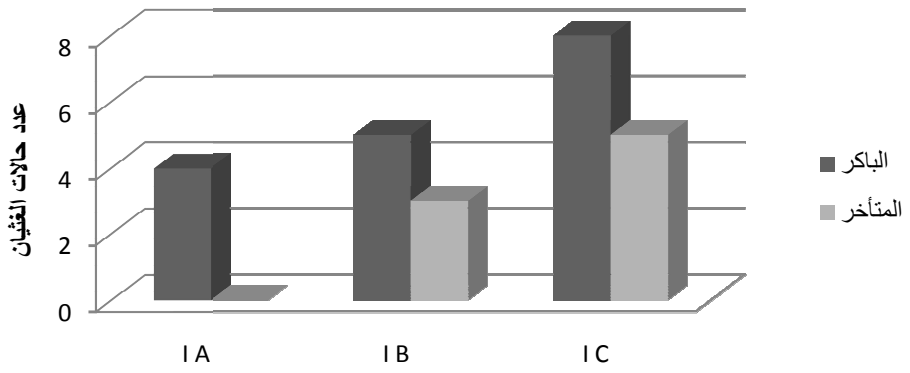
* **ملاحظة 6:** حدث في بعض الحالات غثيان باكر ومتأخر، لذلك نجد أن مجموع حالات الغثيان الباكر والمتأخر في مجموعة ما أكبر من عدد المرضى الذين حصل لديهم غثيان (كما هو الحال في المجموعتين I B و I C).

- يوضح الشكل-19 توزع حالات الغثيان في المجموعة I وفقاً لتوقيت حدوثه (الباكر والمتأخر):



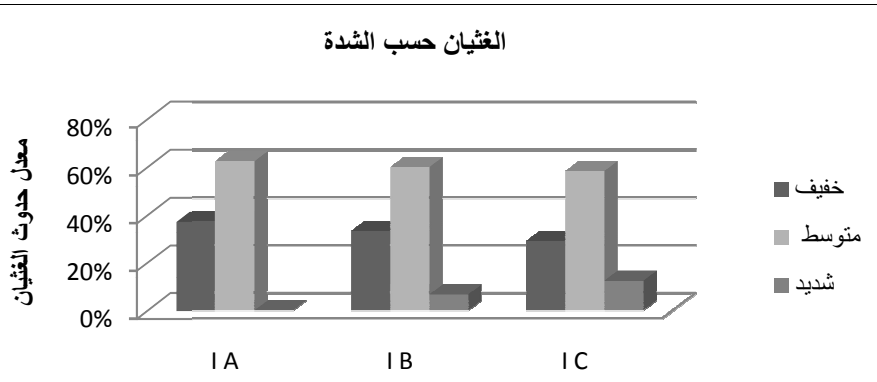
الشكل-19: توزع حالات الغثيان في المجموعة I وفقاً لتوقيت حدوثه (الباكر والمتأخر)

- يوضح الشكل-20 توزع حالات الغثيان الباكر والمتأخر في المجموعات I A و I B وI C:



الشكل-20: توزع حالات الغثيان الباكر والمتأخر في المجموعات I A و I B وI C

- يوضح الشكل-21 توزع الغثيان حسب الشدة في المجموعات I A و I B وI C:



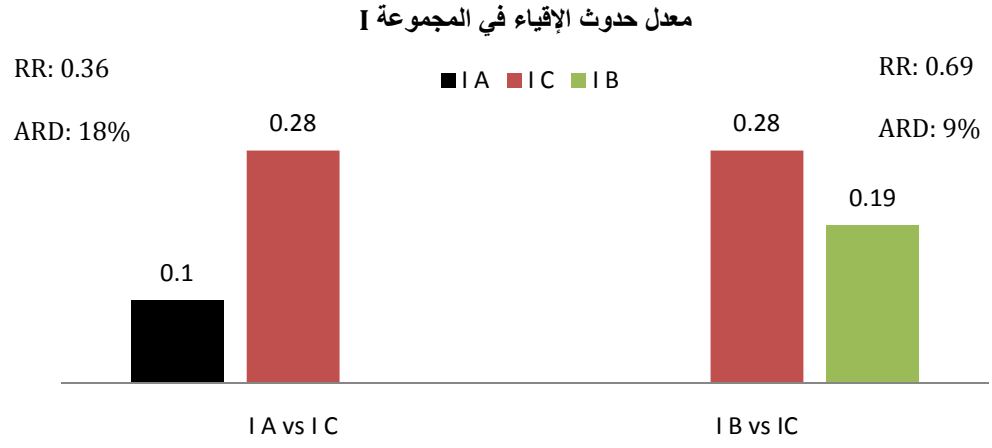
الشكل-21 توزع الغثيان حسب الشدة في المجموعات I A و I B وI C

*** الإقياء التالي للجراحة (النوبة المقيئة):**

- يبين الجدول-14 معدل حدوث الإقياء في المجموعات I A و I B و I C:

الجدول-14: معدل حدوث الإقياء في المجموعة I			
	I A (N: 31)	**I B (N: 31)**	**I C (N: 32)**
عدد الحالات التي حدث فيها الإقياء	3	6	9
CER			0.28
EER	0.10	0.19	
RR	0.36	0.69	
RRR	64%	31%	
ARD	18%	9%	
NNT	5.56	11.11	
P value	< 0.05	< 0.05	

- يوضح الشكل-22 مقارنة كل من المجموعتين I A و I B مع مجموعة الغفل I C من حيث معدل حدوث الإقياء:

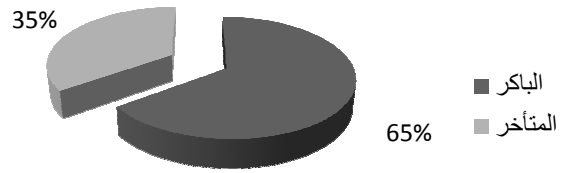


الشكل-22: مقارنة كل من المجموعتين I A و I B مع مجموعة الغفل I C من حيث معدل حدوث الإقياء

- يبين الجدول-15 حدوث الإقياء في المجموعات I A و I B و I C وفقاً لـــ:
- توقيت الحدوث: باكر (خلال الساعات الـــ 6 الأولى) أو متأخر (خلال الساعات الـــ 18 التالية).
- عدد المرات في كل حالة.

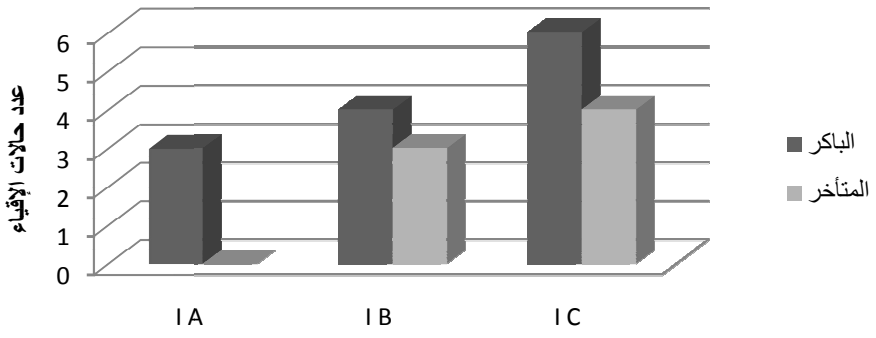
الجدول–15: معدل حدوث الإقياء في المجموعة I وفقاً للتوقيت وعدد المرات						
	I A (N: 31)		I B (N: 31)		I C (N: 32)	
عدد حالات الإقياء	3		6		9	
	باكر (N: 3)	متأخر (N: 0)	باكر (N: 4)	متأخر (N: 3)	باكر (N: 6)	متأخر (N: 4)
	عدد المرات	عدد المرات	عدد المرات	عدد المرات	عدد المرات	عدد المرات
الحالة # 1	1		1		2	
الحالة # 2	1		2		3	
الحالة # 3	1		2	1	1	
الحالة # 4			1		2	1
الحالة # 5				1	1	
الحالة # 6				1	1	
الحالة # 7						1
الحالة # 8						2
الحالة # 9						1
إجمالي العدد	3		9		15	

– يوضح الشكل–23 توزع حالات الإقياء في المجموعة I وفقاً لتوقيت حدوثه (الباكر والمتأخر):



الشكل–23: توزع حالات الإقياء في المجموعة I وفقاً لتوقيت حدوثه (الباكر والمتأخر)

– يوضح الشكل–24 توزع حالات الإقياء الباكر والمتأخر في المجموعات I A و I B و I C:



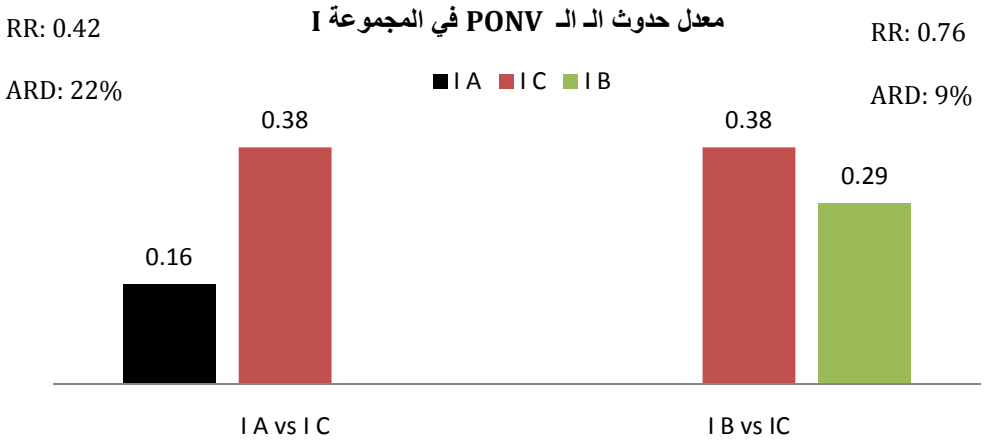
الشكل–24: توزع حالات الإقياء الباكر والمتأخر في المجموعات I A و I B و I C

*** الغثيان والإقياء التالي للجراحة PONV:**

- يبين الجدول-16 معدل حدوث الـــ PONV في المجموعات I A وI B وI C:

الجدول-16: معدل حدوث الـــ PONV في المجموعة I			
	I A (N: 31)	**I B (N: 31)**	**I C (N: 32)**
عدد الحالات التي حدث فيها الـــ PONV	5	9	12
CER			0.38
EER	0.16	0.29	
RR	0.42	0.76	
RRR	58%	24%	
ARD	22%	9%	
NNT	4.55	11.11	
P value	0.01	0.01	

- يوضح الشكل-25 مقارنة كل من المجموعتين I A وI B مع مجموعة الغفل I C من حيث معدل حدوث الـــ PONV:



الشكل-25: مقارنة كل من المجموعتين I A وI B مع مجموعة الغفل I C من حيث معدل حدوث الـــ PONV

- يبين الجدول-17 ما يلي:
  - الحاجة لإعطاء معالجة إنقاذية (مضادات الإقياء المستخدمة وعدد الحالات).
  - تكرر حدوث الغثيان والإقياء بعد المعالجة الإنقاذية.
  - الضبط الكامل لبروتوكول الوقاية من الـــ PONV.
  - اختلاطات الـــ PONV.

الجدول–17: المعالجة الإنقاذية المستخدمة ومدى فعاليتها				
		I A (N: 31)	I B (N: 31)	I C (N: 32)
المعالجة الإنقاذية	المادة	Meto	Onda	Dexa + Onda
	عدد الحالات	4	8	12
تكرر حدوث الغثيان بعد المعالجة		2	3	4
تكرر حدوث الإقياء بعد المعالجة		1	1	2
الضبط الكامل		26/31 (83.87%)	22/31 (70.96%)	20/32 (62.50%)
الاختلاطات		0	0	0
P value		< 0.01	< 0.01	

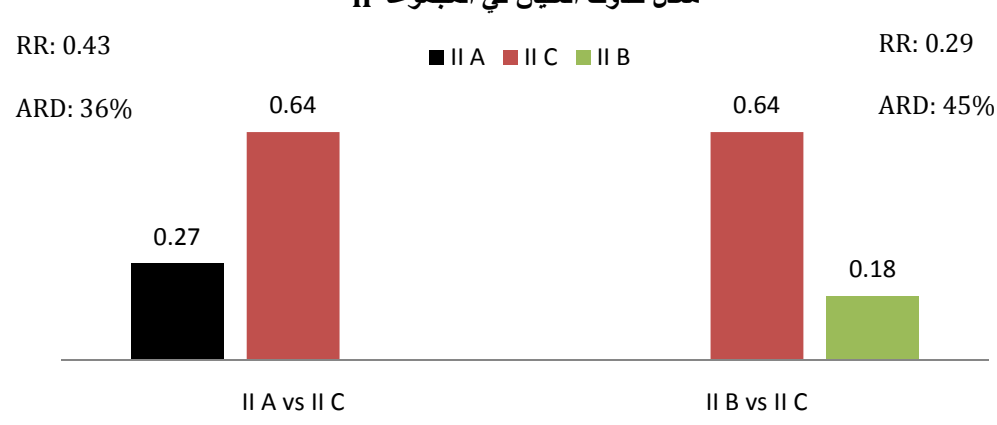
ثالثاً: الغثيان والإقياء في المجموعة II (مرضى الخطورة المرتفعة):

