

Zastosowanie premedykacji anestezyjologicznej w medycynie paliatywnej

Application of anesthetic premedication in palliative medicine

Paulina Prusator-Żędzian¹, Marta Jasiewicz², Urszula Kościuczuk¹, Juliusz Kosel¹, Przemysław Jasiewicz², Karolina Niedźwiecka³, Julia Kondracka⁴, Piotr Jakubów^{1,5}

¹Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

²Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii z Pododdziałem Kardioanestezjologii, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza, Bydgoszcz, Polska

³Zakład Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

⁴Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

⁵Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Streszczenie

W pracy przedstawiono możliwości premedykacji do zabiegów i procedur w medycynie paliatywnej. Autorzy przeanalizowali, czy zaleca się premedykację u pacjentów leczonych paliatywnie z powodu choroby nowotworowej oraz jakie leki wykorzystywane są wspólnie do premedykacji.

Dokonano systematycznego przeglądu piśmiennictwa opublikowanego do 2021 r. dostępnego w bazach danych literatury polsko- i anglojęzycznej, w tym PubMed, Medline, Cochrane. Wybrano słowa kluczowe: premedykacja, zabiegi w medycynie paliatywnej, profilaktyka okołoperacyjna, standardy okołoperacyjne. Wyłoniono 116 prac.

W badaniach przeglądowych dotyczących zaleceń premedykacji w medycynie paliatywnej nie znaleziono wytycznych. Wyodrębniono pięć grup leków powszechnie stosowanych w premedykacji. Są to leki przeciwlękowe, zmniejszające odczucie bólu, leki stosowane w celu profilaktyki zaburzeń czynnościowych ze strony przewodu pokarmowego, stabilizujące układ krążenia oraz przeciwbakteryjne.

Premedykacja pacjentów do krótkich zabiegów planowych w trybie jednego dnia nie jest powszechnie stosowana i zalecana. U pacjentów, u których wykonywane są zabiegi operacyjne wymagające pobytu w szpitalu stosuje się leki z różnych grup terapeutycznych. W większości analizowanych prac zalecanymi lekami są benzodiazepiny, w tym midazolam, oraz gabapentynoidy i leki przeciwbólowe.

Rezygnacja z premedykacji przed bolesnymi procedurami oraz zabiegami operacyjnymi w grupie pacjentów leczonych paliatywnie nie jest zalecana. Korzyści z zastosowania premedykacji w postaci działania anksjolitycznego i analgetycznego przewyższają potencjalne działania uboczne.

Słowa kluczowe: premedykacja, gabapentynoidy, benzodiazepiny, standardy okołoperacyjne.

Abstract

The paper presents the possibilities of using pharmacotherapy premedication for treatments and procedures in palliative medicine. To describe and explain the problem; the question was asked whether premedication is used and recommended in patients in palliative medicine and what medications, if any, are currently used.

A systematic review of the available literature until 2021 from the databases of Polish- and English-language literature, including Pub-med, Medline, and Cochrane, was carried out searching for the keywords: premedication, palliative medicine treatments, perioperative standards. We found 116 works, which were selected in several stages of the review.

No guidelines were found in review studies regarding premedication recommendations in palliative medicine. There are 5 groups of clinical cases in which pharmacotherapy is used as premedication before procedures. These include anti-anxiety medications, pain relievers, gastrointestinal prophylaxis drugs, cardiovascular stabilizer drugs, and antibacterial drugs. Premedication of low-risk patients to elective 1-day procedures is not routinely recommended. In patients in the field of palliative medicine, pharmacotherapy is used before anaesthesia and before the painful procedures from various chemical groups. In most studies, benzodiazepines, including midazolam,

as well as gabapentinoids and painkillers, are recommended drugs. A wide range of other medications is used for the premedication of patients in palliative medicine. Giving up premedication before painful procedures and surgery in the group of palliative medicine patients is not recommended. The benefits of premedication in the form of anxiolytic and analgesic effects outweigh the potential side effects of premedication drugs.

Key words: premedication, gabapentinoids, benzodiazepines, perioperative palliative standards.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr Jakubów, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Białystok, Polska,
e-mail: jakubowpiotr@wp.pl

WSTĘP

Pojęcie premedykacji, definiowanej jako farmakologiczne przygotowanie pacjenta do zabiegów i innych procedur medycznych, pojawiło się wraz z pierwszymi publikacjami dotyczącymi znieczulenia. W 1864 r. Johann Nepomuk von Nussbaum w Niemczech i Claude Bernard we Francji stwierdzili, że podskórne podanie morfiny przed indukcją znieczulenia ogólnego poprawia jego jakość i wydłuża czas trwania narkozy [1]. Zasadność stosowania premedykacji była w ostatnich latach często przedmiotem dyskusji. Obecnie za jej główny cel przyjmuje się działanie przeciwłękowe poprawiające jakość przeprowadzanych procedur medycznych. Inne argumenty przemawiające za premedykacją postulowane przez klinicystów to zmniejszenie bólu pooperacyjnego, skuteczne zapobieganie pooperacyjnym nudnościom i wymiotom, redukcja dreszczy w okresie pooperacyjnym, zmniejszenie świądu po zabiegu, zahamowanie wydzielania soku żołądkowego, zapobieganie reakcjom anafilaktycznym i odruchom w odpowiedzi na bodźce powstające podczas wykonywanej procedury, zmniejszenie zapotrzebowania na środki anestetyczne [2].

Preferowanym sposobem podawania premedykacji jest droga doustna, jednak stosuje się również wprowadzenie dożylnie lub donosowo. Istotne w premedykacji i przygotowaniu do zabiegów są ochrona przewodu pokarmowego podczas radioterapii oraz profilaktyka antybiotykowa redukująca zakażenia okołozabiegowe.

MATERIAŁ I METODY

Zespół badaczy dokonał systematycznego przeglądu literatury opublikowanej do 2021 r. i niezależnie kwalifikował poszczególne pozycje. Korzystano z zasobów baz danych PubMed, Medline, Cochrane. Poszukiwano opracowań dotyczących premedykacji okołoperacyjnej u pacjentów paliatywnych, posilując się słowami kluczowymi: premedyka-

cja, zabiegi w medycynie paliatywnej, profilaktyka okołoperacyjna, standardy okołoperacyjne. Prace analizowano pod względem rodzaju premedykacji zalecanej w medycynie paliatywnej.

Kwerendę przeprowadzono pod kątem recenzowanych artykułów pełnotekstowych, w tym artykułów z badaniami randomizowanymi i klinicznymi, oraz przeglądów literatury, w tym przeglądów systematycznych. Wykluczono abstrakty, prace konferencyjne, nierecenzowane, kazuistyczne, niepublikowane w bazach literaturowych. Nie oceniano krótkich komunikatów, doniesień zjazdowych, artykułów popularnonaukowych.

CELE PRZEGLĄDU LITERATURY

Prezentowanie współczesnych zaleceń odnośnie do stosowania premedykacji okołoperacyjnej w medycynie paliatywnej. Opisanie celów i zasadności jej stosowania w określonych grupach pacjentów. Scharakteryzowanie leków zalecanych i stosowanych w premedykacji okołoperacyjnej oraz skuteczność ich działania. Określenie sytuacji klinicznych i grup pacjentów, w przypadku gdy premedykacja nie jest zalecana lub jej zastosowanie może nie przynieść oczekiwanych korzyści.

WYNIKI

W kilku etapach przeglądu wyodrębniono 116 prac, z których wynika, że do premedykacji stosuje się leki uspokajające i środki nasenne: hydroksyzynę, benzodiazepiny (diazepam, midazolam, flunitrazepam, lorazepam), barbiturany (fenobarbital, pentobarbital), neuroleptyki (droperidol, prometazynę), leki przeciwbólowe (np. opioidy), cholinolityki (atropinę, skopolaminę). Ponadto podaje się leki przeciwwymiotne oraz antybiotyki.

Na podstawie literatury medycznej określono główne przyczyny, dla których stosowana jest premedykacja w medycynie paliatywnej.

