

Pooperační nauzea a zvracení

Michal Frelich^{1,2}, Ondřej Jor^{1,2}, Vojtěch Vodička¹, Filip Burša^{1,2}, Eva Kušíková³

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

³II. klinika anesteziologie a intenzivní medicíny Slovenskej zdravotníckej univerzity FNsP F.D. Roosevelta Banská Bystrica

Pooperační nauzea a zvracení (PONV) je častou pooperační komplikací, která postihuje 30–50 % pacientů. Nedostatečně léčená PONV zvyšuje perioperační morbiditu (dehiscence operační rány, krvácení, dehydratace), dochází k prodloužení pobytu na dopravním pokoji i celkové doby hospitalizace. Ondansetron a dexametazon jsou nejčastěji používané látky v prevenci a léčbě PONV. U vysoce rizikových pacientů je indikován multimodální přístup, který spočívá v aplikaci farmakologických a nefarmakologických postupů.

Klíčová slova: pooperační nauzea a zvracení, multimodální přístup, ondansetron, dexametazon.

Postoperative nausea and vomiting

Postoperative nausea and vomiting (PONV) is common postoperative complication with overall incidence 30–50%. Inadequately treated PONV increases perioperative morbidity (surgical wound dehiscence, bleeding, dehydration, etc.) including prolongation of post – anesthesia care unit and hospital stay. Ondansetron and dexamethasone are most frequent used drugs in prevention and treatment of PONV. Multimodal approach, combination of pharmacological and non-pharmacological prevention, is used for high-risk patients

Key words: postoperative nausea and vomiting, multimodal approach, ondansetron, dexamethasone.

Pooperační nauzea a zvracení (PONV) je definována jako vznik nevolnosti a zvracení, které se objeví v průběhu 24 hodin od operačního výkonu. PONV je jednou z nejčastějších pooperačních komplikací, kterou trpí 30–50 % dospělých pacientů, u rizikových pacientů dosahuje výskyt až 80 % (1). U dětí je incidence pooperačního zvracení ještě vyšší. PONV kromě nepříjemných prožitků v pooperačním období ohrožuje pacienty (zejména děti) dehydratací a metabolickým rozvrtem. Zvracení může rovněž způsobit dehiscenci operační rány a spolupodílet se na vzniku pooperačního krvácení. Spíše výjimečnou, ale o to závažnější komplikací, je aspirace žaludečního obsahu do plic. Protrahovaná PONV významně prodlužuje pobyt pacienta na dopravním pokoji, stejně tak jako délku celé hospitalizace. U ambulantně prováděných operačních výkonů je PONV jednou z nejčastějších příčin rehos-

pitalizace pacienta s navýšením nákladů za poskytovanou zdravotní péči (1, 2).

Etiologie PONV

Zvracení je ochranný reflex, jehož primárním cílem je eliminace toxinu z organismu prostřednictvím expulze žaludečního obsahu dutinou ústní. Etiopatogeneze vzniku PONV je multifaktoriální. Nervové dráhy zapojené do vzniku a realizace zvracení jsou propojené napříč všemi úrovněmi centrální nervové soustavy (CNS), od mozkové kůry až po prodlouženou míchu. V prodloužené míše se nachází centrum pro zvracení, které je hlavním řídicím centrem. Centrum pro zvracení je aktivováno přímo (iritací), či nepřímo signálem přicházejícím ze 4 oblastí: gastrointestinálního traktu (GIT), mozkové kůry a thalamu, vestibulárního aparátu a chemorecepční spouštěcí zóny (CRTZ – chemoreception trigger zone).

Chemorecepční spouštěcí zóna je lokalizována v area postrema na spodině IV. komory mozkové v prodloužené míše. Tato oblast je specifická tím, že není dokonale chráněna hematoencefalickou bariérou (HEB). V důsledku absence mezibuněčného spojení typu tight junctions endotelu cév a málo husté sítě podpůrné neuroglie je tato oblast mozku prostupná pro celou řadu látek bez ohledu na velikost molekuly či její liposolubilitu. Molekuly s emetogenním potenciálem zde prostupují HEB a mohou spustit zvracení.