* الغثيان التالي للجراحة:

– يبين الجدول–18 معدل حدوث الغثيان في المجموعات II A و II B و II C:

الجدول–18: معدل حدوث الغثيان في المجموعة II			
	II A (N: 11)	II B (N: 11)	II C (N: 11)
عدد الحالات التي حدث فيها الغثيان	3	2	7
CER			0.64
EER	0.27	0.18	
RR	0.43	0.29	
RRR	57%	71%	
ARD	36%	45%	
NNT	2.75	2.20	
P value	> 0.05	> 0.05	

– يوضح الشكل–26 مقارنة كل من المجموعتين II A و II B مع مجموعة الغفل II C من حيث معدل حدوث الغثيان:



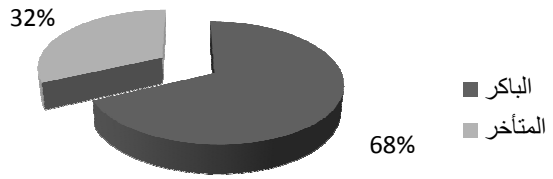
الشكل–26: مقارنة كل من المجموعتين II A و II B مع مجموعة الغفل II C من حيث معدل حدوث الغثيان

- يبين الجدول-19 حدوث الغثيان في المجموعات II A و II B و II C وفقاً لتوقيت الحدوث والشدة وعدد المرات:

الجدول-19: معدل حدوث الغثيان في المجموعة II وفقاً للتوقيت والشدة وعدد المرات

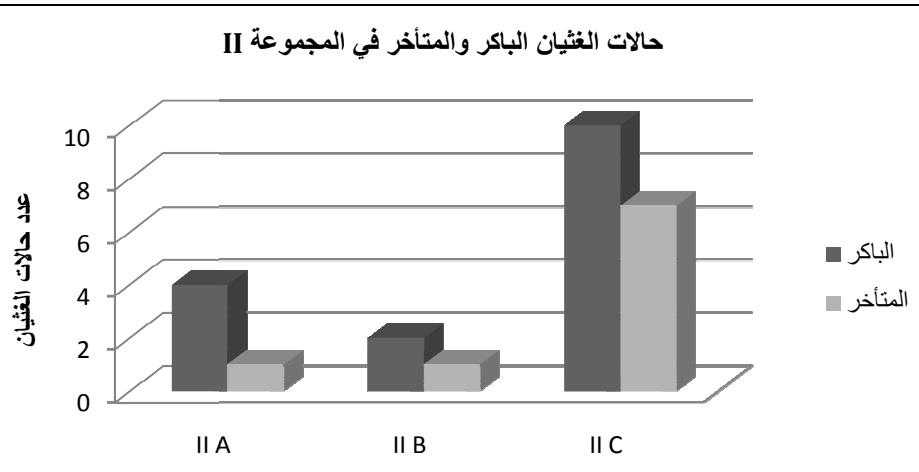
	II A (N: 11)				II B (N: 11)				II C (N: 11)			
عدد حالات الغثيان	3				2				7			
	باكر (N: 3)		متأخر (N: 1)		باكر (N: 1)		متأخر (N: 1)		باكر (N: 5)		متأخر (N: 4)	
	N	الشدة	N	الشدة	N	الشدة	N	الشدة	N	الشدة	N	الشدة
الحالة # 1	2	++/+++	1	++	2	++/++			2	++/+++		
الحالة # 2	1	++					1	++	2	++/+		
الحالة # 3	1	++							1	+++	2	++/++
الحالة # 4									3	++/+/+	2	++/+++
الحالة # 5									2	+++/+		
الحالة # 6											1	++
الحالة # 7											2	+/++
إجمالي العدد	5				3				17			
خفيف	0 (0%)				0 (0%)				5 (29.41%)			
متوسط	4 (80%)				3 (100%)				8 (47.06%)			
شديد	1 (20%)				0 (0%)				4 (23.53%)			

- يوضح الشكل-27 توزع حالات الغثيان في المجموعة II وفقاً لتوقيت حدوثه (الباكر والمتأخر):



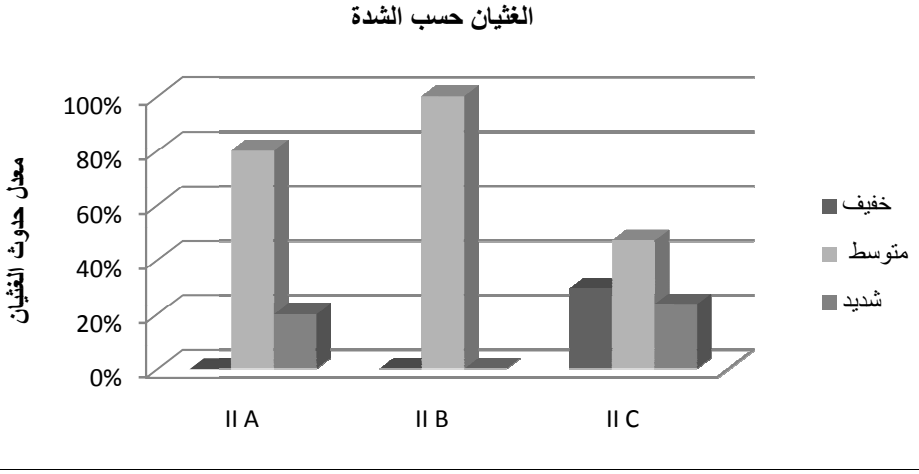
الشكل-27: توزع حالات الغثيان في المجموعة II وفقاً لتوقيت حدوثه (الباكر والمتأخر)

- يوضح الشكل-28 توزع حالات الغثيان الباكر والمتأخر في المجموعات II A و II B و II C:



الشكل–28: توزع حالات الغثيان الباكر والمتأخر في المجموعات II A و II B وII C

– يوضح الشكل–29 توزع الغثيان حسب الشدة في المجموعات II A و II B وII C:



الشكل–29 توزع الغثيان حسب الشدة في المجموعات II A و II B وII C

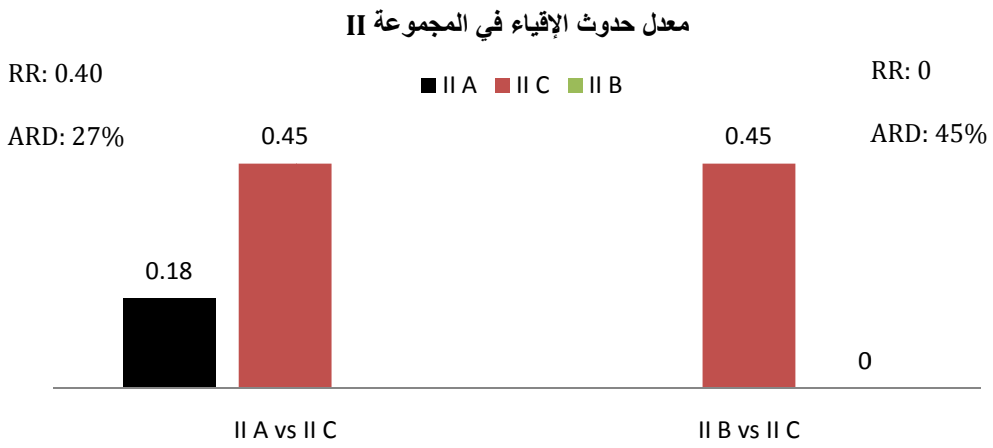
*** الإقياء التالي للجراحة (النوبة المقيئة):**

– يبين الجدول–20 معدل حدوث الإقياء في المجموعات II A و II B وII C:

الجدول–20: معدل حدوث الإقياء في المجموعة II

	II A (N: 11)	II B (N: 11)	II C (N: 11)
عدد الحالات التي حدث فيها الإقياء	2	0	5
CER			0.45
EER	0.18	0	
RR	0.40	0	
RRR	60%	100%	
ARD	27%	45%	
NNT	3.67	2.22	
P value	> 0.05	> 0.05	

- يوضح الشكل-30 مقارنة كل من المجموعتين II A و II B مع مجموعة الغفل II C من حيث معدل حدوث الإقياء:



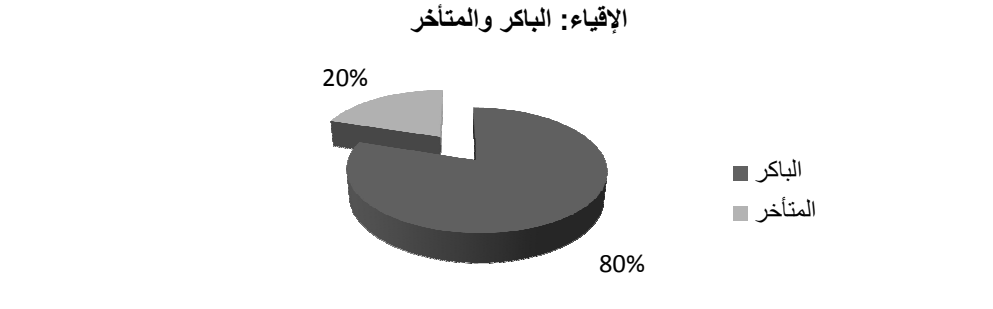
الشكل-30: مقارنة كل من المجموعتين II A و II B مع مجموعة الغفل II C من حيث معدل حدوث الإقياء

- يبين الجدول-21 حدوث الإقياء في المجموعات II A و II B و II C وفقاً لـــ:
- توقيت الحدوث: باكر (خلال الساعات الـــ 6 الأولى) أو متأخر (خلال الساعات الـــ 18 التالية).
- عدد المرات في كل حالة.

الجدول-21: معدل حدوث الإقياء في المجموعة II وفقاً للتوقيت وعدد المرات

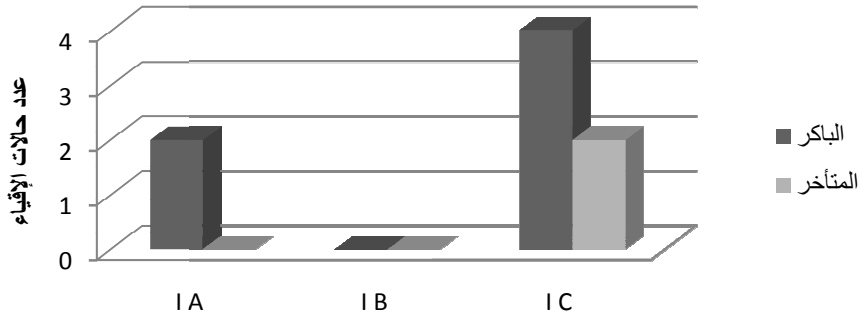
	II A (N: 11)		II B (N: 11)		II C (N: 11)	
عدد حالات الإقياء	2		0		5	
	باكر (N: 2)	متأخر (N: 0)	باكر (N: 0)	متأخر (N: 0)	باكر (N: 4)	متأخر (N: 2)
	عدد المرات	عدد المرات	عدد المرات	عدد المرات	عدد المرات	عدد المرات
الحالة # 1	1				2	
الحالة # 2	1				1	1
الحالة # 3					1	
الحالة # 4					2	
الحالة # 5						1
إجمالي العدد	2		0		8	

- يوضح الشكل-31 توزع حالات الإقياء في المجموعة II وفقاً لتوقيت حدوثه (الباكر والمتأخر):



الشكل-31: توزع حالات الإقياء في المجموعة II وفقاً لتوقيت حدوثه (الباكر والمتأخر)

- يوضح الشكل-32 توزع حالات الإقياء الباكر والمتأخر في المجموعات II A و II B و II C:



الشكل-32: توزع حالات الإقياء الباكر والمتأخر في المجموعات II A و II B و II C

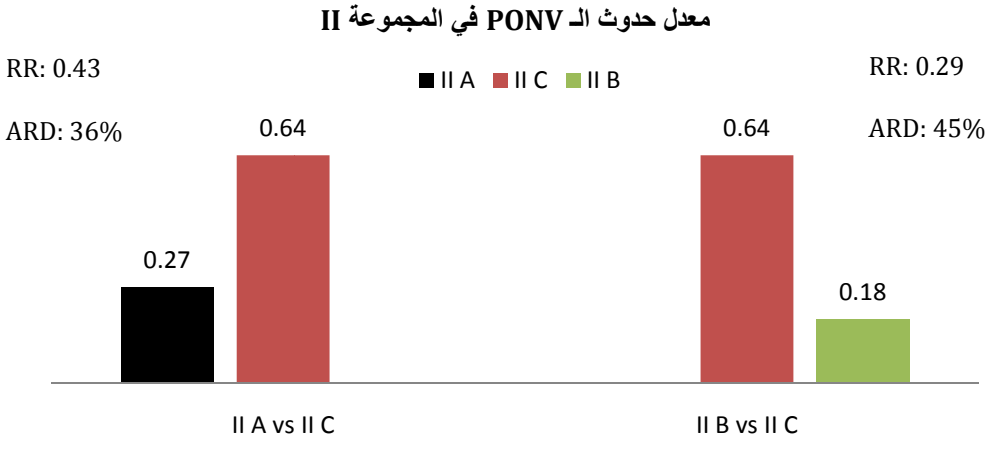
*** الغثيان والإقياء التالي للجراحة PONV:**

- يبين الجدول-22 معدل حدوث الـــ PONV في المجموعات II A و II B و II C:

الجدول-22: معدل حدوث الـــ PONV في المجموعة II

	II A (N: 11)	II B (N: 11)	II C (N: 11)
عدد الحالات التي حدث فيها الـــ PONV	3	2	7
CER			0.64
EER	0.27	0.18	
RR	0.43	0.29	
RRR	57%	71%	
ARD	36%	45%	
NNT	2.75	2.20	
P value	> 0.05	> 0.05	

- يوضح الشكل-33 مقارنة كل من المجموعتين II A و II B مع مجموعة الغفل II C من حيث معدل حدوث الـــ PONV:



الشكل-33: مقارنة كل من المجموعتين II A و II B مع مجموعة الغفل II C من حيث معدل حدوث الـــ PONV

- يبين الجدول-23 ما يلي:
- الحاجة لإعطاء معالجة إنقاذية (مضادات الإقياء المستخدمة وعدد الحالات).
- تكرر حدوث الغثيان والإقياء بعد المعالجة الإنقاذية.
- الضبط الكامل لبروتوكول الوقاية من الـــ PONV.
- اختلاطات الـــ PONV.