Zmniejszenia lęku przed procedurą zabiegową u pacjentów paliatywnych

Efektym ubocznym procedur medycznych jest odczuwanie przez pacjentów lęku, co powoduje dyskomfort i wpływa na przebieg postępowania. Prawidłowo przeprowadzona wizyta przed wykonaniem zabiegu i przygotowanie pacjenta przez premedykację poprawia bezpieczeństwo oraz jakość przeprowadzanych zabiegów [3]. W celu poprawy jakości leczenia zabiegowego, w tym znieczulenia, zaleca się stosowanie protokołów kompleksowej opieki okołoperacyjnej (*enhanced recovery after surgery* – ERAS), szczególnie w zakresie operacji jelitowych u pacjentów onkologicznych. Udowodniono, że korzystanie z protokołów ERAS redukuje stres wywołany urazem (operacją), zmniejsza liczbę powikłań okołoperacyjnych, skraca czas pobytu na oddziale chirurgii, poprawia jakość świadczonej opieki i obniża koszty opieki zdrowotnej. Mogłoby się wydawać, że w medycynie paliatywnej zastosowanie protokołu ERAS, którego celem głównym jest przyspieszenie powrotu pacjenta do aktywności po procedurze chirurgicznej, jest bezzasadne ze względu na specyfikę pacjentów i ich bardzo zaawansowany proces chorobowy. Elementy opieki okołozabiegowej z protokołu ERAS można jednak wykorzystać również u pacjentów paliatywnych. Zakłada się wówczas przewagę działań nefarmakologicznych, tj. rozmowy z pacjentem, dokładne wyjaśnianie przebiegu procedur, jakim będzie chory poddany, tłumaczenie, jakie mogą być ewentualne powikłania oraz odpowiadanie w sposób zrozumiały na nurtujące pacjenta pytania. Dodatkowo w zmniejszeniu lęku pomocne może okazać się unikanie głodzenia oraz podanie napoju wysokowęglowodanowego na 2 godziny przed zabiegiem. Tylko w wyjątkowych przypadkach zaleca się krótko działające leki anksjolityczne [4], których skuteczność jest jednak kontrowersyjna [5]. W przypadku premedykacji farmakologicznej preferuje się doustną formę podania [6]. Wśród stosowanych substancji są między innymi benzodiazepiny, w tym midazolam, ale również hydroksyzyna oraz gabapentynoidy.

Midazolam jest powszechnie stosowanym przed zabiegiem operacyjnym lekiem anksjolitycznym [7], jak również uspokajającym oraz amnestycznym, w znacznie mniejszym stopniu przeciwdrgawkowym i zwiotczającym mięśnie. Dowiedziono, iż w przypadku krótkich zabiegów operacyjnych eliminacja midazolamu podawanego drogą doustną może prowadzić do wystąpienia objawów niepożądanych w okresie pooperacyjnym, co ma szczególne znaczenie w przypadku procedur wykonywanych w warunkach ambulatoryjnych [7]. Istnieją badania potwierdzające, że premedykacja midazolamem zapewnia mniejsze odczuwanie lęku oraz amnezję

okołoperacyjną [8, 9]. Udowodniono również, że premedykacja ta u części pacjentów zaburzała funkcje psychomotoryczne [8]. Pomimo powszechności stosowania pochodnej benzodiazepiny, celem wywołania efektu anksjolitycznego i uspokajającego u pacjenta przed zabiegiem operacyjnym, wyniki istniejących badań niejednoznacznie określają zasadność jej podawania. W nielicznych pracach opisuje się brak zmniejszenia lęku mierzonego za pomocą subiektywnej oceny VASA (*visual analogue scale for anxiety*) lub STAI (*state trait anxiety inventory*), gdy podaje się doustnie midazolam w dawce 7,5 mg na 1 godzinę przed zabiegiem. Zauważono jednak, iż stabilizował on parametry hemodynamiczne w trakcie zabiegu, co oznaczałoby mniejszy wpływ lęku na aktywację układu autonomicznego u pacjentów. Opisano również zmniejszone zapotrzebowanie na środki anestetyczne [10, 11]. Zauważa się więc sprzeczność wniosków pod względem wpływu na subiektywne odczuwanie lęku przedoperacyjnego. Przedstawione badania ukazują jednoznacznie pozytywny wpływ na układ hemodynamiczny oraz zmniejszenie zapotrzebowania na środki stosowane w indukcji znieczulenia. Mimo potencjalnych korzyści ze stosowania midazolamu, istnieją ograniczenia w jego aplikowaniu. Dotyczy to przede wszystkim osób w podeszłym wieku, pacjentów z kacheksją nowotworową, u których efekt sedatywny, a tym samym depresyjny na układ krążenia i oddechowy, może być większy, dlatego wymagana jest szczególnie ostrożność przy stosowaniu tego preparatu.

Hydroksyzyna według danych rejestracyjnych produktu w premedykacji przed zabiegiem operacyjnym powinna być stosowana w dawce 50 mg w dwóch podaniach lub 100 mg w pojedynczej dawce doustnie. Istnieją doniesienia, iż substancja ta ma mniejsze działanie anksjolityczne aniżeli benzodiazepiny, przy stosunkowo łagodnych skutkach niepożądanych [12–14]. Należy pamiętać o działaniu przeciwiświądowym leku, który może zmniejszać natężenie tego objawu u pacjentów onkologicznych [15]. Nie zaleca się jej stosowania u osób w podeszłym wieku. Ze względu na potencjalne ryzyko wydłużenia odstępu QT i wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu serca pod postacią *torsade de pointes* Europejska Agencja Leków wprowadziła w 2015 r. ograniczenia w stosowaniu hydroksyzyny u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia arytmii, pacjentów z wydłużonym odstępem QT lub ze znanym czynnikiem ryzyka jego wydłużenia [16]. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania hydroksyzyny i leków takich jak β -agoniści, kwetiapina, halogenowe anestetyki wziewne i amiodaron. Czynnikiem ryzyka są także zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia). Interakcja hydroksyzyny z opioidami, benzodiazepinami i deksmedetomidyną może nasilać efekty działania

na ośrodkowy układ nerwowy (np. zwiększona sedacja lub depresja oddechowa) [17].

Gabapentynoidy – gabapentyna i pregabalina, mają szerokie zastosowanie w leczeniu bólu, zwłaszcza neuropatycznego. Efekt przeciwbólowy związany z zastosowaniem premedykacji lekiem z tej grupy został omówiony w oddzielnym podpunkcie. Wydaje się jednak, że nie jest to jedyna korzyść, jaką można uzyskać z takiej farmakoterapii. Wykazano, iż podaż 800–1200 mg gabapentyny bądź 150 mg pregabaliny na 2–3 godziny przed zabiegiem znacząco redukowało poziom stresu u pacjentów przed indukcją znieczulenia [18–22]. W przypadku stosowania mniejszej dawki – 600 mg, wyniki niestety nie były zadowalające [23]. W przytoczonych badaniach nie zaobserwowano istotnych skutków ubocznych związanych z zastosowaniem pojedynczej dawki leku przed zabiegiem. Istotne z punktu widzenia medycyny paliatywnej jest uzyskanie efektu anksjolitycznego i analgetycznego poprzez zastosowanie jednego farmaceutyku i zminimalizowanie tym samym ryzyka powikłań związanych ze stosowaniem dodatkowych leków.

Deksmedetomidyna jest nowym lekiem z grupy agonistów α -2 receptorów stosowanym w celu zmniejszenia lęku i pobudzenia oraz sedatywnym. To alternatywa dla pacjentów źle reagujących na midazolam. Z leków z tej grupy stosowana jest również klonidyna, która w premedykacji wykazuje działanie anksjolityczne i przeciwbólowe. Zaleca się dawkę 5 mcg/kg mc podawaną doustnie, należy jednak pamiętać, że jest to zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*). Wartą rozpatrzenia opcją jest deksmedetomidyna podawana donosowo w dawce 1–2 mcg/kg mc.

Donosowe podanie, zarówno deksmedetomidyny, jak i midazolamu czy ketaminy, jest szczególnie u dzieci opcją dla formy doustnej ze względu na bezpośrednią podaż do krwiobiegu/krażenia systemowego, zminimalizowanie ryzyka bolesnej iniekcji, degradacji w przewodzie pokarmowym oraz efektu pierwszego przejścia – biotransformacji w wątrobie przed dostaniem się do krążenia ogólnego.