Na úrovni CNS je v genezi PONV zapojena celá řada receptorových systémů. V CRTZ se jedná o dopaminové receptory 2. typu – D₂, receptory pro NK₁ (neurokinin), 5-HT₃ (5-hydroxytryptaminové receptory typu 3) a opioidní μ receptory. Podobně je tomu i v centru pro zvracení, kde jsou navíc hojně exprimovány histaminové receptory H₁. Přehled nejvíce zastoupených receptorů a jejich antagonistů viz obr. 1 (3).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Michal Frelich, Ph.D., michal.frelich@fno.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1 790, 752 00 Ostrava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(1):19-23

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2022

Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2022

Rizikové faktory vzniku PONV

PONV je multifaktoriální pooperační komplikace s komplexní etiopatogenezí. V současné době jsou identifikovány 3 skupiny rizikových faktorů, které prokazatelně zvyšují riziko vzniku PONV (obr. 2).

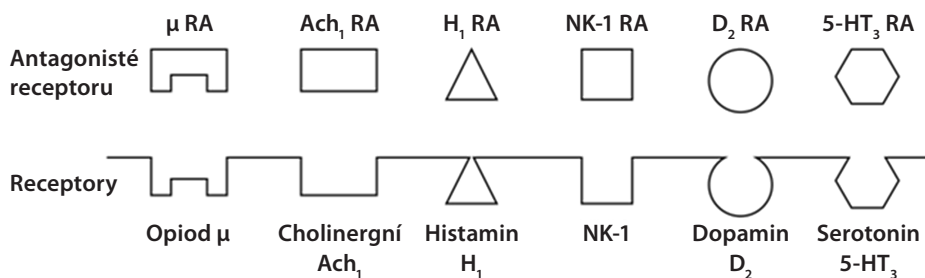
Individuální rizikové faktory

Věk pacienta pod 50 let, ženské pohlaví, nekuřáci a osobní anamnéza kinetózy a pooperačního zvracení po předchozích operacích jsou silnými prediktory vzniku PONV (1). Ženy jsou touto pooperační komplikací postiženy až 3× častěji než muži. Z hlediska výskytu PONV u dětí je rozhodující věk pacienta. Novorozenci a kojenci touto komplikací prakticky netrpí, pooperační zvracení (nauzea se u těchto věkových skupin hodnotí obtížně) se vyskytuje u méně než 5 % z nich. K signifikantnímu vzestupu PONV dochází ve věku 3 let a dále stoupá do dospělosti (4). U dětí není pohlaví prediktor vzniku PONV, výskyt je stejný u obou pohlaví, a to až do puberty, kdy v souvislosti se vzestupem ženských pohlavních hormonů dochází k nárůstu incidence PONV u žen (1, 5).

Chirurgické rizikové faktory

Typ operačního výkonu a jeho délka přímo ovlivňují výskyt PONV. U dospělých pacientů jsou z hlediska PONV vysoce rizikové laparoskopické výkony (gynekologie a nitrobřišní chirurgie), pravděpodobně z důvodu distenze dutiny břišní oxidem uhličitým při kapnoperitoneu. Tonzilektomie a korekce strabismu jsou nejvíce emetogenní výkony v dětské anesteziologii, příčinou je

Obr. 1. Přehled receptorů a jejich antagonistů zapojených v patogenezi PONV



polykání krve a trakce za okohybné svaly (1). S délkou operačního výkonu souvisí i délka anesteziologické péče, a tedy doba expozice pacienta volatilním anestetikům, opioidům a dalším potencionálně emetogenním substancím. U dospělých pacientů je operační výkon v délce 30 minut spojený s výskytem PONV 2,8 %, zatímco u výkonu delší než 3 hodiny dochází k nárůstu až na 27,7 % (6). U dětí jsou všechny výkony trvající déle než 30 minut z hlediska PONV považovány za více rizikové (4).