الجدول-23: المعالجة الإنقاذية المستخدمة ومدى فعاليتها

		II A (N: 11)	II B (N: 11)	II C (N: 11)
المعالجة الإنقاذية	المادة	Meto	Meto	Dexa + Onda
	عدد الحالات	2	1	7
تكرر حدوث الغثيان بعد المعالجة		1	1	2
تكرر حدوث الإقياء بعد المعالجة		0	0	1
الضبط الكامل		8/11 (72.73%)	9/11 (81.82%)	4/11 (36.36%)
الاختلاطات		0	0	0
P value		> 0.05	> 0.05	

رابعاً: معدل حدوث الـــ PONV في كامل الدراسة:

حدث الـــ PONV عند 26 مريضاً ومريضةً في المجموعة I، وعند 12 مريضاً ومريضةً في المجموعة II، وبذلك يكون معدل الوقوع الإجمالي للـــ PONV في الدراسة:

$$(38/127) \times 100 = \mathbf{29.92\%}$$

المناقشة

أولاً: أهمية الدراسة وسبب إجرائها:

تكمن أهمية دراستنا عن الغثيان والإقياء التالي للجراحة PONV فيما يلي:

- يعد الـــ PONV من أشيع الشكايات التي تواجه أطباء التخدير في ممارستهم العملية اليومية.
- خطورة الـــ PONV وتبعاته على المريض والعمل الجراحي والمشفى.
- إمكانية الوقاية من الـــ PONV بشكل فعال.
- الممارسات العشوائية في تطبيق الوقاية من الـــ PONV.

- الـــ PONV مشكلة شائعة:

يعد الـــ PONV من أشيع الشكايات المسجلة بعد العمليات الجراحية، وبشكل خاص تلك المجراة تحت التخدير العام. حيث سجلت معظم الدراسات وقوع الـــ PONV بنسبة تتراوح بين 30%-20 من المرضى[1, 5]. في

دراستنا، بلغ معدل الوقوع الإجمالي للـــ PONV (مع عدد مختلف من عوامل الاختطار وأساليب وقاية مختلفة) 29.92%، وهو ما ينسجم مع النسبة المذكورة.
بنظرة مفصلة أكثر، ذكرت بعض الدراسات أن الوقوع الإجمالي للإقياء حوالي 30%، وللغثيان حوالي 50%، وأن حدوث الـــ PONV عند المرضى ذوي الخطورة المرتفعة قد يصل حتى 80% [4, 5, 37]. إذا درسنا مجموعتي الغفل C I وC II (32 + 11 = 43 مريضاً)، نجد أن حدوث الإقياء كان عند 14 منهم (32.56%)، وحدوث الغثيان كان عند 18 منهم (41.86%). أما حدوث الـــ PONV عند مجموعة الغفل عالية الخطورة C II (11 مريضاً) كان عند 7 منهم (63.64%).

- خطورة الـــ PONV واختلاطاته:

يعد الـــ PONV من التجارب المزعجة للمريض، لدرجة أن المرضى غالباً ما يعتبرونه أسوء من الألم التالي للجراحة[10]، وهو لذلك يؤثر على رضاهم عن مستوى الخدمة الصحية المقدمة لهم.
رغم أن تجربة الـــ PONV محددة لذاتها عادة، لكن الإقياء التالي للجراحة POV يمكن أن يقود إلى بعض الاختلاطات النادرة ولكن الخطيرة، مثل: استنشاق محتويات المعدة أو تفزر القطب الجراحية أو تمزق المري. لذلك قد يشكل الـــ POV خطورة كبيرة على نتائج العمل الجراحي، وخاصة إجراءات الجراحة العصبية والجراحة العينية وجراحة السبيل الهضمي العلوي وتثبيت الفك بالأسلاك.
إضافة إلى ما سبق، يمكن للـــ PONV أن يؤخر تخريج المرضى من وحدة العناية بعد التخدير PACU، وقد يكون سبباً للقبولات المشفوية غير المتوقعة بعد التخدير السامح بالتجول (تخدير العمليات الصغرى)، مما يزيد من تكاليف الرعاية الصحية بشكل كبير.

- الوقاية من الـــ PONV بشكل فعال:

هناك الكثير من الإجراءات التي يمكن تطبيقها للوقاية من الـــ PONV، أهمها: استخدام التخدير الموضعي أو الناحي بدلاً من التخدير العام إن أمكن، والمسكنات غير الأفيونية، ومضادات الإقياء، وبعض الأساليب البديلة المساعدة الأخرى.
تعتبر مضادات الإقياء من الوسائل الفعالة المستخدمة للوقاية من الـــ PONV، وخاصة عند مشاركة عدة مضادات إقياء (على سبيل المثال، إن تطبيق ثلاثة مضادات إقياء مثل الأوندانسيترون والديكساميتازون والدروبيريدول ينقص كل منها خطورة الـــ PONV بحوالي 26%، سينتج عنه إنقاص الخطورة النسبية RRR بحوالي 59%).

- التطبيق الخاطئ للوقاية من الـــ PONV:

لعل أهم الأخطاء المرتكبة في الوقاية من الـــ PONV هو عدم الوقاية، والسبب في ذلك غالباً عدم الانتباه لعوامل الاختطار عند كل مريض وتقييم مدى حاجته للوقاية. يضاف إلى ذلك استخدام 2-1 من مضادات

الإقياء عند مرضى عاليي الخطورة يحتاجون إلى مشاركة أكثر من اثنين من مضادات الإقياء، واستخدام جرعة غير مناسبة من مضاد الإقياء (المثال الأشيع: الميتوكلوبراميد بجرعة 10 مغ غير فعال في الوقاية من الـــ PONV)، والتوقيت الخاطئ في إعطاء مضادات الإقياء.

كل ما سبق، دفعنا إلى القيام بهذه الدراسة لإظهار الفرق بين تطبيق الوقاية من الـــ PONV وفقاً لأحدث التوصيات وعدم تطبيقها، وتبيان نتائج التطبيق الخاطئ للوقاية من الـــ PONV المشاهد بكثرة في الممارسة العملية.

ثانياً: بناء الدراسة:

تم اختيار عينة الدراسة من المرضى الخاضعين لعمليات جراحية تحت التخدير العام والتي تعد ذات خطورة مرتفعة لحدوث الـــ PONV. معظم هذه العمليات الجراحية تعد منبئات مستقلة لحدوث الـــ PONV (استئصال المرارة بالتنظير، وعمليات البدانة بالتنظير، واستئصال الرحم، واستئصال ورم ليفي) وتمثل حوالي 85% من العينة. يعود هذا الاختيار لما يلي:

– من المعروف أن عدد المرضى المطلوب لإظهار نجاعة دواء مضاد للإقياء في دراسة سريرية يعتمد بشكل كبير على الاختطار القاعدي، وبالتالي سنحتاج إلى دراسة عدد أقل من المرضى عندما نختار مرضى ذوي خطورة مرتفعة.

– إن المرضى ذوي الخطورة المرتفعة أكثر احتمالاً لأن يستفيدوا من الوقاية على افتراض أن فرق الاختطار المطلق عندهم سيكون أكبر.

تم الاعتماد على التوصيات الصادرة عن إحدى المراجعات الحديثة المسندة بالبراهين في الوقاية من الغثيان والإقياء التالي للجراحة، وهي:

Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment (Rüsch D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, Kranke P. Dtsch Arztebl Int **2010**; 107(42): 733–41) [198].

والتي جاءت منسجمة مع أحدث الدلائل الإرشادية المتفق عليها في تدبير الغثيان والإقياء التالي للجراحة:

Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. Tong J. Gan, Pierre Diemunsch, Ashraf S. Habib et al. Anesth Analg **2014**;118:85–113[211].

ومن بين البروتوكولين المنصوح بهما في التوصيات آنفة الذكر، تم اعتماد **بروتوكول الـــ PONV الثابت (المركَّب)** لأنه أكثر فعالية وأسهل تطبيقاً من **بروتوكول الـــ PONV المُعدَّل حسب الخطورة** (راجع الدراسة النظرية: دليل منطقي لتدبير الـــ PONV). وبحسب هذا البروتوكول، يتم تدبير المرضى ذوي الخطورة المنخفضة والمتوسطة بطريقة مماثلة ومختلفة عن المرضى ذوي الخطورة المرتفعة.

ومن أجل تقييم الاختطار القاعدي لمرضى الدراسة، تم اعتماد معيار الاختطار المبسط لـــ Apfel عند البالغين لأنه الأسهل والأكثر انتشاراً. وبناءً عليه، تم تقسيم عينة المرضى إلى:

- **المجموعة I (المرضى ذوي الخطورة المنخفضة والمتوسطة):** عدد عوامل الاختطار 0 أو 1 أو 2.
- **المجموعة II (المرضى ذوي الخطورة المرتفعة):** عدد عوامل الاختطار 3 أو 4.

وهنا تجدر الإشارة إلى أننا اقتصرنا في دراستنا على البالغين للحد من التغايرية heterogeneity التي قد تؤثر على نتائج الدراسة (وكنتيجة لذلك، كل ما هو مذكور في تقنية التخدير المتبعة في الدراسة يخص البالغين وليس الأطفال).

تم توزيع المرضى في كل من المجموعتين I وII بشكل عشوائي إلى ثلاث مجموعات فرعية. الطريقة المعتمدة في العشوائية تقوم على اختيار المريض رقماً من 99-1 ثم كشف ما يقابله من الأحرف A أو B أو C (راجع الملحق–4: جدول التوزيع العشوائي للمجموعات).

كانت المقارنة في المجموعة I بين ثلاث مجموعات فرعية:

- **I A:** ديكساميتازون 8 مغ + أوندانسيترون 4 مغ (منسجمة مع التوصيات الحديثة، وتمثل إحدى المقاربات الصحيحة).
- **I B:** ديكساميتازون 8 مغ + ميتوكلوبراميد 10 مغ (منسجمة مع التوصيات الحديثة من حيث استخدام اثنين من مضادات الإقياء، ولكن جرعة الميتوكلوبراميد أقل من الجرعة المنصوح بها للوقاية من الـــ PONV وهي 25-50 مغ، وتمثل أحد الأخطاء الشائعة في الممارسة العملية).
- **I C:** 2 NS مل + 2 D5 مل (مجموعة غفل للمقارنة، وتمثل حالة عدم تطبيق أي وقاية للـــ PONV).

وكانت المقارنة في المجموعة II بين ثلاث مجموعات فرعية أيضاً:

- **II A:** ديكساميتازون 8 مغ + أوندانسيترون 4 مغ (لا تنسجم مع التوصيات الحديثة التي تنصح بإضافة الـــ TIVA لاثنين من مضادات الإقياء، وتمثل إحدى المقاربات الناقصة والمشاهدة في الممارسة العملية).
- **II B:** ديكساميتازون 8 مغ + أوندانسيترون 4 مغ + TIVA باستخدام البربوفول (منسجمة مع التوصيات الحديثة، وتمثل إحدى المقاربات الصحيحة).
- **II C:** 2 NS مل + 2 D5 مل (مجموعة غفل للمقارنة، وتمثل حالة عدم تطبيق أي وقاية للـــ PONV).

من بين جميع مضادات الإقياء المدروسة، تم اختيار الديكساميتازون والأوندانسيترون والميتوكلوبراميد لأنها الأكثر توفراً والأشيع استخداماً في مشافينا، إضافة إلى الديكساميتازون والأوندانسيترون يعدان من مضادات الإقياء الأكثر فعالية في الوقاية من الـــ PONV.

ثالثاً: مناقشة نتائج الدراسة:

*** البيانات الديموغرافية والسريرية:**

يلاحظ من الجدول–10 وجود تجانس homogeneity بين المجموعات الفرعية الستة من حيث: العمر، ونسبة الذكور إلى الإناث، والوزن، ومدة التخدير، والمخدر الإنشاقي المستخدم، والأفيونات المستخدمة أثناء الجراحة وبعدها. إضافة إلى ذلك، كان هناك تجانس في عدد المرضى الذين لديهم العدد نفسه من عوامل الاختطار بين المجموعات I A وI B وI C من جهة وII A وII B وII C من جهة أخرى.