Leki przeciwbólowe

Stosowanie typowych środków przeciwbólowych oraz koanalgetyków w okresie przedoperacyjnym ma na celu zmniejszenie natężenia bólu ostrego w okresie pooperacyjnym, a tym samym zmniejszenie ryzyka rozwoju bólu przewlekłego [24]. Z uwagi na złożoność procesu powstawania bólu oraz wiele składowych, które wpływają na jego rodzaj i analgezję zapobiegawczą należy dostosować środki indywidualnie do pacjenta oraz charakteru i rozległości zabiegu operacyjnego [25].

Morfina jest jednym z przykładów leków opioidowych o szerokim zastosowaniu w leczeniu bólu.

Istnieje wiele badań, potwierdzających zasadność jej stosowania w analgezji zapobiegawczej. Ocena skuteczności tej formy premedykacji opiera się głównie na odczuciach pacjenta usystematyzowanych zgodnie z wzrokową skalą oceny bólu VASA i numeryczną NRS (*numeric rating scale*) [26, 27] oraz zmniejszeniu zapotrzebowania na leki przeciwbólowe w okresie pooperacyjnym, w tym na opioidy [27–29]. Obiektywną formą badania wpływu analgezji zapobiegawczej morfiną jest analiza markerów biochemicznych mających związek z ostrym bólem pooperacyjnym, które również potwierdzają zmniejszenie nasilenia bólu pooperacyjnego w wyniku zastosowania premedykacji tego typu [30]. U pacjentów stosujących opioidy w okresie przedoperacyjnym w dawce równoważnej co najmniej 30 mg morfiny na dobę stosujemy wyższe dawki opioidów w porównaniu z pacjentami, u których silny opioid był zastosowany jedynie w premedykacji [31]. Z uwagi na wiele sposobów podawania morfiny należałoby dostosować terapię indywidualnie, mając na uwadze, iż forma podpoliczkowa wiąże się z mniejszą biodostępnością w porównaniu z innymi drogami podaży [32, 33] oraz z nieprzyjemnymi doznaniem smakowymi [32]. Wydaje się, że nie ma istotnej różnicy jeśli chodzi o wpływ drogi podania morfiny przed zabiegiem na efekt przeciwbólowy (doustna o powolnym uwalnianiu vs parenteralna) [34, 35]. Podczas stosowania morfiny w premedykacji należy pamiętać o działaniach niepożądanych, takich jak opóźnienie opróżniania żołądka i powrotu prawidłowej perystaltyki jelit w okresie pooperacyjnym [36, 37], nudności, wymioty, świąd, zatrzymanie moczu oraz depresja oddechowa [36]. Z tego powodu w licznych opracowaniach zaleca się okołoperacyjne stosowanie nalbufiny. Zgodnie z danymi rejestracyjnymi nalbufina jest wskazana do krótkotrwałego leczenia bólu o umiarkowanym lub dużym nasileniu do znieczulenia przed- i pooperacyjnego. U osób dorosłych najczęściej zalecaną dawką jest 0,1–0,3 mg/kg mc. Może być ona podawana dożylnie, domięśniowo lub podskórnie i w razie konieczności może być powtórzona po 3–6 godzinach po zabiegu. Nalbufina może być z powodzeniem stosowana u dzieci i młodzieży w dawce 0,1–0,2 mg/kg mc. Podanie domięśniowe, jak również podskórne może być bolesne i należy unikać u dzieci.

Fentanyl jest opioidem wykorzystywanym zarówno w premedykacji bezpośrednio przed operacją chirurgiczną, jak również w celu zmniejszenia bólu i lęku podczas bolesnych procedur zabiegowych. Przez anesteziologów rutynowo podawana jest dożylnie. Alternatywą są formy fentanylu podawanego przezśluzówkowo drogą podpoliczkową lub donosową w leczeniu bólu incydentalnego, np. związanego z bolesną procedurą u pacjentów paliatywnych [38, 39].

Gabapentynoidy wśród wielu wskazań do stosowania w praktyce klinicznej znalazły miejsce również w premedykacji. Zaliczanymi do tej grupy substancjami są gabapentyna i pregabalina. Gabapentyna podawana w dawce 1200 mg przed zabiegiem operacyjnym zmniejsza natężenie bólu odczuwane przez pacjenta [40, 41] oraz obniża zapotrzebowanie na opioidy w okresie pooperacyjnym. Gabapentyna stosowana z morfiną zmniejsza efekty uboczne związane z przyjmowaniem opioidów, tj. nudności, wymioty [41–44], oraz zmniejsza incydenty zatrzymania moczu [45]. Aplikowana w dawce 600 mg według danych eksperymentalnych nie styty nie wpływa na zmniejszenie zapotrzebowania na leki przeciwbólowe [44, 46]. U dzieci 10 mg/kg stosowane 2 godziny przed zabiegiem zmniejsza natężenie bólu, zużycie leków przeciwbólowych, nie powodując przy tym skutków ubocznych [47].

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa można wyodrębnić kilka sposobów dawkowania pregabaliny w premedykacji. Na uwagę zasługują szczególnie te, w odniesieniu do których udowodniono w badaniach pozytywne efekty terapeutyczne w okresie pooperacyjnym. Podanie 150 mg doustnie przed zabiegiem powoduje istotne zmniejszenie natężenia bólu pooperacyjnego, nie wywołując przy tym żadnych objawów niepożądanych [48]. W kolejnych badaniach dowiedziono, iż 300 mg substancji podanej rano w dniu operacji również wywiera istotny efekt przeciwbólowy [49, 50], zmniejszając zapotrzebowanie na leki opioidowe po operacji [50]. Dodatkowo uzyskuje się efekt przeciwwymiotny [49, 51], nie powodując przy tym skutków ubocznych [49, 50]. Istnieją przesłanki, iż stosowanie pregabaliny w dawce powyżej 150 mg może wiązać się z wystąpieniem zawrotów głowy w okresie pooperacyjnym [51]. Metaanaliza opublikowana w 2020 r. poddaje w wątpliwość skuteczność i zasadność stosowania pregabaliny jako środka przeciwbólowego w premedykacji, zwłaszcza do rozległych operacji powodujących silny ból i rekomenduje przeprowadzenie dokładniejszych badań, ponieważ nie można wykluczyć pozytywnego wpływu pregabaliny na powstawanie bólu pooperacyjnego na podstawie dostępnych do tej pory badań [52].

Na podstawie przeglądu literatury można wysnuć wniosek, że ketamina jako analgetyk stosowany w premedykacji jest popularniejszy na oddziałach pediatrycznych i to właśnie u najmłodszych pacjentów badano jej wpływ na ból pooperacyjny oraz efekt anksjolityczny, ułatwienie separacji rodziców od dziecka oraz skutki uboczne. Wydaje się, że łatwiej tolerowana przez dzieci jest forma doustna w dawce 10 mg/kg aniżeli nebulizacja w dawce 3 mg/kg, wykazuje silniejszy efekt anksjolityczny i analgetyczny [53]. Nie stwierdzono efektów ubocz-

nych związanych z podawaniem ketaminy w dawce do 10 mg/kg [54, 55].

Oksykodon w dawce 10–20 mg w formie doustnej nie wpływa na lepszą kontrolę bólu pooperacyjnego [56–58], na uwagę jednak zasługuje fakt, iż przy dawkowaniu do 15 mg stężenie leku w osoczu może być subterapeutyczne [56]. Po zastosowaniu 20 mg oksykodonu odnotowano wzrost odsetka nudności i wymiotów pooperacyjnych [58]. Z sukcesem zastosowano natomiast 20 mg oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu przed zabiegiem operacyjnym i ponownie po 12 godzinach. Uzyskano zmniejszenie nawet o 50% zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe [59, 60].

Paracetamol powszechnie stosowany jako lek przeciwbólowy może być użyty w premedykacji zarówno drogą dożylną, jak i doustną. Sugeruje się, że obie formy mają podobny efekt działania [61]. Wydaje się, że w drobnych zabiegach operacyjnych paracetamol może być równie skuteczny jak opioidy, co ważne – nie niosąc skutków ubocznych, jak np. nudności i wymioty [62–64]. Dodatkową korzyścią ze stosowania paracetamolu w okresie przedoperacyjnym wydaje się zmniejszenie bólu podczas iniekcji propofolu – leku anestetycznego, co mogłoby przyczynić się do polepszenia komfortu pacjenta przebywającego na bloku operacyjnym [65].