Anesteziologické rizikové faktory

Použití konkrétní anesteziologické techniky a způsobu podání celkové anestezie spolurozhoduje o vzniku PONV. Anesteziologické rizikové faktory jsou z pohledu prevence a léčby PONV nejdůležitější, protože je lze, na rozdíl od předchozích skupin, léčebně ovlivnit. Preference regionální anestezie vede k 5× menší incidenci PONV v porovnání s podáním celkové anestezie, pravděpodobně mechanismem snížení spotřeby opioidů (opioid-sparing efekt) a inhalačních anestetik (1, 3). Použití inhalačních anestetik významně koreluje se vznikem PONV, a to zejména v období 2–6 hodin po skončení operačního výkonu (7). Oxid dusný, jako součást nosné směsi anesteziologických plynů, statisticky signifikantně zvyšuje riziko PONV pouze u výkonů s délkou trvání nad 1 hodinu. Podání celkové anestezie bez inhalačních anestetik a s použitím propofolu v režimu TIVA (total intravenous anesthesia) je cestou k redukci výskytu PONV tam, kde je podání celkové anestezie nezbytné (8). V literatuře byla představena celá řada dalších intervencí, které měly snížit výskyt PONV – počínaje peroperačním zavedením nazogastrické

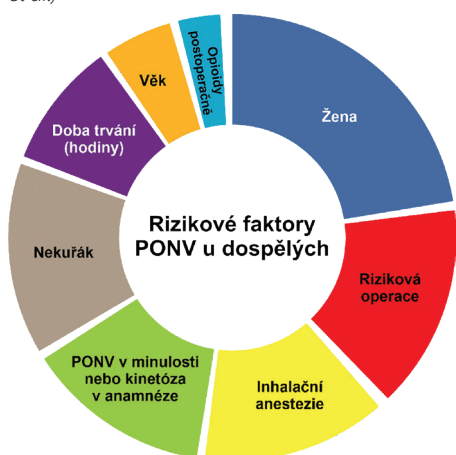
sondy s odsátím žaludečního obsahu, přes aplikaci inhibitoru protonové pumpy, až po zvýšení frakce kyslíku během umělé plicní ventilace. Na základě výsledků randomizovaných studií lze říci, že tyto intervence nemají žádný nebo pouze minimální dopad na výskyt PONV (9, 10).

Stratifikace rizika PONV

Existence řady rizikových faktorů a predispozic k PONV přináší v klinické praxi problém s identifikací pacientů, kteří jsou touto pooperační komplikací nejvíce ohroženi. Plošná farmakologická profylaxe PONV není indikována z důvodu nežádoucích účinků antiemetik u nízkorizikové populace pacientů. Pro stratifikaci pacientů z hlediska incidence PONV bylo vytvořeno několik systémů. Van den Bosch stanovuje riziko PONV pro dospělé na základě zhodnocení několika parametrů: pohlaví, věk, anamnéza PONV nebo kinetózy, (ne)kuřáctví, typ operačního výkonu a použitá anesteziologická technika (11). Zjednodušený systém dle Koivuranta hodnotí výše uvedené faktory s výjimkou věku a způsobu podané anestezie. Rovněž nehodnotí konkrétní typ operačního výkonu, ale pouze jeho délku (12). Výše zmíněné skórovací systémy se pro svou složitost v klinické praxi příliš neujaly. Další simplifikací rizikových faktorů vzniklo zjednodušené skóre dle Apfel, které je v současnosti nejvíce používaným systémem jak v klinické, tak experimentální medicíně. Apfelovo skóre hodnotí pohlaví, kuřáckou a PONV anamnézu spolu s pooperační aplikací opioidů (5). S každým rizikovým faktorem u pacienta stoupá incidence PONV přibližně o 20 % – viz obr. 3.

U dětských pacientů nelze výše uvedené systémy použít z důvodu odlišných rizikových faktorů. Míra rizika PONV u dětí

Obr. 2. Rizikové faktory PONV (upraveno dle Gan et al.)