يوضح الشكل–15 أن معظم عناصر العينة من الإناث (~ 80%). وبما أن النسبة الأكبر من الإناث (عامل اختطار) غير مدخنات (عامل اختطار ثانٍ)، نجد أن عدد عوامل الاختطار الأكثر تواتراً في العينة هو 2 (41%)، يليه 1 (24%)، كما يتضح من الشكل–16.

بالنسبة للعمليات الجراحية، نلاحظ من الجدول–11 وجود تجانس في توزع العمليات الجراحية بين مجموعات الدراسة I A وI B وI C من جهة وII A وII B وII C من جهة أخرى. كما نلاحظ من الشكل–17 أن عمليات استئصال المرارة بالتنظير كانت الأكثر تواتراً (~ 72%)، يليها عمليات البدانة بالتنظير (~ 9%). إن التجانس الملاحظ في البيانات الديموغرافية والسريرية للدراسة من شأنه أن يزيد من قوة الدراسة.

قبل البدء بمناقشة نتائج كل مجموعة، نحن بحاجة لاختيار مفهوم إحصائي معين لمقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات السابقة. إن معظم المراجعات المنهجية الحديثة التي درست مضادات الإقياء وقارنت فيما بينها اعتمدت مفهوم نسبة الاختطار RR كمقياس لنجاعتها. ولعل مراجعة كوكرين التي قام بها Carlisle وStevenson عام 2006 – والتي ضمت 737 دراسة شملت 103237 مريضاً – هي أكبر دراسة meta-analysis حتى الآن، وبالتالي هي الأجدر بمقارنة نتائجنا بها. ندرج في الجدول–24 نسبة الاختطار الخاصة بالأدوية المستخدمة في دراستنا من مراجعة Carlisle وStevenson:

الجدول–24: نجاعة مضادات الإقياء المستخدمة في الدراسة وفقاً للدراسات العالمية

Antiemetic	Frequently Studied Adult Doses	Risk Ratio (RR) Compared with Placebo That Met Statistical Significance		
		Nausea	Vomiting	PONV
Dexamethasone†	4-8 mg	0.58	0.51	0.48
Ondansetron†	4 mg	0.68	0.54	0.56
Metoclopramide†	10 or 20 mg	0.82	0.76-0.80	0.76-0.78
Propofol (vs inhalational anesthetics) ††				0.81

† *Data are primarily based on the Cochrane Review from Carlisle and Stevenson[104] unless indicated otherwise. Original papers are quoted if data are based on ≤3 RCTs or if a more specific meta-analysis was believed to provide more detailed information. Efficacy fields were left blank if data were not available or did not meet statistical significance,* ***2006****.*

†† *Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med* ***2004****; 350:2441-2451[56].*

وبما أننا لجأنا في دراستنا إلى استخدام المشاركة الثنائية (كما في المجموعات I A وI B وII A) والمشاركة الثلاثية لمضادات الإقياء (كما في المجموعة II B)، لذا سنحسب الـــ RR الخاصة بكل مشاركة اعتماداً على فكرة أن نسب الاختطار المترافقة مع التدخلات المركبة يمكن أن تقدر من خلال ضرب الاختطارات النسبية المترافقة مع كل تدخل (راجع المشاركات والمعالجة متعددة العوامل).

يبين الجدول-25 نسب الاختطار المحسوبة للمشاركات ونسب الاختطار المقاسة في دراستنا:

الجدول-25: نسب الاختطار المحسوبة والمقاسة لمضادات الإقياء المستخدمة في الدراسة

	Calculated RR				Measured RR (our study)		
	Nausea	**Vomiting**	**PONV**		**Nausea**	**Vomiting**	**PONV**
Dexa + Onda	0.39	0.28	0.27	**I A**	0.38	0.36	0.42
				II A	0.43	0.40	0.43
Dexa + Meto	0.48	0.39-0.41	0.36-0.37	**I B**	0.56	0.69	0.76
Dexa + Onda + TIVA	0.32*	0.22*	0.22	**II B**	0.29	0	0.29

* تم اعتبار RR للبربوفول في الوقاية من الغثيان والإقياء مساوية لنظيرتها في الوقاية من الـــ PONV لعدم توفر هذا التفصيل في الدراسة.

*** الغثيان والإقياء التالي للجراحة في المجموعة I:**

- الغثيان التالي للجراحة:

أظهرت الدراسة أن نسب الاختطار RR للوقاية من الغثيان في المجموعتين I A وI B مقارنة مع الغفل كانت 0.38 و0.56 على الترتيب (الجدول-12 والشكل-18)، وبالتالي فإن نجاعة مشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون أفضل من مشاركة الديكساميتازون مع الميتوكلوبراميد (بجرعة 10 مغ) في الوقاية من الغثيان التالي للجراحة. وبمراجعة الجدول-25، نلاحظ أن RR المقاسة في دراستنا للوقاية من الغثيان في I A (0.38) قابلة للمقارنة مع RR المحسوبة لمشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون (0.39). بينما كان هناك بعض الفرق بين RR المقاسة في I B (0.56) وRR المحسوبة لمشاركة الديكساميتازون مع الميتوكلوبراميد (0.48)، وربما يعود ذلك في جزء منه إلى أن جرعة الميتوكلوبراميد المستخدمة في I B غير فعالة.

أوضحت الدراسة أن معظم حالات الغثيان في المجموعة I حدثت خلال الساعات الستة الأولى (غثيان باكر) كما في الشكل-19. كما أن معظم حالات الغثيان المسجلة متوسطة الشدة (الشكل-21).

- الإقياء التالي للجراحة:

أما بالنسبة للإقياء، فلقد أظهرت الدراسة فرقاً أكثر وضوحاً في نسب الاختطار (مقارنة مع الغثيان) بين المجموعتين I A (0.36) وI B (0.69)، كما في الجدول-14 والشكل-22، أي أن نجاعة مشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون أفضل بشكل كبير من مشاركة الديكساميتازون مع الميتوكلوبراميد في الوقاية من الإقياء التالي للجراحة. تنسجم هذه النتيجة مع ما هو معروف عن الأوندانسيترون بأن تأثيراته

المضادة للإقياء أقوى من تلك المضادة للغثيان. إضافة إلى ذلك، يمكن ملاحظة الفرق في الفعالية بين المجموعتين I A و I B في الوقاية من الإقياء من خلال الفرق في فرق الاختطار المطلق ARD: 18% مقابل 9% والعدد اللازم للمعالجة NNT: 6 مقابل 11 (الجدول-14 والشكل-22).

بمراجعة الجدول-25، نلاحظ أن RR المقاسة في دراستنا للوقاية من الإقياء في I A (0.36)، في حين أن RR المحسوبة لمشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون (0.28). يمكن أن يفسر هذا الفرق كنتيجة لاستخدام الترامادول كمسكن بعد العمل الجراحي عند حوالي 39% من مرضى المجموعة I A.

أوضحت الدراسات أن هناك تداخلاً دوائياً هاماً بين الترامادول والأوندانسيترون، ففي الوقت الذي يثبط فيه الترامادول إعادة قبط السيروتونين وبالتالي يزيد من تركيزه في الفلح المشبكي، يعمل الأوندانسيترون على حصر مستقبلات السيروتونين.لذلك، يؤدي الإعطاء المتزامن للترامادول والأوندانسيترون إلى معاكسة جزئية للتأثير المسكن للترامادول وفشل التأثير المضاد للإقياء للأوندانسيترون[146]. كنتيجة، يجب تجنب إعطاء الترامادول والأوندانسيترون للمريض نفسه.

أما بالنسبة لتوقيت حدوث الإقياء، يظهر الشكل-23 أن معظم حالات الإقياء في المجموعة I كانت باكرة.

- الـــ PONV:

أظهرت الدراسة فرقاً مهماً في نسب الاختطار للوقاية من الـــ PONV بين المجموعتين I A و I B مقارنة مع الغفل (0.42 مقابل 0.76)، وهذا يمثل تفوقاً واضحاً لنجاعة مشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون. كما أن فعالية مشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون كانت أفضل بدليل فرق الاختطار المطلق ARD: 22% مقابل 9% والعدد اللازم للمعالجة NNT: 5 مقابل 11 (الجدول-16 والشكل-25).

بالنسبة للحاجة لاستخدام المعالجة الإنقاذية، نلاحظ أنها كانت أقل في المجموعة I A مقارنة مع المجموعة I B (الجدول-17). منسجماً مع جميع ما سبق، جاء الضبط الكامل أفضل بشكل واضح في المجموعة I A مقارنة مع المجموعة I B. لم تسجل أية اختلاطات للـــ PONV في المجموعة I.

نستنتج مما سبق، أن تطبيق التوصيات الحديثة للوقاية من الـــ PONV باستخدام مشاركة الديكساميتازون 8 مغ مع الأوندانسيترون 4 مغ أكثر نجاعة وفعالية من مشاركة الديكساميتازون 8 مغ مع الميتوكلوبراميد 10 مغ عند المرضى ذوي الخطورة المنخفضة والمتوسطة.

*** الغثيان والإقياء التالي للجراحة في المجموعة II:**

- الغثيان التالي للجراحة:

أظهرت الدراسة أن نسب الاختطار RR للوقاية من الغثيان في المجموعتين II A وII B مقارنة مع الغفل كانت 0.43 و0.29 على الترتيب (الجدول-18 والشكل-26)، وبالتالي فإن نجاعة مشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون والـــ TIVA أفضل من مشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون فقط في الوقاية من الغثيان التالي للجراحة عند المرضى ذوي الخطورة المرتفعة. وبمراجعة الجدول-25، نلاحظ أن RR المقاسة في دراستنا للوقاية من الغثيان في II A (0.43) وفي II B (0.29) قابلة للمقارنة مع RR المحسوبة لمشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون (0.39) وRR المحسوبة لمشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون والـــ TIVA (0.32) على الترتيب.

أوضحت الدراسة أن معظم حالات الغثيان في المجموعة II حدثت خلال الساعات الستة الأولى (غثيان باكر) كما في الشكل-27. كما أن معظم حالات الغثيان المسجلة متوسطة الشدة (الشكل-29).

يظهر الشكل-28 بوضوح أن مجمل حالات الغثيان في II B أقل منها في II A. كما يظهر أن نسبة الغثيان الباكر إلى مجمل حالات الغثيان أقل في II B (2/3) مقارنة مع II A (4/5). يمكن تفسير ذلك بأن إضافة الـــ TIVA إلى مشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون ساهمت بإنقاص واضح في الغثيان التالي للجراحة، وبشكل خاص الغثيان الباكر. يتفق ذلك مع الدراسات السابقة التي أثبتت أن استخدام البربوفول لمباشرة التخدير العام والحفاظ على استمراريته ينقص من حدوث الـــ PONV الباكر (خلال الساعات الـــ 6 الأولى)[7, 84].

- الإقياء التالي للجراحة:

أظهرت الدراسة فرقاً هاماً في نسب الاختطار للوقاية من الإقياء بين المجموعتين II A (0.40) وII B (0)، كما في الجدول-20 والشكل-30، أي أن نجاعة مشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون و الـــ TIVA أفضل بشكل كبير من مشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون فقط في الوقاية من الإقياء التالي للجراحة. إضافة إلى ذلك، يمكن ملاحظة الفرق في الفعالية بين المجموعتين II A وII B في الوقاية من الإقياء من خلال الفرق في فرق الاختطار المطلق ARD: 27% مقابل 45% والعدد اللازم للمعالجة NNT: 4 مقابل 2 (الجدول-20 والشكل-30).

أما بالنسبة لتوقيت حدوث الإقياء، يظهر الشكل-31 أن معظم حالات الإقياء في المجموعة II كانت باكرة.

- الـــ PONV:

أظهرت الدراسة فرقاً مهماً في نسب الاختطار للوقاية من الـــ PONV بين المجموعتين II A وII B مقارنة مع الغفل (0.43 مقابل 0.29)، وهذا يبين بوضوح نجاعة إضافة الـــ TIVA إلى مشاركة الديكساميتازون مع الأوندانسيترون عند المرضى عاليي الخطورة (الجدول-22 والشكل-33).

بالنسبة للحاجة لاستخدام المعالجة الإنقاذية، نلاحظ أنها كانت أقل في المجموعة II B مقارنة مع المجموعة II A (الجدول-23). منسجماً مع جميع ما سبق، جاء الضبط الكامل أفضل في المجموعة II B مقارنة مع المجموعة II A. لم تسجل أية اختلاطات للـــ PONV في المجموعة II.

نستنتج مما سبق، أن تطبيق التوصيات الحديثة للوقاية من الـــ PONV باستخدام مشاركة ثنائية من مضادات الإقياء مع الـــ TIVA أكثر نجاعة وفعالية من استخدام المشاركة الثنائية لوحدها عند المرضى ذوي الخطورة المرتفعة.

بمراجعة الجدول-25، نلاحظ أن نسب الاختطار RR في المجموعتين I A وII A (المشاركة ذاتها للديكساميتازون مع الأوندانسيترون وبالجرعات نفسها ولكن الاختطار القاعدي مختلف) للوقاية من الغثيان التالي للجراحة والإقياء التالي للجراحة والـــ PONV متقاربة جداً (لاحظ الإطار الأحمر). يؤكد ذلك على فكرة أن نسبة الاختطار RR كمقياس للنجاعة مستقلة عن الاختطار القاعدي.