Profilaktyka farmakologiczna zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego

Zaburzenia czynnościowe w obrębie układu pokarmowego w okresie pooperacyjnym są zjawiskiem dość powszechnym, związanym zarówno z zabiegiem, zastosowanymi środkami farmakologicznymi w trakcie znieczulenia, jak i w trakcie opieki okołoperacyjnej.

Dane wskazują, że problem nudności i wymiotów przy braku wdrożenia właściwego postępowania zapobiegającego dotyczy większości chorych na nowotwory, w tym ponad 90% chorych otrzymujących wysoce emetogenne cytostatyki i ponad 80% pacjentów napromieniowanych na całe ciało [66, 67]. Ponadto pooperacyjne nudności i wymioty (PONV) są obok bólu pooperacyjnego najczęstszymi powikłaniami po zabiegach chirurgicznych. Szacuje się, że częstość ich występowania oscyluje między 25–80% u pacjentów z czynnikami ryzyka [68]. Do wstępnej oceny narażenia pacjenta na wystąpienie PONV używana jest skala Apfel, w której bierze się pod uwagę płeć żeńską, niepalenie tytoniu, PONV lub chorobę lokomocyjną w wywiadzie oraz opioidy stosowane w okresie pooperacyjnym [69]. Nasilone nudności i wymioty pooperacyjne prowadzą do znacznego dyskomfortu pacjenta, niebezpieczeństwa rozejścia się ran i zespoleń chirurgicznych,

odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych, ale także wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, opóźnienie żywienia pacjenta i jego uruchomienia. Nie należy również zapominać o wzroście ryzyka zachłyśnięcia, a co za tym idzie rozwoju zachyłstowego zapalenia płuc [4, 68, 69]. W profilaktyce i leczeniu PONV stosuje się między innymi następujące klasy leków: antycholinergiczne, antyhistaminowe, fenotiazyny, butyrofenony, benzonidy, antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃ [70]. Wydaje się, że zastosowanie leków o różnym mechanizmie działania jest skuteczniejsze w profilaktyce niż te same leki stosowane pojedynczo [71, 72]. Rozważając profilaktykę PONV, należałoby szczególnie wziąć pod uwagę grupę wysokiego ryzyka według skali Apfel oraz dodatkowe niekorzystne czynniki związane z zabiegiem chirurgicznym, rodzajem znieczulenia oraz dodatkowymi informacjami z wywiadu chorego [73].

Lekiem powszechnie stosowanym i cieszącym się dużym zainteresowaniem badaczy jest przedstawiciel grupy antagonistów receptora serotoninowego 5-HT₃ – ondansetron. Podawany jest najczęściej w dawce 4–8 mg w okresie okołoperacyjnym. Wydaje się, że największe korzyści z jego działania uzyskuje się przy stosowaniu tuż przed końcem zabiegu operacyjnego [74]. Istnieje wiele prac dowodzących znaczne zmniejszenie PONV, nawet o 26%, po zastosowaniu profilaktyki przedstawicielem tej klasy leków [75]. Nowymi lekami z tej grupy jest ramosetron, który według badań może być skuteczniejszy, powodując mniej zawrotów głowy w porównaniu z ondansetronem [76] oraz palonosetronem, który ma co najmniej taką samą skuteczność jak ondansetron [77, 78].

Zgodnie z protokołem ERAS w celu minimalizowania działań niepożądanych związanych z znieczuleniem oraz poprawy opieki pooperacyjnej kładzie się nacisk na adekwatną analgezję. Okołooperacyjnie zaleca się stosowanie analgezji niskoopioidowej ze skojarzeniem leków nieopioidowych, w tym wlewów lidokainy, NLPZ, paracetamolu, gabapentynoidów. Takie postępowanie nie dotyczy pacjentów, którzy z powodu występowania bólu nowotworowego przed zabiegiem wymagali wcześniejszego włączenia wysokich dawek leków opioidowych. Istotnym elementem jest niewydłużanie okresu głodzenia, brak rutynowego przygotowywania jelit do zabiegu, zapobieganie nudnościom i wymiotom pooperacyjnym, wczesne włączenie żywienia doustnego i uruchomienie pacjenta. Wszystkie te działania mają na celu odzyskanie równowagi w układzie pokarmowym, zmniejszenie ryzyka wrzodu stresowego, szybki powrót perystaltyki i zminimalizowanie ryzyka niedożywienia w okresie okołoperacyjnym, szczególnie u pacjentów onkologicznych [69]. Według protokołu ERAS na uwagę zasługuje deksametazon podawany

w dawce 8 mg dożylnie przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego [69]. Badanie IMPACTA potwierdza skuteczność stosowania sterydu – w dawce 4 mg w ciągu pierwszych 20 minut operacji [79]. Dodatkową korzyścią ze stosowania pojedynczej dawki sterydu oprócz efektu przeciwwymiotnego może być działanie przeciwbólowe przy braku doniesień o istotnych działaniach niepożądanych [80–82].

Metoklopramid będący antagonistą receptorów dopaminergicznych D₂ znalazł swoje zastosowanie w profilaktyce PONV w dawce 10 mg podawanej dożylnie w okresie okołoperacyjnym [69], zapewniając pożądaną efekt przeciwwymiotny [83]. Ostatnia aktualizacja wytycznych dotyczących opieki pooperacyjnej, która została opublikowana przez grupę ds. opieki pooperacyjnej Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologów, sugeruje jednak, że jest to zbyt mała dawka, aby mówić o jej skuteczności i chcąc osiągnąć pożądaną efekt terapeutyczny, należałoby ją zwiększyć do > 20 mg [74]. Badania wskazują, że ryzyko związane ze zwiększeniem dawki i wystąpieniem objawów pozapiramidowych wciąż wynosi < 1% [74].

Przedstawicielem grupy leków antycholinergicznych mogących przynieść korzyść w zapobieganiu PONV jest skopolamina stosowana wieczorem w przeddzień zabiegu lub kilka godzin przed zabiegiem podawana transdermalnie [74, 84]. Zmniejsza ilość skutków ubocznych, jak również jest przystępną formą dla pacjenta [84]. Posiada skuteczność antyemetyczną zbliżoną do 4 mg ondansetronu, jednak należy zwrócić uwagę na dość często występujące efekty uboczne, jakimi są suchość w ustach i zawroty głowy oraz nieco rzadziej zaburzenia widzenia [74, 85].

Stabilizacja układu krążenia

Istotnym czynnikiem mającym wpływ na labilność układu krążenia podczas procedur medycznych związanych z znieczuleniem jest pobudzenie nerwu błędnego i niekorzystne reakcje. Jednym z zagrożeń jest bradykardia i spadek rzutu serca oraz skurcz oskrzeli, nadmierne wydzielanie śliny, śluzu a także wzrost wydzielania żołądkowego. Atropina jest jednym z leków antycholinergicznych, który blokuje hamujące działanie przywspółczulne i przyspiesza czynność serca [86]. Podczas jej stosowania obserwuje się spadek ryzyka bradykardii oraz ślinitoku, ale jednocześnie – jak wskazują badania – częstsze wzrosty ciśnienia tętniczego krwi. Po podaniu dużych dawek u części pacjentów występują tachyarytmie, dlatego według niektórych publikacji rutynowe stosowanie atropiny w premedykacji jest kontrowersyjne [87, 88]. Zaleca się stosowanie domięśniowe lub podskórne około pół godziny przed zabiegiem lub dożylnie bezpośrednio przed zabiegiem [89].