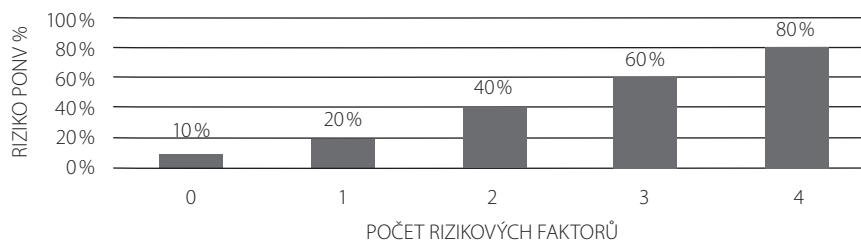
je stanovena na základě POVOC nebo VPOP skóre. První jmenovaná škála kvantifikuje riziko výskytu PONV na základě vyhodnocení: věku, operace strabismu, délky operačního výkonu nad 30 minut a anamnézu PONV u pacienta nebo jeho nejbližších příbuzných (rodiče, sourozenec). S každým rizikovým faktorem stoupá riziko PONV přibližně o 20 % – viz obr. 3 (4).

VPOP skóre hodnotí 5 základních parametrů: věk dítěte, PONV v osobní a rodinné anamnéze, podání více dávek opioidů, typ operačního výkonu spolu s délkou podané anestezie. Kromě chirurgické korekce strabismu VPOP skóre považuje za vysoce rizikové výkony také tonzilektomie a tympanoplastiku (13).

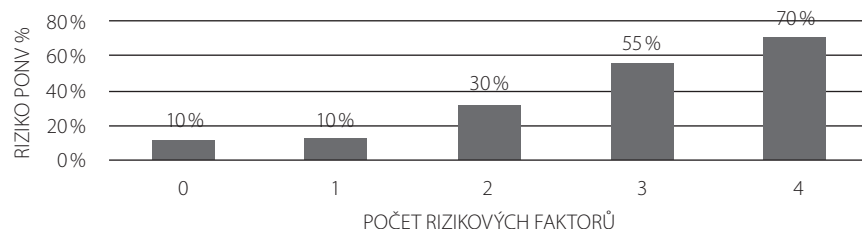
Prevence a léčba PONV

V současné době je k dispozici několik farmak určených k prevenci a léčbě PONV. Univerzální antiemetikum, které by bylo účinné u všech pacientů, však neexistuje. Důvodem je složitá struktura chemorecepční spouštěcí zóny a její receptorová výbava. Mechanismus účinku prakticky všech dostupných antiemetik je antagonizace jednoho z výše uvedených receptorů, nicméně u konkrétního pacienta může dojít ke vzniku PONV přes další receptorové systémy, které aplikovaným antiemetikem nejsou blokovány. U středně a vysoce rizikových pacientů je indikována multimodální prevence a léčba PONV, tedy aplikace dvou a více antiemetik s různým mechanismem účinku. Pro úplnost je třeba říci, že multimodální přístup zahrnuje použití i nefarmakologických postupů ke snížení PONV a rovněž redukci základního rizika PONV. Snížení základního rizika vzniku PONV docílíme použitím anesteziologických metod a postupů, které prokazatelně vedou k redukci PONV – podání celkové anestezie v režimu TIVA a v indikovaných případech aplikace regionální anestezie. Nefarmakologická prevence PONV zahrnuje stimulaci akupunkturního bodu PC6 (lokalizován na předloktí mezi šlachami m. palmaris longus a m. flexor carpi radialis), perorální podání zázvorového extraktu či aromaterapii. V literatuře nalezneme práce dokládající efektivitu nefarmakologic-

Obr. 3. Zjednodušené skóre pro stratifikaci rizika PONV dle Apfela



Obr. 4. Skórovací systém rizika PONV u dětí dle Eberharta



kých postupů, nicméně v současné době jsou spíše okrajovou částí multimodální prevence PONV.

Farmakologická prevence a léčba PONV

Blokátory 5-hydroxytryptaminových receptorů 3 (setrony)

Blokátory 5-HT₃ receptorů jsou první skupinou látek, které byly vyvinuty speciálně pro prevenci a léčbu nevolnosti a zvracení. V indikaci léčby PONV se používají zejména ondansetron a granisetron. Palonosetron s vyšší afinitou k cílovým serotoninovým receptorům a označován jako setron 2. generace, je indikován pouze k léčbě CINV (chemotherapy-induced nausea and vomiting).