*** محددات الدراسة Study's Limitations:**

إن أهم العوامل التي كان لها تأثير على نتائج الدراسة وتفسير هذه النتائج:

- حجم العينة:

نظراً لوجود ست مجموعات فرعية في الدراسة، كان من الأفضل أن يكون حجم العينة أكبر. ولقد بدا تأثير حجم العينة الصغير بشكل خاص في المجموعات II A وII B وII C (11 مريضاً في كل منها) والذي جعل من الصعب إيجاد فرق هام احصائياً بين هذه المجموعات (P value < 0.05) يسمح بتعميم نتائج الدراسة.

- أكسيد النيتروز:

لم يتم استخدام أكسيد النيتروز في الدراسة لسببين:

- عدم توفر أكسيد النيتروز في مشافينا خلال الفترة التي أجريت فيها الدراسة.
- معظم العمليات الجراحية في الدراسة يفضل فيها تجنب استخدام أكسيد النيتروز لما يسببه من انتفاخ الأمعاء (عمليات تنظير البطن).

ولما كان أكسيد النيتروز من عوامل الاختطار المثبتة في إحداث الـــ PONV، فإن عدم استخدامه سيؤدي إلى إنقاص الاختطار القاعدي، وبالتالي إنقاص فرق الاختطار المطلق ARD وزيادة العدد اللازم للمعالجة NNT (أي ينقص من فعالية مضادات الإقياء المستخدمة في الدراسة إلى حد ما). ويبدو أثر ذلك أوضح ما يكون عند مقارنة المجموعة II B (TIVA مع مزيج هواء/أكسجين) مع المجموعتين II A وII C.

التوصيات

فيما يلي أهم التوصيات المستقاة من دراستنا:

- ✓ تطبيق الوقاية من الـــ PONV عند جميع المرضى الخاضعين لعمليات جراحية تحت التخدير العام باستخدام بروتوكول الـــ PONV الثابت (المركب).
- ✓ إعطاء مضادات الإقياء بالجرعات الموصى بها للوقاية من الـــ PONV وبالتوقيت المنصوح به الخاص بكل دواء.
- ✓ تجنب الإعطاء المتزامن للترامادول والأوندانسيترون عند المريض نفسه.
- ✓ استخدام البربوفول للمعالجة الإنقاذية للمرضى في وحدة العناية بعد التخدير.
- ✓ إجراء أبحاث مستقبلية لدراسة دور كل من الميدازولام والتميه بالسوائل الوريدية وتنبيه النقطة P6 في الوقاية من الـــ PONV وإمكانية تطبيقها في مشافينا.

* * * * * * * * * *

الملحق–1: تصنيف الدليل العلمي Scientific Evidence Grading [212]

Category A: Supportive Literature

Randomized controlled trials report statistically significant ($P < 0.01$) differences between clinical interventions for a specified clinical outcome.
Level 1: The literature contains multiple randomized controlled trials, and aggregated findings are supported by meta-analysis.
Level 2: The literature contains multiple randomized controlled trials, but the number of studies is insufficient to conduct a viable meta-analysis for the purpose of these guidelines.
Level 3: The literature contains a single randomized controlled trial.

Category B: Suggestive Literature

Information from observational studies permits inference of beneficial or harmful relationships among clinical interventions and clinical outcomes.
Level 1: The literature contains observational comparisons (e.g., cohort, case-control research designs) of clinical interventions or conditions and indicates statistically significant differences between clinical interventions for a specified clinical outcome.
Level 2: The literature contains noncomparative observational studies with associative (e.g., relative risk, correlation) or descriptive statistics.
Level 3: The literature contains case reports.

Category C: Equivocal Literature

The literature cannot determine whether there are beneficial or harmful relationships among clinical interventions and clinical outcomes.
Level 1: Meta-analysis did not find significant differences ($P > 0.01$) among groups or conditions.
Level 2: The number of studies is insufficient to conduct meta-analysis, and (1) randomized controlled trials have not found significant differences among groups or conditions, or (2) randomized controlled trials report inconsistent findings.
Level 3: Observational studies report inconsistent findings or do not permit inference of beneficial or harmful relationships.

Category D: Insufficient Evidence from Literature

The lack of scientific evidence in the literature is described by the following terms.
Inadequate: The available literature cannot be used to assess relationships among clinical interventions and clinical outcomes. The literature either does not meet the criteria for content as defined in the "Focus" of the Guidelines or does not permit a clear interpretation of findings due to methodological concerns (e.g., confounding in study design or implementation).
Silent: No identified studies address the specified relationships among interventions and outcomes.

الملحق-2: الموافقة المطلعة

الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التخدير والإنعاش

دراسة تطبيقية لتوصيات حديثة في الوقاية من الغثيان والإقياء بعد العمل الجراحي

سيدتي/سيدي المشارك بهذه الدراسة:

تحية طيبة، وبعد:

يقوم فريق من الباحثات والباحثين في جامعة دمشق بدراسة تهدف إلى تقييم فعالية توصيات حديثة للوقاية من الغثيان والإقياء الذي قد يتلو العمل الجراحي.

إن موافقتك على الإشتراك بهذه الدراسة يعني إعطاءك أحد مضادات الإقياء الموصى بها حديثاً ومراقبتك خلال الـــ 24 ساعة التالية للعمل الجراحي لتقييم مدى حدوث الغثيان و/أو الإقياء وإعطاءك المعالجة المناسبة. ستساعدنا مشاركتك في هذه الدراسة على إيجاد الطريقة الأنجح في الوقاية من الغثيان والإقياء الذي يعاني منه الكثيرون بعد العمل الجراحي.

سيدتي/سيدي:

موافقتك على المشاركة في هذه الدراسة هو أمر راجع لك، وبذلك يكون لك حرية الرفض مع التأكيد على أن رفضك لن يؤثر على الخدمة المقدمة لك في المشفى، كما أن لك حق الإنسحاب من هذه الدراسة متى شئت.

نؤكد لك سيدتي/سيدي بأن المعلومات التي ستزودينا/ستزودنا بها وتلك التي سنحصل عليها هي معلومات سرية ولأغراض هذه الدراسة فقط، ولا يستطيع أحد الإستفادة منها أو الإطلاع عليها إلّا الباحث الرئيسي لهذه الدراسة ومن أجل الدراسة فقط.

أنا الموقع أدناه: ..... لقد قرأت هذه الورقة، وأوافق على المشاركة بهذه الدراسة، وعليه أوقع.

دمشق / / 201 الاسم:

التوقيع:

للإستفسار يمكن الإتصال بالباحث: د.أوس حسن – 0949 608 129 – alaws240@gmail.com

الملحق-3: استمارة بيانات دراسة تطبيقية لتوصيات حديثة في الوقاية من الغثيان والإقياء بعد العمل الجراحي

*** هوية المريض:**

- الرقم المتسلسل: - الاسم: - العمر: - الجنس: - الوزن: - هـ: - التاريخ: / / 201

*** العمل الجراحي:**

- نوعه: - الإختصاص: - البدء: - الإنتهاء: - المدة:

*** عوامل الاختطار لحدوث الغثيان والإقياء بعد العمل الجراحي:**

بالغ	طفل	عدد عوامل الخطورة		مجموعة الدراسة
1. الجنس الأنثوي	1. عمر > 3 سنوات	0	3	
2. غير مدخن	2. قصة سابقة (PONV أو داء السفر) عند الطفل أو قريب درجة أولى	1		
3. قصة سابقة (PONV أو داء السفر)	3. جراحة حول	2	4	
4. توقع إعطاء أفيونات بعد العمل الجراحي	4. مدة العمل الجراحي > 30 د			

*** الأدوية المستخدمة ما حول العمل الجراحي:**

- مخدرات إنشاقية: لا نعم: - سيفوفلوران - إيزوفلوران - هالوتان

- N_2O - هواء

		المادة	الجرعة	التوقيت	الجرعة الكلية
- أفيونات:	- أثناء العمل الجراحي:				
	- بعد العمل الجراحي:				

*** الإجراءات الوقائية من الغثيان والإقياء بعد العمل الجراحي:**

- TIVA بدلاً من المخدرات الإنشاقية	المادة: بربوفول	جرعة التسريب:
- الهواء بدلاً من N_2O		

- مضادات الإقياء:	المادة	الجرعة	توقيت الإعطاء
	Dexamethasone		
	Ondansetron		
	Metoclopramide		

*** عوامل الاختطار الكلية لحدوث الغثيان والإقياء بعد العمل الجراحي:**

- **المتعلقة بالمريض:**	- الجنس الأنثوي - قصة سابقة لـ PONV - قصة سابقة لداء السفر - عدم التدخين - بدانة - قلق
- **المتعلقة بالتخدير:**	- مخدرات إنشاقية - N_2O - أفيونات أثناء العمل الجراحي
- **المتعلقة بالجراحة:**	- نوع العمل الجراحي (تنظير بطن - فتح بطن - جراحة نسائية - جراحة ثدي - جراحة رأس وعنق - حول - ENT) - مدة العمل الجراحي
- **ما بعد الجراحة:**	- الألم - الدوار - الحركة - الأكل الباكر - أفيونات بعد العمل الجراحي

*** النتائج:**

الغثيان		لا			
	نعم	**0 – 6 سا**	**عدد المرات**	**6 – 24 سا**	**عدد المرات**
الإقياء		لا			
	نعم	**0 – 6 سا**	**عدد المرات**	**6 – 24 سا**	**عدد المرات**

*** معالجة الغثيان/الإقياء في حال حدوثه:**

المادة	**الجرعة**	**تكرر الحدوث بعد المعالجة**	
		الغثيان	الإقياء

*** اختلاطات متعلقة بالـــ PONV:**

*** ملاحظات:**

الملحق–4: جدول التوزيع العشوائي للمجموعات

91	81	71	61	51	41	31	21	11	1
92	82	72	62	52	42	32	22	12	2
93	83	73	63	53	43	33	23	13	3
94	84	74	64	54	44	34	24	14	4
95	85	75	65	55	45	35	25	15	5
96	86	76	66	56	46	36	26	16	6
97	87	77	67	57	47	37	27	17	7
98	88	78	68	58	48	38	28	18	8
99	89	79	69	59	49	39	29	19	9
	90	80	70	60	50	40	30	20	10

9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	المجموعة I
C	A	A	B	A	A	C	B	C		0
B	B	C	C	A	B	B	C	B	A	1
A	B	A	A	B	A	A	C	A	B	2
C	C	B	B	C	C	B	A	C	A	3
A	A	A	A	A	A	C	B	A	C	4
B	B	C	C	C	A	B	C	C	B	5
C	C	A	B	C	B	C	B	A	A	6
A	B	B	C	B	C	A	B	B	C	7
C	A	C	B	C	B	B	A	C	B	8
A	C	B	A	A	A	C	B	B	C	9

9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	المجموعة II
C	A	A	B	A	A	C	B	C		0
B	B	C	C	A	B	B	C	B	A	1
A	B	A	A	B	A	A	C	A	B	2
C	C	B	B	C	C	B	A	C	A	3
A	A	A	A	A	A	C	B	A	C	4
B	B	C	C	C	A	B	C	C	B	5
C	C	A	B	C	B	C	B	A	A	6
A	B	B	C	B	C	A	B	B	C	7
C	A	C	B	C	B	B	A	C	B	8
A	C	B	A	A	A	C	B	B	C	9

الملحق-5: الورقة المرفقة بإضبارة المريض

الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التخدير والإنعاش

دراسة تطبيقية لتوصيات حديثة في الوقاية من الغثيان والإقياء بعد العمل الجراحي

المشفى: ..... القسم: .....

الاسم: ..... الرقم المتسلسل: .....

العمل الجراحي:

نوعه: ..... توقيت الإنتهاء: ..... التاريخ: .....

*** المسكنات الموصوفة للمريض خلال الـــ 24 ساعة التالية للعمل الجراحي:**

المسكن	الجرعة	طريقة الإعطاء	التوقيت

*** مضادات الإقياء الواجب استخدامها في حال حدوث غثيان و/أو إقياء:**

المجموعة	I C	I B	I A
المعالجة	Dexamethasone + Ondansetron	Ondansetron	Metoclopramide
المجموعة	II C	II B	II A
المعالجة	Dexamethasone + Ondansetron	Metoclopramide	Metoclopramide

1. ..... الجرعة: ..... التواتر: .....
2. ..... الجرعة: ..... التواتر: .....

* للإستفسار، يرجى الإتصال بالباحث د. أوس حسن – 0949 608 129

References

1. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM: Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* **2002**; 89:409-423.

2. Palazzo M, Evans R: Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: A model for risk assessment. *Br J Anaesth* **1993**; 70:135-140.

3. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA: The postoperative interview: Assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* **1994**; 78:7-16.

4. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S: A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* **1997**; 52:443-449.

5. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, et al: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* **1999**; 91:693-700.

6. Eberhart LHJ, Hogel J, Seeling W, et al: Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* **2000**; 44:480-488.

7. Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, et al: Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: Postoperative nausea with vomiting and economic analysis. *Anesthesiology* **2001**; 95:616-626.

8. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, et al: Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* **2003**; 98:46-52.

9. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting: Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* **1992**; 77:162-184.

10. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A: Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg* **1999**; 89:652-658.

11. Gan T, Sloan F, Dear G, et al: How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting?. *Anesth Analg* **2001**; 92:393-400.

12. Kerger H, Turan A, Kredel M, et al: Patients' willingness to pay for anti-emetic treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* **2007**; 51:38-43.