Zabieg operacyjny wiąże się z ryzykiem wzrostu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen a tym samym z ryzykiem niedokrwienia. W celu zminimalizowania tego ryzyka u wybranych chorych stosowane są w premedykacji β -adrenolityki. Według wytycznych ESC z 2014 r. chorzy przyjmujący leki z tej grupy z powodu choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu serca, nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca nie powinni odstawić ich przed zabiegiem. Wykazane zostały korzyści z podawania β -adrenolityku chorym zakwalifikowanym do operacji wysokiego ryzyka. Grupą chorych, u których należy rozważyć zastosowanie premedykacji β -adrenolitykiem są osoby kierowane na zabiegi pośredniego ryzyka, u których współistnieją dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (co najmniej dwa, ASA II i więcej). Zalecane jest stosowanie preparatów selektywnych o długim okresie półtrwania. Optymalnie terapia powinna rozpocząć się miesiąc przed zabiegiem, najpóźniej tydzień przed, ze stopniowym zwiększaniem dawki tak, aby osiągnąć wartość akcji serca na optymalnym poziomie 60–70/min bez spadku skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 100 mmHg [90]. Badania wykazały przewagę atenololu i bisoprololu nad metoprololem przy stosowaniu w wyżej omawianych wskazaniach [91–93].

Przedstawicielem agonistów receptorów α -2-adrenergicznych wywierającym ośrodkowe działanie sympatykolytyczne a jednocześnie większą stabilizację hemodynamiczną pacjenta podczas zabiegu jest klonidyna. Zmniejsza ona reakcję stresową na bodźce chirurgiczne a jednocześnie pozwala na zmniejszenie dawek leków anestezjologicznych [94]. Umożliwia zminimalizowanie reakcji związanych z pobudzeniem układu współczulnego, poprzez ograniczenie wyrzutu katecholamin endogennych [90], co wiąże się ze spadkiem ryzyka niekontrolowanego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi i częstości pracy serca, a to pozwala na stabilizację hemodynamiczną podczas operacji [95–97]. Pomimo doniesień o korzyściach płynących z premedykacji klonidyną, nie jest ona zalecana do rutynowego stosowania w operacjach niekardiologicznych [90], ponadto zwraca się uwagę na ryzyko niedociśnienia i zatrzymania krążenia niezakończonego zgonem u pacjentów, u których stosowano taką formę farmakoterapii [98].

Inną substancją zaliczaną do tej grupy leków jest deksmedetomidyna (lek z grupy sedatywnych), która poprzez działanie sympatykolytyczne zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, między innymi poprzez zmniejszenie ryzyka tachykardii śródoperacyjnej oraz większą stabilizację ciśnienia tętniczego w czasie trwania zabiegu [99–101]. Istotnym zagrożeniem związanym ze stosowaniem tej substancji jest bradykardia i zatrzymanie krążenia, które w sposób ścisły zależne są od szybkości

infuzji [99]. Szczególnie korzystne wydaje się stosowanie premedykacji deksmedetomidyną podczas znieczulenia przy użyciu ketaminy – działanie sympatykolytyczne znosi pobudzający wpływ ketaminy na układ krążenia i redukuje epizody tachykardii i wzrostu ciśnienia tętniczego krwi [102].

Antybiotyki

Stosowanie profilaktyki antybiotykowej ma na celu zmniejszenie ryzyka zakażenia miejsca operowanego, głównie poprzez zmniejszenie ilości drobnoustrojów, głównie flory bakteryjnej pacjenta. O skuteczności terapii decyduje celowość jej stosowania, wybór odpowiedniego antybiotyku i dawki oraz czas i długość podawania leku. Antybiotyki profilaktycznie stosowane są przed zabiegami w czystym polu operacyjnym w przypadku wszczepienia protezy naczyniowej, zastawki serca, protezy stawowej, jeśli doszło do kontaktu z płynem mózgowo-rdzeniowym we wszystkich zabiegach w polu czystym-skażonym oraz w sytuacjach, w których ewentualne zakażenie związane z zabiegiem chirurgicznym byłoby śmiertelnym zagrożeniem dla pacjenta [103]. Do grupy zwiększonego ryzyka powinni być zaliczani pacjenci przewlekle hospitalizowani oraz onkologiczni [104]. W przypadku większości zabiegów, antybiotyk powinien działać na gronkowce metycylinowrażliwe, w przypadku zabiegów urologicznych – na bakterie Gram-ujemne, a w razie zabiegów z otwarciem przewodu pokarmowego – na bakterie Gram-ujemne i beztlenowce [103]. Najdokładniej zbadanym i jednocześnie najpowszechniej stosowanym antybiotykiem jest cefalosporyna I generacji – cefazolina. Wykazuje ona aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich, większości pozaszpitalnych bakterii Gram-ujemnych, nie wykazuje natomiast aktywności wobec bakterii beztlenowych. Dawkowanie i czas podawania antybiotyku powinien umożliwić otrzymanie stężenia substancji w polu operacyjnym, powyżej poziomu MIC przez cały okres trwania zabiegu. W przypadku najczęściej stosowanych cefalosporyn krótko działających, antybiotyk powinien być podany < 1 godziny przed nacięciem skóry (optymalnie 0–30 min); jeżeli podawana jest wankomycyna lub fluorochinolony, antybiotyk powinien być podany około 60–120 min przed zabiegiem, a w przypadku metronidazolu wlew powinien zostać zakończony około 1 godzinę przed pierwszym nacięciem skóry [103]. U pacjentów skolonizowanych MRSA przed zabiegiem kardiologicznym lub ortopedycznym – związanym z rekonstrukcją lub wymianą stawu biodrowego, korzyść może przynieść stosowanie 2% Mupirocyny donosowo, połączone z myciem ciała roztworem chlorheksydyny przed zabiegiem [105, 106]. W większości zabiegów, w których wy-

magana jest profilaktyka, wystarczająca jest jedna dawka antybiotyku, w niektórych sytuacjach profilaktyka może być wydłużona do 24 godzin.

Na uwagę zasługuje również profilaktyka antybiotykowa infekcyjnego zapalenia wsierdza u wybranej grupy pacjentów, mająca na celu zmniejszenie ryzyka bakteriemii, spowodowanej paciorkowcami pochodzącymi z jamy ustnej. Należy ją wdrożyć jedynie przy zabiegach wymagających manipulacji w obrębie dziąseł lub okolicy okołowierzchołkowej zęba lub naruszenia ciągłości śluzówki jamy ustnej, u pacjentów ze sztuczną zastawką, w tym wszczepioną przezskórnie lub u których do naprawy zastawki użyto sztucznego materiału, ale również po przebyciu epizodzie infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW), z wrodzoną siniczą wadą serca, po operacji naprawczej wrodzonej wady serca z zastosowaniem sztucznego materiału, zarówno metodą chirurgiczną, jak i z użyciem technik przezskórnych, do 6 miesięcy po zabiegu lub przez całe życie, jeśli pozostał rezydualny przeciek lub niedomykalność zastawki. Zaleca się stosowanie 30–60 min przed zabiegiem dożylnym lub doustnym pojedynczej dawki amoksyliny lub ampicyliny w dawce 2 g u dorosłych i 50 mg/kg mc u dzieci. W przypadku alergii na wyżej wymienione antybiotyki powinna być zastosowana klindamycyna w dawce 600 mg u dorosłych i 20 mg/kg mc u dzieci. Alternatywnie dopuszcza się stosowanie cefaleksyny 2 g dożylnie u dorosłych lub

50 mg/kg u dzieci, cefazoliny lub ceftriaksonu 1 g dożylnie u dorosłych lub 50 mg/kg u dzieci [107].

PODSUMOWANIE I DYSKUSJA

Kluczowym elementem postępowania okołoopeacyjnego są wizyty i konsultacje lekarskie. Zgodnie z przyjętym postępowaniem podczas wizyty anesteziologicznej może być zalecona premedykacja farmakologiczna poprzedzająca znieczulenie zarówno ogólne, jak i regionalne. Premedykacja farmakologiczna przez wiele lat była ważnym elementem przygotowawczym, którego istotą i celem było działanie przeciwlękowe, uspokajające i ułatwiające przeprowadzenie znieczulenia. Współczesne postępowanie premedykacyjne ze względu na zmianę trybu i technik zabiegów operacyjnych oraz rodzaju znieczuleń uległo modyfikacji i w wielu sytuacjach wręcz unika się stosowania środków farmakologicznych przed operacją, poprzestając jedynie na rozmowie z pacjentem.

W wielu badaniach podkreśla się istotną rolę wizyty przedoperacyjnej, polegającej na zniesieniu lęku pacjentów i obaw przed operacją przez rozmowę anesteziologa z pacjentem. Rozmowa z pacjentem przed operacją jest możliwością poznania stanu klinicznego, a na pacjenta działa psychologicznie, uspakajając go i zwiększając zaufanie do zespołu

Tabela 1. Główne miejsca działania leków stosowanych w premedykacji

Cele premedykacji w zależności od miejsca działania			
OUN	Przewód pokarmowy	Układ krążenia	Zapobieganie zakażeniom
zniesienie lęku, niepokoju, wprowadzenie pacjenta w dobry nastrój	zahamowanie niekorzystnych odruchów wydzielania śliny i pobudzenie nerwu błędnego mogących powodować niekorzystne reakcje podczas zabiegu	stabilizacja układu krążenia	profilaktyka zakażeń miejsca operowanego
wywołanie u pacjenta stanu głębokiego uspokojenia bez zniesienia odruchów obronnych i zdolności do współpracy	zahamowanie wymiotów i zmniejszenie ryzyka regurgitacji	zapobieganie wysokiemu ciśnieniu krwi	profilaktyka infekcyjnego zapalenia wsierdza
wywołanie niepamięci	zmniejszenie wydzielania soków żołądkowych	zapobieganie szybkiej czynności serca	
umożliwienie zastosowania mniejszych dawek leków znieczulających	działanie ochronne na śluzówkę przewodu pokarmowego	zabezpieczenie przepływu przez naczynia wieńcowe	
ułatwienie wprowadzenia do znieczulenia	pobudzenie/zahamowanie perystaltyki przewodu pokarmowego	działanie przeciwzakrzepowe	
zniesienie bólu			
zmniejszenie bólu, nudności i wymiotów po operacji			
zapobieżenie lub zmniejszenie występowania działań niepożądanych leków stosowanych do znieczulenia			

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

przeprowadzającego znieczulenie oraz zapewniając poczucie bezpieczeństwa.

Należy pamiętać, że farmakologiczna premedykacja ma efekt addycyjny i synergistyczny dla środków i leków stosowanych podczas znieczulenia oraz leków użytych po operacji, wpływając istotnie na świadomość i procesy poznawcze chorego. Prawidłowe zastosowanie premedykacji farmakologicznej zmniejsza zapotrzebowanie na leki i środki podczas znieczulenia ogólnego. Premedykacja farmakologiczna zmniejsza również intensywność reakcji krążeniowej na bodźce występujące podczas kolejnych etapów znieczulenia. Stabilizuje częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze krwi podczas operacji. Pomimo że współcześnie w wielu sytuacjach klinicznych, takich jak chirurgia jednego dnia, znieczulenia przewodowe i wielu innych unika się stosowania premedykacji, to w wielu nadal jest zalecana, a wręcz konieczna i stanowi ważny element przygotowania pacjenta.

Rodzaj środka farmakologicznego stosowanego do premedykacji jest wyborem indywidualnym, uwarunkowanym sytuacją kliniczną i standardem przyjętym w danym ośrodku. Obecnie opracowano nieliczne rekomendacje dotyczące farmakologicznego postępowania przed operacją. Przykładowo należą do nich zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań Bólu odnośnie do środków użytych w premedykacji w związku z zmniejszeniem bólu po operacji, szczególnie w profilaktyce bólu neuropatycznego. Nie ma takich zaleceń w odniesieniu do rodzaju znieczulenia, rodzaju operacji oraz stanu ogólnego pacjenta.

W publikacji przedstawiliśmy możliwości farmakologicznej premedykacji oraz wpływ poszczególnych leków na stan kliniczny pacjenta na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa.

Medycyna paliatywna zajmuje się wyjątkową grupą pacjentów, wśród których leczenie bólu oraz zapewnienie optymalnej jakości życia pacjentów jest działaniem priorytetowym. Uważamy, że zre-

Tabela 2. Zestawienie grupy leków stosowanych w premedykacji

Leki stosowane w premedykacji			
Grupa	Przykłady leków	Cel stosowania	
leki uspokajające i nasenne	benzodiazepiny (diazepam, midazolam, flunitrazepam, lorazepam)	działanie nasenne i przeciwłękowe	
	hydroksyzyna	działanie przeciwłękowe	
	barbiturany (fenobarbital, pentobarbital)	działanie nasenne i przeciwłękowe	
	neuroleptyki (droperidol, prometazyna)	działanie przeciwłękowe i przeciwpsychotyczne	
leki przeciwbólowe	opioidy morfina, oxycodon, fentanyl	działanie przeciwbólowe w preemptive analgezja	
	słabe leki przeciwbólowe paracetamol, NLPZ	działanie przeciwbólowe w preemptive analgezja	
	gabapentynoidy pregabalina, gabapentyna	zmniejszenie bólu neuropatycznego po zabiegu	
	pochodne fencyklidyny ketamina	działanie przeciwbólowe, przeciwłękowe i nasenne	
leki działające na przewód pokarmowy	antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT3 ondansetron	działanie przeciwwymiotne	
	cholinolityki atropina, skopolamina	zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego	
	wybrane leki działające na śluzówkę przewodu pokarmowego IPP	zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego	
		oleje roślinne	zmniejszenie uszkodzeń po radioterapii
		caphosol	regeneracja śluzówki jamy ustnej
leki działające na układ krążenia	pobudzające perystaltykę metoklopramid	zapobieganie atonii jelit	
	LBA metocard	zmniejszenie ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego	
	agoniści α -2 receptorów deksmedetomidyna, klonidyna	działanie uspokajające, obniżające ciśnienie krwi, sedatywne, przeciwbólowe	
	cholinolityki atropina	przyspieszenie czynności serca, blokowanie nerwu błędnego	

zygnowanie z premedykacji przed bolesnymi procedurami oraz zabiegami operacyjnymi w tej grupie pacjentów jest działaniem niezalecanym. Korzyści z zastosowania premedykacji w postaci zmniejszenia zapotrzebowania na leki i lepszej kontroli bólu w czasie procedury/zabiegu przewyższają potencjalne ryzyko działań ubocznych leków stosowanych w premedykacji. Protokół kompleksowej opieki okołoperacyjnej dla poprawy wyników leczenia chirurgicznego zalecający odstępianie od nadmiernej terapii farmakologicznej w celu szybkiego usprawnienia pacjentów poddawanych operacji jednodniowej powinien być rozważany na potrzeby medycyny paliatywnej, jednak stosowany tylko u wybranych i współpracujących pacjentów. Podczas wykonywania bolesnych procedur i zabiegów u pacjentów paliatywnych należy rozważyć stosowanie klasycznej premedykacji, a także różnych form wyprzedzającego działania przeciwbólowego, która w tej grupie pacjentów może być skuteczna i bezpieczna.