13. Darkow T, Gora-Harper ML, Goulson DT, Record KE: Impact of antiemetic selection on postoperative nausea and vomiting and patient satisfaction. *Pharmacotherapy* **2001**; 21:540-548.

14. Bremner WG, Kumar CM: Delayed surgical emphysema, pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces after postoperative vomiting. *Br J Anaesth* **1993**; 71:296-297.

15. Schumann R, Polaner DM: Massive subcutaneous emphysema and sudden airway compromise after postoperative vomiting. *Anesth Analg* **1999**; 89:796-797.

16. Gold BS, Kitz DS, Kecky JH, Neuhaus JM: Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA* **1989**; 262:3008-3010.

17. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, et al: Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* **2000**; 92:958-967.

18. Watcha MF: The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting [editorial; comment]. *Anesthesiology* **2000**; 92:931-933.

19. Sanger GJ, Andrews PL: Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. *Auton Neurosci* **2006**; 129:3-16.

20. Andrews PLR: Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* **1992**; 69:2S-19S.

21. Spiller R: Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: Alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol Motil* **2007**; 19(Suppl 2):25-31.

22. Horn CC, Richardson EJ, Andrews PL, Friedman MI: Differential effects on gastrointestinal and hepatic vagal afferent fibers in the rat by the anti-cancer agent cisplatin. *Auton Neurosci* **2004**; 115:74-81.

23. Laer S, Scholz J, Ritterbach C, et al: Association between increased 5-HIAA plasma concentrations and postoperative nausea and vomiting in patients undergoing general anaesthesia for surgery. *Eur J Anaesthesiol* **2001**; 18:833-835.

24. Lang IM: Noxious stimulation of emesis. *Dig Dis Sci* **1999**; 44:58S-63S.

25. Miller AD, Leslie RA: The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol* **1994**; 15:301-320.

26. Wang SC, Borison HL: The vomiting center; a critical experimental analysis. *Arch Neurol Psychiatry* **1950**; 63:928-941.

27. Wang SC, Borison HL: The vomiting center; its destruction by radon implantation in dog medulla oblongata. *Am J Physiol* **1951**; 166:712-717.

28. Wang SC, Borison HL: Copper sulphate emesis; a study of afferent pathways from the gastrointestinal tract. *Am J Physiol* **1951**; 164:520-526.

29. Wang SC, Borison HL: A new concept of organization of the central emetic mechanism: Recent studies on the sites of action of apomorphine, copper sulfate and cardiac glycosides. *Gastroenterology* **1952**; 22:1-12.

30. Borison HL, Wang SC: Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* **1953**; 5:193-230.

31. Shupak A, Gordon CR: Motion sickness: Advances in pathogenesis, prediction, prevention, and treatment. *Aviat Space Environ Med* **2006**; 77:1213-1223.

32. Golding JF, Gresty MA: Motion sickness. *Curr Opin Neurol* **2005**; 18:29-34.

33. Sherman CR: Motion sickness: Review of causes and preventive strategies. *J Travel Med* **2002**; 9:251-256.

34. Bos JE, Damala D, Lewis C, et al: Susceptibility to seasickness. *Ergonomics* **2007**; 50:890-901.

35. Schwartzberg LS: Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Clinician and patient perspectives. *J Support Oncol* **2007**; 5:5-12.

36. Apfel CC, Roewer N: Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. *Int Anesthesiol Clin* **2003**; 41:13-32.

37. Sinclair DR, Chung F, Mezei G: Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* **1999**; 91:109-118.

38. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH: Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* **2004**; 59:1078-1082.

39. Eberhart LH, Morin AM, Felbinger TW, et al: [Results of a survey of anesthetists on postoperative nausea and vomiting]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **1998**; 33:545-551.

40. Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T, et al: An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting: A systematic review and results of original data. *Acta Anaesthesiol Scand* **2001**; 45:160-166.

41. Hovorka J, Korttila K, Erkola O: The experience of the person ventilating the lungs does influence postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* **1990**; 34:203-205.

42. Hechler A, Naujoks F, Ataman K, Hopf HB: [The incidence of postoperative nausea and vomiting is not effected by routinely applied manual pre-oxygenation during induction of anesthesia]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **1999**; 34:684-688.

43. Hovorka J, Korttila K, Erkola O: Gastric aspiration at the end of anaesthesia does not decrease postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* **1990**; 18:58-61.

44. Trepanier CA, Isabel L: Perioperative gastric aspiration increases postoperative nausea and vomiting in outpatients. *Can J Anaesth* **1993**; 40:325-328.

45. Kerger KH, Mascha E, Steinbrecher B, Frietsch T, Radke OC, Stoecklein K, Frenkel C, Fritz G, Danner K, Turan A, Apfel CC; IMPACT Investigators. Routine use of nasogastric tubes does not reduce postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg **2009**;109:768–73.

46. Tramer MR, Fuchs-Buder T: Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* **1999**; 82:379-386.

47. Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC: Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting?. *Anesth Analg* **2005**; 101:1349-1355.

48. Eberhart LH, Morin AM, Georgieff M: [The menstruation cycle in the postoperative phase: Its effect of the incidence of nausea and vomiting]. *Anaesthesist* **2000**; 49:532-535.

49. Eberhart LH, Jakobi G, Winterhalter M, Georgieff M: [Impact of environmental factors on the incidence of postoperative nausea and vomiting: Influence of the weather and cycle of the moon]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **2000**; 35:635-640.

50. Kredel M, Goepfert C, Bassi D, et al: The influence of the weather and the phase of the moon on postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* **2006**; 50:488-494.

51. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al: A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* **1998**; 42:495-501.

52. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al: The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* **1998**; 42:502-509.

53. Junger A, Hartmann B, Benson M, et al: The use of an anesthesia information management system for prediction of antiemetic rescue treatment at the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* **2001**; 92:1203-1209.

54. Pierre S, Benais H, Pouymayou J: Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth* **2002**; 49:237-242.

55. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, et al: A comparison of predicting models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* **2002**; 88:234-240.

56. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* **2004**; 350:2441-2451.

57. van den Bosch JE, Kalkman CJ, Vergouwe Y, et al: Assessing the applicability of scoring systems for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* **2005**; 60:323-331.

58. Wallenborn J, Rudolph C, Gelbrich G, et al: The impact of isoflurane, desflurane, or sevoflurane on the frequency and severity of postoperative nausea and vomiting after lumbar disc surgery. *J Clin Anesth* **2007**; 19:180-185.

59. Tarkkila P, Isola J: A regression model for identifying patients at high risk of hypotension, bradycardia and nausea during spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* **1992**; 36:554-558.

60. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, et al: Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* **1992**; 76:906-916.

61. Hesketh P, Navari R, Grote T, et al: Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. *J Clin Oncol* **1996**; 14:2242-2249.

62. Klosterhalfen S, Kellermann S, Pan F, et al: Effects of ethnicity and gender on motion sickness susceptibility. *Aviat Space Environ Med* **2005**; 76:1051-1057.

63. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, et al: Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* **2006**; 107:277-284.

64. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C, et al: Postoperative vomiting: A score for its prediction after inhalational anaesthesia. *Der Anaesthesist* **1998**; 47:732-740.

65. Barr RS, Pizzagalli DA, Culhane MA, et al: A Single dose of nicotine enhances reward responsiveness in nonsmokers: Implications for development of dependence. *Biol Psychiatry* **2007**; 63:1061-1065.

66. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF: A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf* **1998**; 18:297-308.

67. Erhardt S, Schwieler L, Engberg G: Excitatory and inhibitory responses of dopamine neurons in the ventral tegmental area to nicotine. *Synapse* **2002**; 43:227-237.

68. Van den Bosch JE, Moons KG, Bonsel GJ, Kalkman CJ: Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting postoperative nausea and vomiting?. *Anesth Analg* **2005**; 100:1525-1532.

69. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, et al: The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg* **2004**; 99:1630-1637.

70. Wang SM, Kain ZN: Preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting in children: Is there an association?. *Anesth Analg* **2000**; 90:571-575.

71. Eger II EI, Kraft ID, Keasling HH: A comparison of atropine, or scopolamine, plus pentobarbital, meperidine, or morphine as pediatric preanesthetic medication. *Anesthesiology* **1961**; 22:962-969.

72. Anderson BJ, Ralph CJ, Stewart AW, et al: The dose-effect relationship for morphine and vomiting after day-stay tonsillectomy in children. *Anaesth Intensive Care* **2000**; 28:155-160.

73. Langevin S, Lessard MR, Trepanier CA, Baribault JP: Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. *Anesthesiology* **1999**; 91:1666-1673.

74. Cann C, Curran J, Milner T, Ho B: Unwanted effects of morphine-6-glucoronide and morphine. *Anaesthesia* **2002**; 57:1200-1203.

75. Hanna MH, Elliott KM, Fung M: Randomized, double-blind study of the analgesic efficacy of morphine-6-glucuronide versus morphine sulfate for postoperative pain in major surgery. *Anesthesiology* **2005**; 102:815-821.

76. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al: Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* **2002**; 88:659-668.

77. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, et al: Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg* **2005**; 101:1343-1348.

78. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, et al: Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth* **2003**; 91:218-223.

79. Liu SS, Strodtbeck WM, Richman JM, Wu CL: A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* **2005**; 101:1634-1642.

80. Gan TJ, Glass PS, Howell ST, et al: Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology* **1997**; 87:779-784.

81. Gan TJ, El-Molem H, Ray J, Glass PS: Patient-controlled antiemesis: A randomized, double-blind comparison of two doses of propofol versus placebo. *Anesthesiology* **1999**; 90:1564-1570.

82. Schaub I, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Low-dose droperidol (≤1 mg or ≤15 μg·kg-1) for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults: quantitative systematic review of randomised controlled trials. Eur J Anaesthesiol **2012**;29:286–94.

83. Büttner M, Walder B, von Elm E, Tramèr MR. Is lowdose haloperidol a useful antiemetic?: a meta-analysis of published and unpublished randomized trials. Anesthesiology **2004**;101:1454–63.

84. Tramer MR, Moore A, McQuay H: Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: Quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* **1997**; 78:247-255.

85. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ: A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol* **1998**; 15:433-445.

86. Eger 2nd EI, Bowland T, Ionescu P, et al: Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology* **1997**; 87:517-526.

87. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, et al: Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: A systematic review. *Anesth Analg* **2004**; 98:632-641.

88. Macario A, Dexter F, Lubarsky D: Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. *Am J Health Syst Pharm* **2005**; 62:63-68.

89. Tramer MR, Moore A, McQuay H: Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: Meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth* **1996**; 76:186-193.

90. Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW: Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *Anesthesiology* **1996**; 85:1055-1062.

91. Myles PS, Leslie K, Chan MT, et al: Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology* **2007**; 107:221-231.

92. Bailey CR: Management of outpatient ear, nose and throat surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* **2001**; 14:617-621.

93. Gupta AM, Kawanishi H: Post-laparoscopic peritoneal irritation. *Gastrointest Endosc* **1992**; 38:103-104.

94. Aida S, Baba H, Yamakura T, et al: The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: A randomized, double-blind study. *Anesth Analg* **1999**; 89:711-716.

95. Tramer MR, Fuchs-Buder T, Sansonetti A, Rifat K: Low incidence of the oculocardiac reflex and postoperative nausea and vomiting in adults undergoing strabismus surgery. *Can J Anaesth* **1997**; 44:830-835.

96. Welters ID, Graef M, Menges T, et al: Postoperative nausea and vomiting after Faden operation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2000**; 238:59-63.

97. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR: Antiemetic prophylaxis does not improve outcomes after outpatient surgery when compared to symptomatic treatment. *Anesthesiology* **1999**; 90:360-371.

98. Eberhart LH, Morin AM, Guber D, et al: Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. *Br J Anaesth* **2004**; 93:386-392.

99. Apfel CC, Roewer N, Korttila K: How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* **2002**; 46:921-928.

100. Huskisson EC: Measurement of pain. *Lancet* **1974**; 2:1127-1131.

101. Breivik EK, Bjornsson GA, Skovlund E: A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain* **2000**; 16:22-28.

102. Boogaerts JG, Vanacker E, Seidel L, et al: Assessment of postoperative nausea using a visual analogue scale. *Acta Anaesthesiol Scand* **2000**; 44:470-474.

103. Barratt A, Wyer PC, Hatala R, et al: Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *Can Med Assoc J* **2004**; 171:353-358.

104. Carlisle J, Stevenson C: Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. Cochrane Database Syst Rev (3):CD004125, **2006**.

105. Neufeld SM, Newburn-Cook CV: The efficacy of 5-HT3 receptor antagonists for the prevention of postoperative nausea and vomiting after craniotomy: A meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol* **2007**; 19:10-17.

106. Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA: Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* **2006**; 97:593-604.

107. Friedberg BL: Propofol-ketamine technique: Dissociative anesthesia for office surgery (a 5-year review of 1264 cases). *J Clin Anesth* **1999**; 23:70-75.

108. Song D, Greilich N, Tongier K, et al: Recovery profiles of outpatients undergoing unilateral inguinal herniorrhaphy: A comparison of three anesthetic techniques. *Anesth Analg* **1999**; 88:S30.

109. Davies RG, Myles PS, Graham JM: A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* **2006**; 96:418-426.

110. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* **2005**; 102:1249-1260.

111. Tramer MR: A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: Evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* **2001**; 45:4-13.