PODSUMOWANIE

Premedykacja pacjentów z grup małego ryzyka do zabiegów planowych w trybie jednego dnia jest rutynowo stosowana i zalecana. U pacjentów paliatywnych przed znieczuleniem, procedurami medycznymi lub zabiegami operacyjnymi stosuje się leki z różnorodnych grup chemicznych. W większości prac zalecanym lekiem są benzodiazepiny, w tym midazolam oraz gabapentynoidy, a także leki przeciwbólowe. W określonych sytuacjach u pacjentów paliatywnych stosuje się szeroki wybór innych środków celem premedykacji farmakologicznej.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Ball C, Westhorpe RN. The history of premedication. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 991.
2. Sheen MJ, Chang FL, Ho ST. Anesthetic premedication: new horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2014; 52: 134-42.
3. Egbert L, Battit G, Turndorf H i wsp. The value of the preoperative visit by an anesthetist. A study of doctor-patient rapport. *JAMA* 1963; 185: 553-555.
4. Horosz B, Nawrocka K, Malec-Milewska M. Okołooperacyjne postępowanie anestezjologiczne w świetle wytycznych protokołu ERAS. *Anestezjol Intens Ter* 2016; 48: 51-57.
5. Bucx M, Krijtenburg P, Kox M. Preoperative use of anxiolytic-sedative agents; are we on the right track? *J Clin Anesth* 2016; 33: 135-40.
6. Kretz F, Gonzales I, Peidersky P. Oral premedication with clonazepam dipotassium. Comparison with oral premedication with flunitrazepam and intramuscular premedication with promethazine, pethidine and atropine in adults. *Anaesthest* 1993; 42: 15-22.
7. Steiner C, Steurer M, Mueller D. Midazolam plasma concentration after anesthesia premedication in clinical routine – an observational study: midazolam plasma concentration after anesthesia premedication. *BMC Anesthesiol* 2016; 16 :105.
8. Naguib M, Samarkandi A. The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: a double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2000; 91: 473-479.
9. Bansal R, Joad S, Saxena M i wsp. Oral midazolam is a safe and effective premedication in adult outpatients undergoing brachytherapy for cancer cervix under general anaesthesia: a prospective randomised, double blind placebo-controlled study. *Indian J Anaesth* 2015; 59: 437-439.
10. Soeun J, Hyeon-Jeong L, Wangseok D i wsp. Randomized controlled trial assessing the effectiveness of midazolam premedication as an anxiolytic, analgesic, sedative, and hemodynamic stabilizer. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12187.
11. Tomoki N, Kazuhide M, Takeshi Y i wsp. Effects of combining midazolam and barbiturate on the response to tracheal intubation: changes in autonomic nervous system. *J Clin Anesth* 2002; 14: 344-348.
12. Franssen C, Hans P, Brichant J i wsp. Comparison between alprazolam and hydroxyzine for oral premedication. *Can J Anaesth* 1993; 40: 13-17.
13. Wender R, Conner J, Bellville J. Comparison of i.v. diazepam and hydroxyzine as surgical premedicants. *Br J Anaesth* 1977; 49: 907-912.
14. Boon J, Hopkins D. Hydroxyzine premedication – does it provide better anxiolysis than a placebo? *S Afr Med J* 1996; 86: 661-664.
15. Siemens W, Xander C, Meerpohl JJ i wsp. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD008320.
16. Nowe ograniczenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka wpływu leków zawierających hydroksyzyne na rytm serca. EMA/149624/2015.
17. Charakterystyka produktu leczniczego. Hydroxyzinum Adamed, 25 mg, tabletki powlekane.
18. Tirault M, Foucan L, Debaene B i wsp. Gabapentin premedication: assessment of preoperative anxiolysis and postoperative patient satisfaction. *Acta Anaesthesiol Belg* 2010; 61: 203-209.
19. Adam F, Bordenave L, Sessler D i wsp. Effects of a single 1200 mg preoperative dose of gabapentin on anxiety and memory. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31: e223-227.
20. Clarke H, Kirkham K, Orser B i wsp. Gabapentin reduces preoperative anxiety and pain catastrophizing in highly anxious patients prior to major surgery: a blinded randomized placebo-controlled trial. *Can J Anaesth* 2013; 60: 432-443.
21. Majumdar S, Das A, Das H i wsp. Comparative evaluation of oral gabapentin versus clonidine as premedication on preoperative sedation and laryngoscopic stress response attenuation for the patients undergoing general anesthesia. *Perspect Clin Res* 2015; 6: 211-216.
22. Dheer S, Jaybrijesh S, Birendra K i wsp. Oral pregabalin as premedication on anxiolysis and stress response to laryngoscopy and endotracheal intubation in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind study. *Anesth Essays Res* 2019; 13: 97-104.
23. Tim T, Handattu M, Shyamsunder K i wsp. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: effect on pre-operative anxiety, post-operative pain and morphine consumption. *Indian J Anaesth* 2014; 58: 693-699.
24. Jorgen BD, Steen M. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull* 2005; 71: 13-27.
25. Ong CK-S, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of pre-emptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 757-773.
26. Kay B, Healy TE. Premedication by controlled-release morphine. *Anaesthesia* 1984; 39: 587-589.

27. Borracci T, Cappellini I, Campiglia L i wsp. Preoperative medication with oral morphine sulphate and postoperative pain. *Minerva Anestesiologica* 2013; 79: 525-533.
28. Campiglia L, Cappellini I, Consales G i wsp. Premedication with sublingual morphine sulphate in abdominal surgery. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 25-30.
29. Reiter A, Zulus E, Hartmann T i wsp. Preoperative oral administration of fast-release morphine sulfate reduces postoperative piritramide consumption. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 417-420.
30. Fricova J, Vejražka M, Stopka P i wsp. The influence of pre-emptive analgesia on postoperative analgesia and its objective evaluation. *Arch Med Sci* 2010; 6: 764-771.
31. Patanwala AE, Jarzyna DL, Miller MD i wsp. Comparison of opioid requirements and analgesic response in opioid-tolerant versus opioid-naïve patients after total knee arthroplasty. *Pharmacother* 2008; 28: 1453-1460.
32. Simpson KH, Tring IC, Ellis FR. An investigation of premedication with morphine given by the buccal or intramuscular route. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 377-380.
33. Fisher AP, Fung C, Hanna M. Serum morphine concentrations after buccal and intramuscular morphine administration. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 685-687.
34. Slowey AF, Reynolds AD, Mapleson WW i wsp. Effect of premedication with controlled-release oral morphine on postoperative pain. A comparison with intramuscular morphine. *Anaesthesia* 1985; 40: 438-440.
35. Pinnock CA, Derbyshire DR, Elling AE i wsp. Comparison of oral slow release morphine (MST) with intramuscular morphine for premedication. *Anaesthesia* 1985; 40: 1082-1085.
36. Shah M, Rosen M, Vickers MD Effect of premedication with diazepam, morphine or nalbuphine on gastrointestinal motility after surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1235-1238.
37. Yukioka H, Rosen M, Evans KT. Gastric emptying and small bowel transit times in volunteers after intravenous morphine and nalbuphine. *Anaesthesia* 1987; 42: 704-710.
38. Periñan B, Holgado P, Añez S i wsp. Premedication with intranasal fentanyl and midazolam in uncooperative patients. *Rev Esp Anestesiologia Reanim* 2014; 61: 52-53.
39. Leppert W. Zastosowanie tabletek fentanylu podawanych drogą podjęzykową w leczeniu bólu przebijającego (epizodycznego) u chorych na nowotwory. *Palliative Med Pract* 2020; 14.
40. Turan A, White PF, Karamanlioglu B. Premedication with gabapentin: the effect on tourniquet pain and quality of intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2007; 104: 97-101.
41. Nakhli MS, Kahloul M, Jebali Ch. Effects of gabapentinoids premedication on shoulder pain and rehabilitation quality after laparoscopic cholecystectomy: pregabalin versus gabapentin. *Pain Res Manag* 2018; 2018: 9834059.
42. Turan A, Karamanlioglu B, Memiş D i wsp. Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. *Anesthesiology* 2004; 100: 935-938.
43. Huda AU, Jordan R, Daggett M i wsp. Pre-medication with Gabapentin is associated with significant reductions in nausea and vomiting after shoulder arthroscopy: a meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2019; 105: 1487-1493.
44. Misra S, Parthasarathi G, Vilanilam GC. The effect of gabapentin premedication on postoperative nausea, vomiting, and pain in patients on preoperative dexamethasone undergoing craniotomy for intracranial tumors. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25: 386-391.
45. Turan A., Karamanlioglu B., Memiş D. Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. *Anesthesiology* 2004; 100: 935-938.
46. Tim T, Handattu M, Shyamsunder K. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: Effect on pre-operative anxiety, post-operative pain and morphine consumption. *Indian J Anaesth* 2014; 58: 693-699.
47. Sabry M, Yasser M. Comparison between preemptive gabapentin and paracetamol for pain control after adenotonsillectomy in children. *Anesth Essays Res* 2011; 5: 167-170.
48. Ziyaeifard M, Mehrabian M, Faritus S. Premedication with oral pregabalin for the prevention of acute postsurgical pain in coronary artery bypass surgery. *Anesth Pain Med* 2015; 5: e24837.
49. Alimian M, Imani F, Faiz S i wsp. Effect of oral pregabalin premedication on post-operative pain in laparoscopic gastric bypass surgery. *Anesth Pain Med* 2012; 2: 12-16.
50. Ittichaikulthol W, Virankabuttra T, Kunopart M i wsp. Effects of pregabalin on post-operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salpingo-oophorectomy: a randomized, double-blind trial. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 1318-1323.
51. Jiaqi H, Huang D, Minpu L i wsp. Effects of a single dose of preoperative pregabalin and gabapentin for acute postoperative pain: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res* 2018; 11: 2633-2643.
52. Ni J, Jiang J, Mao S i wsp. Pregabalin does not decrease acute pain or postoperative nausea and vomiting after hysterectomy: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2020; 48: 0300060520954720.
53. Kamel AAF, Amin OAI. Analgo-sedative effects of oral or nebulized ketamine in preschoolers undergoing elective surgery: a comparative, randomized, double-blind study. *Pain Physician* 2020; 23: E195-E202.
54. Turhanoglu S, Karamaz A, Ozyilmaz M i wsp. Effects of different doses of oral ketamine for premedication of children. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 56-60.
55. Oyedepo OO, Nasir AA, Abdur-Rahman LO i wsp. Efficacy and safety of oral ketamine premedication in children undergoing day case surgery. *J West Afr Coll Surg* 2016; 6: 1-15.
56. Jokela R, Ahonen J, Valjus M, Seppälä T, Korttila K. Premedication with controlled-release oxycodone does not improve management of postoperative pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2007; 98: 255-260.
57. Speranza R, Martino R, Laveneziana D i wsp. Oxycodone versus paracetamol in oral premedication in cholecystectomy. *Minerva Anestesiologica* 1992; 58: 191-194.
58. Konstantatos A, Kavnoudias H, Stegeman J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of preemptive oral oxycodone with morphine patient-controlled anesthesia for postoperative pain management in patients undergoing uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1191-1197.
59. Kampe S, Warm M, Kaufmann J. Clinical efficacy of controlled-release oxycodone 20 mg administered on a 12-h dosing schedule on the management of postoperative pain after breast surgery for cancer. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 199-202.
60. Blumenthal S, Min K, Marquardt M. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2007; 105: 233-237.
61. Stagg K. Intravenous versus oral paracetamol for postoperative analgesia: a systematic review. *J Perioper Pract* 2020; 20: 1750458920950652.
62. Ali M, Shamim F, Chughtai S. Comparison between intravenous paracetamol and fentanyl for intraoperative and postoperative pain relief in dilatation and evacuation: prospective, randomized interventional trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015; 31: 54-58.
63. Baygin O, Tuzuner T, Isik B. Comparison of pre-emptive ibuprofen, paracetamol, and placebo administration in reducing post-operative pain in primary tooth extraction. *Int J Paediatr Dent* 2011; 21: 306-313.
64. Medina-Vera A, Novoa L. Reduced anaesthetic requirements and postoperative analgesics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: premedication with intravenous paracetamol versus ketorolac, a double blind and randomised clinical trial. *Rev Esp Anestesiologia Reanim* 2017; 64: 64-70.
65. Nimmaanrat S, Jongjitrpranitar M, Prathep S. Premedication with oral paracetamol for reduction of propofol injection pain: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2019; 19: 100.
66. Leppert W, Wache A. Nudności i wymioty wywołane chemioterapią i radioterapią u chorych na nowotwory. *Onkol Dypł* 2014; 05.