112. Tramer MR: A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: Evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand* **2001**; 45:14-19.

113. Friedenberg FK, Parkman HP: Advances in the management of gastroparesis. *Curr Treat Options Gastroenterol* **2007**; 10:283-293.

114. Murphy E: Metoclopramide also acts at serotonin receptors. *Anaesth Intensive Care* **2007**; 35:447.

115. Parlak I, Erdur B, Parlak M, et al: Midazolam vs. diphenhydramine for the treatment of metoclopramide-induced akathisia: A randomized controlled trial. *Acad Emerg Med* **2007**; 14:715-721.

116. Henzi I, Walder B, Tramer MR: Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* **1999**; 83:761-771.

117. Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, et al: Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: Randomised double blind multicentre trial. *BMJ* **2006**; 333:324-328.

118. Bolton CM, Myles PS, Carlin JB, Nolan T: Randomized, double-blind study comparing the efficacy of moderate-dose metoclopramide and ondansetron for the prophylactic control of postoperative vomiting in children after tonsillectomy. *Br J Anaesth* **2007**; 99:699-703.

119. Henzi I, Sonderegger J, Tramer MR: Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* **2000**; 47:537-551.

120. Eberhart LHJ, Morin AM, Seeling W, et al: Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien zum Einsatz von Droperidol zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* **1999**; 34:528-536.

121. Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S, et al: A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 Study Groups. *Anesth Analg* **1998**; 86:731-738.

122. Culebras X, Corpataux JB, Gaggero G, Tramer MR: The antiemetic efficacy of droperidol added to morphine patient-controlled analgesia: A randomized, controlled, multicenter dose-finding study. *Anesth Analg* **2003**; 97:816-821.

123. Melnick B, Sawyer R, Karambelkar D, et al: Delayed side effects of droperidol after ambulatory general anesthesia. *Anesth Analg* **1989**; 69:748-751.

124. Foster PN, Stickle BR, Laurence AS: Akathisia following low-dose droperidol for antiemesis in day-case patients. *Anaesthesia* **1996**; 51:491-494.

125. Park CK, Choi HY, Oh IY, Kim MS: Acute dystonia by droperidol during intravenous patient-controlled analgesia in young patients. *J Korean Med Sci* **2002**; 17:715-717.

126. Morin AM, Bezler T, Eberhart LH, et al: [The effect of low droperidol dosages on postoperative anxiety, internal tension, general mood and PONV]. *Anaesthesist* **1999**; 48:19-25.

127. White PF, Song D, Abrao J, et al: Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: A placebo-controlled study. *Anesthesiology* **2005**; 102:1101-1105.

128. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, et al: Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* **2005**; 102:1094-1100.

129. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, Shilling A, Shi YY, Leslie JB, Allard M, Turan A, Windle P, Odom-Forren J, Hooper VD, Radke OC, Ruiz J, Kovac A. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? Anesthesiology **2012**;117:475–86.

130. Scuderi PE: You (still) can't disprove the existence of dragons. *Anesthesiology* **2005**; 102:1081-1082.

131. Apfel CC, Zhang K, George E, Shi S, Jalota L, Hornuss C, Fero KE, Heidrich F, Pergolizzi JV, Cakmakkaya OS, Kranke P. Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther **2010**;32:1987–2002.

132. Aouad MT, Siddik-Sayyid SM, Taha SK, et al: Haloperidol vs. ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol* **2007**; 24:171-178.

133. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LH: Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* **2002**; 46:238-244.

134. Spinks AB, Wasiak J, Villanueva EV, Bernath V: Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. Cochrane Database Syst Rev (3):CD002851, **2007**.

135. Kranke P, Morin AM, Roewer N, et al: The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* **2002**; 95:133-143.

136. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, Zhang K, Cakmakkaya OS. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth **2012**;109:742–53.

137. Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA, et al: The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: Do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron prophylaxis?. *Anesthesiology* **2005**; 102:543-549.

138. Tang J, Wang B, Wender R, White PF: Effect of the timing of ondansetron administration on PONV after outpatient laparoscopy. *Anesthesiology* **1996**; 85:A9.

139. Tang J, Wang B, White PF, et al: The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg* **1998**; 86:274-282.

140. Korttila K, Clergue F, Leeser J, et al: Intravenous dolasetron and ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* **1997**; 41:914-922.

141. Philip BK, McLeskey CH, Chelly JE, et al: Pooled analysis of three large clinical trials to determine the optimal dose of dolasetron mesylate needed to prevent postoperative nausea and vomiting. The Dolasetron Prophylaxis Study Group. *J Clin Anesth* **2000**; 12:1-8.

142. Wilson AJ, Diemunsch P, Lindeque BG, et al: Single-dose IV granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* **1996**; 76:515-518.

143. Mikawa K, Takao Y, Nishina K, et al: Optimal dose of granisetron for prophylaxis against postoperative emesis after gynecological surgery. *Anesth Analg* **1997**; 85:652-656.

144. D'Angelo R, Philip B, Gan TJ, et al: A randomized, double-blind, close-ranging, pilot study of intravenous granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* **2005**; 22:774-779.

145. Gan TJ, Coop A, Philip BK: A randomized, double-blind study of granisetron plus dexamethasone versus ondansetron plus dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* **2005**; 101:1323-1329.

146. Kranke P, Apfel CC, Eberhart LH, et al: The influence of a dominating centre on a quantitative systematic review of granisetron for preventing postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* **2001**; 45:659-670.

147. Kranke P, Apfel CC, Roewer N: Reported data on granisetron and postoperative nausea and vomiting by Fujii et al. are incredibly nice! [letter]. *Anesth Analg* **2000**; 90:1004-1007.

148. Ho CM, Ho ST, Wang JJ, et al: Dexamethasone has a central antiemetic mechanism in decerebrated cats. *Anesth Analg* **2004**; 99:734-739.

149. Henzi I, Walder B, Tramer MR: Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* **2000**; 90:186-194.

150. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC, Ho CM. The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: a dose-ranging study. Anesth Analg **2000**;91:1404–7.

151. Arslan M, Cicek R, Kalender HT, Yilmaz H. Preventing postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blind study. Curr Ther Res Clin Exp **2011**;72:1–12.

152. Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M, Vaughn J. Preoperative dexamethasone enhances quality of recovery after laparoscopic cholecystectomy: effect on in-hospital and postdischarge recovery outcomes. Anesthesiology **2011**;114:882–90.

153. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, Tang CS: The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* **2000**; 91:136-139.

154. Amin AH, Crawford TB, Gaddum JH: The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. *J Physiol* **1954**; 126:596-618.

155. Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, et al: Tachykinin NK1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. *Neuropharmacology* **1996**; 35:1121-1129.

156. Diemunsch P, Schoeffler P, Bryssine B, et al: Antiemetic activity of the NK1 receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Br J Anaesth* **1999**; 82:274-276.

157. Gesztesi Z, Scuderi PE, White PF, et al: Substance P (Neurokinin-1) antagonist prevents postoperative vomiting after abdominal hysterectomy procedures. *Anesthesiology* **2000**; 93:931-937.

158. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, et al: A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist aprepitant versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* **2007**; 104:1082-1089.

159. Diemunsch P, Gan TJ, Philip BK, et al: Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br J Anaesth* **2007**; 99:202-211.

160. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims III GR: Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* **2000**; 91:1408-1414.

161. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: An international multicenter protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a controlled clinical trial of a 2×2×2×2×2×2 factorial design (IMPACT). *Control Clin Trials* **2003**; 24:736-751.

162. Betz O, Kranke P, Geldner G, Wulf H, Eberhart LH. [Is ginger a clinically relevant antiemetic? A systematic review of randomized controlled trials]. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd **2005**;12:14–23.

163. Maharaj CH, Kallam SR, Malik A, Hassett P, Grady D, Laffey JG. Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients. Anesth Analg **2005**;100:675–82.

164. Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, et al: The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* **2006**; 194:95-99.

165. Yogendran S, Asokumar B, Cheng DC, Chung F: A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery. *Anesth Analg* **1995**; 80:682-686.

166. Cook R, Anderson S, Riseborough M, Blogg CE: Intravenous fluid load and recovery: A double-blind comparison in gynaecological patients who had day-case laparoscopy. *Anaesthesia* **1990**; 45:826-830.

167. Keane PW, Murray PF: Intravenous fluids in minor surgery: Their effect on recovery from anaesthesia. *Anaesthesia* **1986**; 41:635-637.

168. Ali SZ, Taguchi A, Holtmann B, Kurz A: Effect of supplemental pre-operative fluid on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* **2003**; 58:780-784.

169. Fassoulaki A, Papilas K, Sarantopoulos C, Zotou M: Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces the incidence of vomiting after hysterectomy. *Anesth Analg* **1993**; 76:1012-1014.

170. Agarwal A, Pathak A, Gaur A: Acupressure wristbands do not prevent postoperative nausea and vomiting after urological endoscopic surgery. *Can J Anaesth* **2000**; 47:319-324.

171. Zarate E, Mingus M, White PF, et al: The use of transcutaneous acupoint electrical stimulation for preventing nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Anesth Analg* **2001**; 92:629-635.

172. Alkaissi A, Evertsson K, Johnsson VA, et al: P6 acupressure may relieve nausea and vomiting after gynecological surgery: An effectiveness study in 410 women. *Can J Anaesth* **2002**; 49:1034-1039.

173. Habib AS, Itchon-Ramos N, Phillips-Bute BG, Gan TJ: Transcutaneous acupoint electrical stimulation with the ReliefBand for the prevention of nausea and vomiting during and after cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg* **2006**; 102:581-584.

174. Lee AP. Microfluidic cellular and molecular detection for Labon-a-Chip applications. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2009;**2009**:4147–9.

175. Frey UH, Funk M, Lȯhlein C, Peters J. Effect of P6 acustimulation on post-operative nausea and vomiting in patients undergoing a laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand **2009**;53:1341–7.

176. Frey UH, Scharmann P, Lȯhlein C, Peters J. P6 acustimulation effectively decreases postoperative nausea and vomiting in high-risk patients. Br J Anaesth **2009**;102:620–5.

177. Rose JB, Watcha MF: Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth* **1999**; 83:104-117.

178. Kovac AL: Management of postoperative nausea and vomiting in children. *Paediatr Drugs* **2007**; 9:47-69.

179. Sossai R, Johr M, Kistler W, et al: Postoperative vomiting in children: A persisting unsolved problem. *Eur J Pediatr Surg* **1993**; 3:206-208.

180. Rusch D, Happe W, Wulf H: [Postoperative nausea and vomiting following strabismus surgery in children: Inhalation anesthesia with sevoflurane-nitrous oxide in comparison with intravenous anesthesia with propofol-remifentanil]. *Anaesthesist* **1999**; 48:80-88.

181. Fortier J, Chung F, Su J: Unanticipated admission after ambulatory surgery—a prospective study. *Can J Anaesth* **1998**; 45:612-619.

182. Chung F, Mezei G: Factors contributing to a prolonged stay after ambulatory surgery. *Anesth Analg* **1999**; 89:1352-1359.

183. Wu CL, Berenholtz SM, Pronovost PJ, Fleisher LA: Systematic review and analysis of postdischarge symptoms after outpatient surgery. *Anesthesiology* **2002**; 96:994-1003.

184. Carroll NV, Miederhoff P, Cox FM, Hirsch JD: Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centers. *Anesth Analg* **1995**; 80:903-909.

185. Gupta A, Wu CL, Elkassabany N, et al: Does the routine prophylactic use of antiemetics affect the incidence of postdischarge nausea and vomiting following ambulatory surgery? A systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* **2003**; 99:488-495.

186. Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramer MR: Treatment of established postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* **2001**; 1:2.

187. Chia YY, Lo Y, Liu K, Tan PH, Chung NC, Ko NH. The effect of promethazine on postoperative pain: a comparison of preoperative, postoperative, and placebo administration in patients following total abdominal hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand **2004**;48:625–30.

188. Habib AS, Reuveni J, Taguchi A, White WD, Gan TJ. A comparison of ondansetron with promethazine for treating postoperative nausea and vomiting in patients who received prophylaxis with ondansetron: a retrospective database analysis. Anesth Analg **2007**;104:548–51.

189. Macario A, Claybon L, Pergolizzi JV: Anesthesiologists' practice patterns for treatment of postoperative nausea and vomiting in the ambulatory Post Anesthesia Care Unit. *BMC Anesthesiol* **2006**; 6:6.

190. Kovac AL, O'Connor TA, Pearman MH, et al: Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Anesth* **1999**; 11:453-459.

191. Candiotti KA, Nhuch F, Kamat A, et al: Granisetron versus ondansetron treatment for breakthrough postoperative nausea and vomiting after prophylactic ondansetron failure: A pilot study. *Anesth Analg* **2007**; 104:1370-1373.

192. Habib AS, Gan TJ: The effectiveness of rescue antiemetics after failure of prophylaxis with ondansetron or droperidol: A preliminary report. *J Clin Anesth* **2005**; 17:62-65.

193. Rusch D, Arndt C, Martin H, Kranke P: The addition of dexamethasone to dolasetron or haloperidol for treatment of established postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* **2007**; 62:810-817.

194. Choi DH, Ko JS, Ahn HJ, Kim JA: A Korean predictive model for postoperative nausea and vomiting. *J Korean Med Sci* **2005**; 20:811-815.

195. Tornetta FJ: Double-blind evaluation of haloperidol for antiemetic activity. *Anesth Analg* **1972**; 51:964-967.

196. Alon E, Samboni P, Hossli G: Postoperative antiemetic prophylaxis with haloperidol and metoclopramide in different dosages. *Schweiz Med Wochenschr* **1987**; 17:460.

197. Kranke P, Eberhart LH, Apfel CC, et al: [Tropisetron for prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review]. *Anaesthesist* **2002**; 51:805-814.

198. Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment (Rüsch D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, Kranke P. Dtsch Arztebl Int **2010**; 107(42): 733–41).

199. Franck M, Radtke FM, Baumeyer A, Kranke P, Wernecke KD, Spies CD. [Adherence to treatment guidelines for postoperative nausea and vomiting. How well does knowledge transfer result in improved clinical care?]. Anaesthesist **2010**;59:524–8.

200. Klotz C, Philippi-Hohne C. [Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in pediatric anesthesia: recommendations and implementation in clinical routine]. Anaesthesist **2010**;59:477–8.

201. Kooij FO, Klok T, Hollmann MW, Kal JE. Automated reminders increase adherence to guidelines for administration of prophylaxis for postoperative nausea and vomiting. Eur J Anaesthesiol **2010**;27:187–91.

202. Kooij FO, Klok T, Hollmann MW, Kal JE. Decision support increases guideline adherence for prescribing postoperative nausea and vomiting prophylaxis. Anesth Analg **2008**;106:893–8.

203. Frenzel JC, Kee SS, Ensor JE, Riedel BJ, Ruiz JR. Ongoing provision of individual clinician performance data improves practice behavior. Anesth Analg **2010**;111:515–9.

204. Sigaut S, Merckx P, Peuch C, Necib S, Pingeon F, Mantz J. Does an educational strategy based on systematic preoperative assessment of simplified Apfel's score decrease postoperative nausea and vomiting? Ann Fr Anesth Reanim **2010**;29:765–9.

205. Kumar A, Brampton W, Watson S, Reid VL, Neilly D. Postoperative nausea and vomiting: simple risk scoring does work. Eur J Anaesthesiol **2012**;29:57–9; author reply 59–60.

206. Franck M, Radtke FM, Apfel CC, Kuhly R, Baumeyer A, Brandt C, Wernecke KD, Spies CD. Documentation of postoperative nausea and vomiting in routine clinical practice. J Int Med Res **2010**;38:1034–41.

207. Watcha MF, Smith I. Cost-effectiveness analysis of antiemetic therapy for ambulatory surgery. J Clin Anesth **1994**;6:370–7.

208. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Habib AS, Hooper VD, Kovac AL, Kranke P, Myles P, Philip BK, Samsa G, Sessler DI, Temo J, Tramèr MR, Vander Kolk C, Watcha M; Society for Ambulatory Anesthesia. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg **2007**;105:1615–28.

209. Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. Cochrane Database Syst Rev **2006**;19:CD004125.

210. Kranke P, Eberhart LH. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. Eur J Anaesthesiol **2011**;28:758–65.

211. Tong J. Gan, Pierre Diemunsch, Ashraf S. Habib et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. Anesth Analg **2014**;118:85–113.

212. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Anesthesiology **2012**;116:248–73.

213. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. Anesthesiology **1997**;87:1277–89.

214. Ryu J, So YM, Hwang J, Do SH. Ramosetron versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc **2010**;24:812–7.

215. Lee Y, Wang PK, Lai HY, Yang YL, Chu CC, Wang JJ. Haloperidol is as effective as ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting. Can J Anaesth **2007**;54:349–54.

216. Rosow CE, Haspel KL, Smith SE, Grecu L, Bittner EA. Haloperidol versus ondansetron for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg **2008**;106:1407–9.

217. Park SK, Cho EJ. A randomized, double-blind trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopic surgery. J Int Med Res **2011**;39:399–407.

218. U.S. Department of Health and Human Services. Ondansetron (Zofran) IV: Drug Safety Communication-QT prolongation **2012** [June 18, 2012]. Available at: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm237341.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=dolasetron&utm_content=2.

219. Rincón DA, Valero JF. [Supplemental oxygen for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized clinical trials]. Rev Esp Anestesiol Reanim **2008**;55:101–9.

220. Hagemann E, Halvorsen A, Holgersen O, Tveit T, Raeder JC. Intramuscular ephedrine reduces emesis during the first three hours after abdominal hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand **2000**;44:107–11.

221. Bhattacharjee DP, Dawn S, Nayak S, Roy PR, Acharya A, Dey R. A comparative study between palonosetron and granisetron to prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. J Anaesthesiol Clin Pharmacol **2010**;26:480–3.

222. Contreras-Domínguez V, Carbonell-Bellolio P. Prophylactic antiemetic therapy for acute abdominal surgery. A comparative study of droperidol, metoclopramide, tropisetron, granisetron and dexamethasone. Rev Bras Anestesiol **2008**;58:35–44.

223. Ekinci O, Malat I, Işıtmangil G, Aydın N. A randomized comparison of droperidol, metoclopramide, tropisetron, and ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. Gynecol Obstet Invest **2011**;71:59–65.

224. Choi YS, Shim JK, Yoon do H, Jeon DH, Lee JY, Kwak YL. Effect of ramosetron on patient-controlled analgesia related nausea and vomiting after spine surgery in highly susceptible patients: comparison with ondansetron. Spine (Phila Pa 1976) **2008**;33:E602–6.

225. Graczyk SG, McKenzie R, Kallar S, Hickok CB, Melson T, Morrill B, Hahne WF, Brown RA. Intravenous dolasetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after outpatient laparoscopic gynecologic surgery. Anesth Analg **1997**;84:325–30.

226. Sun R, Klein KW, White PF. The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery. Anesth Analg **1997**;84:331–6.

227. Kovac AL, Eberhart L, Kotarski J, Clerici G, Apfel C; Palonosetron 04-07 Study Group. A randomized, doubleblind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. Anesth Analg **2008**;107:439–44.

228. Candiotti KA, Kovac AL, Melson TI, Clerici G, Joo Gan T; Palonosetron 04-06 Study Group. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo for preventing postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg **2008**;107:445–51.

229. U.S. Food and Drug Administration. Ondansetron (Zofran) 32 mg, Single Intravenous (IV) Dose: Updated Safety Communication–Product Removal due to Potential For Serious Cardiac Risks **2012** [12/14/2012]. Available at: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm271913.htm. Accessed November 18, 2013.

230. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total i.v. anaesthesia with propofol. Br J Anaesth **1997**;78:256–9.

231. De Oliveira GS Jr, Ahmad S, Fitzgerald PC, Marcus RJ, Altman CS, Panjwani AS, McCarthy RJ. Dose ranging study on the effect of preoperative dexamethasone on postoperative quality of recovery and opioid consumption after ambulatory gynaecological surgery. Br J Anaesth **2011**;107:362–71.

232. De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology **2011**;115:575–88.

233. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth **2013**;110:191–200.

234. Percival VG, Riddell J, Corcoran TB. Single dose dexamethasone for postoperative nausea and vomiting–a matched case-control study of postoperative infection risk. Anaesth Intensive Care **2010**;38:661–6.

235. Ali Khan S, McDonagh DL, Gan TJ. Wound complications with dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: a moot point? Anesth Analg **2013**;116:966–8.

236. Eberhart LH, Graf J, Morin AM, Stief T, Kalder M, Lattermann R, Schricker T. Randomised controlled trial of the effect of oral premedication with dexamethasone on hyperglycaemic response to abdominal hysterectomy. Eur J Anaesthesiol **2011**;28:195–201.

237. Nazar CE, Lacassie HJ, López RA, Muñoz HR. Dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: effect on glycaemia in obese patients with impaired glucose tolerance. Eur J Anaesthesiol **2009**;26:318–21.

238. Hans P, Vanthuyne A, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Blood glucose concentration profile after 10 mg dexamethasone in non-diabetic and type 2 diabetic patients undergoing abdominal surgery. Br J Anaesth **2006**;97:164–70.

239. Miyagawa Y, Ejiri M, Kuzuya T, Osada T, Ishiguro N, Yamada K. Methylprednisolone reduces postoperative nausea in total knee and hip arthroplasty. J Clin Pharm Ther **2010**;35:679–84.

240. Weren M, Demeere JL. Methylprednisolone vs. dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Acta Anaesthesiol Belg **2008**;59:1–5.

241. Soppitt AJ, Glass PS, Howell S, Weatherwax K, Gan TJ. The use of propofol for its antiemetic effect: a survey of clinical practice in the United States. J Clin Anesth **2000**;12:265–9.

242. Erdem AF, Yoruk O, Alici HA, Cesur M, Atalay C, Altas E, Kursad H, Yuksek MS. Subhypnotic propofol infusion plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone for the prevention of vomiting in children after tonsillectomy. Paediatr Anaesth **2008**;18:878–83.

243. Erdem AF, Yoruk O, Silbir F, Alici HA, Cesur M, Dogan N, Aktan B, Sutbeyaz Y. Tropisetron plus subhypnotic propofol infusion is more effective than tropisetron alone for the prevention of vomiting in children after tonsillectomy. Anaesth Intensive Care **2009**;37:54–9.

244. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, Fortney J, Jhaveri R, Perno R. Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. Anesthesiology **1997**;87:1075–81.

245. Unlugenc H, Guler T, Gunes Y, Isik G. Comparative study of the antiemetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. Eur J Anaesthesiol **2004**;21:60–5.

246. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology **2012**;116:1312–22.

247. Chen CC, Lin CS, Ko YP, Hung YC, Lao HC, Hsu YW. Premedication with mirtazapine reduces preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg **2008**;106:109–13.

248. Khademi S, Ghaffarpasand F, Heiran HR, Asefi A. Effects of preoperative gabapentin on postoperative nausea and vomiting after open cholecystectomy: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. Med Princ Pract **2010**;19:57–60.

249. Koç S, Memis D, Sut N. The preoperative use of gabapentin, dexamethasone, and their combination in varicocele surgery: a randomized controlled trial. Anesth Analg **2007**;105:1137–42.

250. Lee Y, Wang JJ, Yang YL, Chen A, Lai HY. Midazolam vs ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting: a randomised controlled trial. Anaesthesia **2007**;62:18–22.

251. Tarhan O, Canbay O, Celebi N, Uzun S, Sahin A, Coşkun F, Aypar U. Subhypnotic doses of midazolam prevent nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. Minerva Anestesiol **2007**;73:629–33.

252. Shahriari A, Khooshideh M, Heidari MH. Prevention of nausea and vomiting in caesarean section under spinal anaesthesia with midazolam or metoclopramide? J Pak Med Assoc **2009**;59:756–9.

253. FDA Requires Boxed Warning for Promethazine Hydrochloride Injection **2009**. Available at: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm182498.htm. Accessed May 18, 2013.

254. Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramèr MR. Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systemic review. BMC Anesthesiol **2001**;1:2 Available at: http://www.biomedcentral.com/1471-2253/1/2. Accessed May 18, 2013.

255. Magner JJ, McCaul C, Carton E, Gardiner J, Buggy D. Effect of intraoperative intravenous crystalloid infusion on postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy: comparison of 30 and 10 ml kg(-1). Br J Anaesth **2004**;93:381–5.

256. Haentjens LL, Ghoundiwal D, Touhiri K, Renard M, Engelman E, Anaf V, Simon P, Barvais L, Ickx BE. Does infusion of colloid influence the occurrence of postoperative nausea and vomiting after elective surgery in women? Anesth Analg **2009**;108:1788–93.

257. Chaudhary S, Sethi AK, Motiani P, Adatia C. Pre-operative intravenous fluid therapy with crystalloids or colloids on post-operative nausea & vomiting. Indian J Med Res **2008**;127:577–81.

258. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, Fortney J, Jhaveri R, Perno R. Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. Anesthesiology **1997**;87:1075–81.

259. Pellegrini J, DeLoge J, Bennett J, Kelly J. Comparison of inhalation of isopropyl alcohol vs promethazine in the treatment of postoperative nausea and vomiting (PONV) in patients identified as at high risk for developing PONV. AANA J **2009**;77:293–9.

260. Madson AT, Silverman MJ. The effect of music therapy on relaxation, anxiety, pain perception, and nausea in adult solid organ transplant patients. J Music Ther **2010**;47:220–32.

261. Teran L, Hawkins JK. The effectiveness of inhalation isopropyl alcohol vs. granisetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. AANA J **2007**;75:417–22.

262. Raeder J, Dahl V, Bjoernestad E, Edlund G, Modin S, Naucler E, Bergheim R, Kilhamn J. Does esomeprazole prevent postoperative nausea and vomiting? Acta Anaesthesiol Scand **2007**;51:217–25.

263. Czarnetzki C, Schiffer E, Lysakowski C, Haller G, Bertrand D, Tramèr MR. Transcutaneous nicotine does not prevent postoperative nausea and vomiting: a randomized controlled trial. Br J Clin Pharmacol **2011**;71:383–90.

264. Montgomery GH, Bovbjerg DH, Schnur JB, David D, Goldfarb A, Weltz CR, Schechter C, Graff-Zivin J, Tatrow K, Price DD, Silverstein JH. A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients. J Natl Cancer Inst **2007**;99:1304–12.

265. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. BMJ **2001**;323:16–21.