67. Gilmore J, Peacock N, Gu A i wsp. Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in us community oncology practice: INSPIRE study. *J Oncol Pract* 2013; 10: 68-77.
68. Sebastian D, Mędrzycka-Dąbrowska W, Węgielnik J i wsp. Zapobieganie i leczenie pooperacyjnych nudności i wymiotów (PONV). *Anesth Ratow* 2009; 3: 360-363.
69. Pluta M, Krzych Ł. Użyteczność punktacji Apfel w przewidywaniu pooperacyjnych nudności i wymiotów – doświadczenia jednego ośrodka. *Ann Acad Med Siles* 2018; 72: 224-229.
70. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62-71.
71. White P, O'Hara J, Roberson Ch i wsp. The impact of current antiemetic practices on patient outcomes: a prospective study on high-risk patients. *Anesth Analg* 2008; 107: 452-458.
72. Tong J, Diemunsch P, Ashraf S. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118: 85-113.
73. Hill R, Lubarsky D, Phillips-Bute B. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 2000; 92: 958-967.
74. Tang J, Wang B, White P. 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.
75. Apfel Ch, Korttila K, Abdalla M i wsp. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441-2451.
76. Yokoi A, Mihara T, Ka K i wsp. Comparative efficacy of ramosetron and ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0186006.
77. 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.
78. Laha B, Hazra A, Mallick S. Evaluation of antiemetic effect of intravenous palonosetron versus intravenous ondansetron in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol* 2013; 45: 24-29.
79. Apfel C, Korttila K, Abdalla M. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441-2451.
80. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 191-200.
81. Jakobsson J. Preoperative single-dose intravenous dexamethasone during ambulatory surgery: update around the benefit versus risk *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 682-686.
82. Fukami Y, Terasaki M, Okamoto Y i wsp. Efficacy of preoperative dexamethasone in patients with laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized double-blind study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 367-371.
83. De Oliveira G, Castro-Alves L, Chang R. Systemic metoclopramide to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis without Fujii's studies. *Br J Anaesth* 2012; 109: 688-697.
84. Renner U, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 655-665.
85. White P, Tang J, Song D i wsp. Transdermal scopolamine: an alternative to ondansetron and droperidol for the prevention of postoperative and postdischarge emetic symptoms. *Anesth Analg* 2007; 104: 92-96.
86. Perera R, Fischer T, Wagner M i wsp. Atropine augments cardiac contractility by inhibiting cAMP-specific phosphodiesterase type 4. *Sci Rep* 2017; 7: 15222.
87. Eun J, Jun H, Hyo J. Anticholinergic premedication to prevent bradycardia in combined spinal anesthesia and dexmedetomidine sedation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Anesth* 2016; 35: 13-19.
88. Sjövall S, Kanto J, Iisalo E. Use of atropine in connection with oral midazolam premedication. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1984; 22: 184-188.
89. Charakterystyka produktu leczniczego. Atropinum Sulfuricum WZF, 0,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.
90. Kristensen S, Knuuti S, Saraste A i wsp. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383-2431.
91. Wallace A, Au S, Cason B. Perioperative β -blockade: atenolol is associated with reduced mortality when compared to metoprolol. *Anesthesiology* 2011; 114: 824-836.
92. Redelmeier D, Scales D, Kopp A. Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 331: 932.
93. London M, Hur K, Schwartz G i wsp. Association of perioperative β -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA* 2013; 309: 1704-1713.
94. Mutzbauer T, Obwegeser J, Grätz K. Clonidine in oral medicine. Literature review and our experience. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2005; 115: 214-218.
95. Tosh P, Rajan S, Puthenveetil N. Oral clonidine premedication attenuates hemodynamic responses of ketamine during total intravenous anesthesia. *Anesth Essays Res* 2017; 11: 617-620.
96. Singh S, Kapil A. Effect of oral clonidine premedication on perioperative haemodynamic response and postoperative analgesic requirement for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Indian J Anaesth* 2011; 55: 26-30.
97. Sung C, Lin S, Chan K. Effect of oral clonidine premedication on perioperative hemodynamic response and postoperative analgesic requirement for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Sin* 2000; 38: 23-29.
98. Devereaux P, Sessler D, Leslie K. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370: 1504-1513.
99. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J Anesthesiol* 2019; 72: 323-330.
100. Anshul J, Rajeev S, Shivali P. Comparative evaluation of dexmedetomidine and pregabalin as premedication agent to attenuate adverse hemodynamic and stress response in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res* 2019; 13: 608-614.
101. Gulbin S, Yavuz D, Ilknur S i wsp. Does premedication with dexmedetomidine provide perioperative hemodynamic stability in hypertensive patients? *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 113.
102. Gupta K, Gupta A, Gupta P i wsp. Dexmedetomidine premedication in relevance to ketamine anesthesia: a prospective study. *Anesth Essays Res* 2011; 5: 87-91.
103. Hryniewicz W, Kulig J. Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej, zalecenia Ministerstwa Zdrowia. Available from: www.antybiotyki.edu.pl.
104. Mączyńska B. Prawidłowe zasady profilaktyki okołozabiegowej. *Bibl Fakt* 2012; 2.
105. Bratzler D, Dellinger E, Olsen K i wsp. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 195-283.
106. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. WHO Guidelines Development Group 2016. Available from: www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/.
107. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza. Wytyczne ESC dotyczące leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza w 2015 roku. *Kardiologia* 2015; 73: 963-1027.