Ondansetron je prvním registrovaným a zároveň nejčastěji používaným zástupcem celé této skupiny antiemetik. Dostupný je zejména k perorálnímu a intravenóznímu užití, ale v indikovaných případech je možná rektální či intramuskulární aplikace. Nevýhodou tabletové formy je značný first-pass efekt průchodu játry, který snižuje biologickou dostupnost léčiva na 56 %. Lék je ve formě racemické směsi s S(+) a R(-) stereoizomery. Oba izomery mají vysokou afinitu k 5-hydroxytryptaminovým receptorům typu 3 (5-HT₃), které zaujímají 80 % vazebné kapacity ondansetronu. Zbývající 20 % vazebné kapacity zaujímají: 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, α₁ adrenergní a opioidní receptory. V lidském těle je ondansetron velmi rychle metabolizován, a to z 95 % v játrech hydroxylací a následnou

konjugací, v menší míře pak N-demethylací. 5. léčiva je v nezměněné podobě vyloučeno močí. Doporučená dávka v indikaci prevence a léčby PONV u dospělých pacientů je 4 až 8 mg i. v. na konci operačního výkonu. Ondansetron je rovněž nejčastěji používaným antiemetikem v dětské anesteziologii. Je registrován pro podání dětem od 1 měsíce věku. Úvodní dávka pro děti od půl roku věku a výše je 0,15 mg/kg i. v. se stropní dávkou pro jedno podání 4 mg. U dětí mladších je nutná redukce na 0,1 mg/kg i. v., a to z důvodu snížené clearance ondansetronu – farmakokinetické studie prokázaly její redukcí o 76 %, 53 % a 31 % u dětí ve věku 1,3 a 6 měsíců. Příčinou je funkční nevyzrálост jaterních cytochromů P450 CYP3A4 a CYP1A2, které jsou nejvíce zapojeny do biotransformace léčiva. Ondansetron je pacienty velmi dobře tolerován s nízkým výskytem nežádoucích účinků. Méně než 3 % pacientů po podání léku trpí bolestí hlavy a zácpou. Přechodně může dojít k elevaci jaterních transamináz bez klinického korelátu. Ondansetron prodlužuje QT interval, a podání vyšších dávek u predisponovaných jedinců (syndrom dlouhého QT intervalu) může vést ke vzniku závažných arytmií (3).

Granisetron je dalším zástupcem setronových antiemetik. Je obdobně účinný v prevenci a léčbě PONV jako ondansetron, ačkoliv je více selektivním antagonistou 5-HT₃ receptorů. Je určen pro dospělé pacienty a děti starší 2 let. Dávkování je 1–3 mg granisetronu i. v. pro dospělé, dětem je aplikováno 10–40 µg/kg. Maximální dávka granisetronu, kterou lze podat za 24 hodin, je 3 mg. Nežádoucí účinky

jsou shodné jako u ondansetronu včetně rizika prodloužení QT intervalu s možnými důsledky u predisponovaných jedinců.

Palonosetron je zástupcem 2. generace antagonistů 5-HT₃ receptorů. Několik randomizovaných studií prokázalo jeho vyšší účinnost ve srovnání s ondansetronem a granisetronem, což je dáno vyšší afinitou k cílovému receptoru a současnou antagonizací receptoru pro neurokinin (NK-1). Z hlediska prevence PONV je výhodný i jeho dlouhý biologický poločas – až 40 hodin. Jak bylo uvedeno výše, jeho použití je vyhrazeno pro léčbu CINV, a to pro dospělé pacienty v dávce 250 µg i. v., dětem je aplikováno 20 µg/kg. V zahraničí je palonosetron používán rovněž v indikaci PONV (1, 3).

Dexametazon

Dexametazon je syntetický kortikosteroid, který je používán v prevenci a léčbě PONV v monoterapii nebo v kombinaci s dalším antiemetikem. Přesný mechanismus redukce PONV není znám, předpokládá se jeho vazba na glukokortikoidní receptory NR3C1, které jsou exprimovány na neuronech v nucleus tractus solitarii a arema postrema, tedy ve 2 klíčových oblastech CNS zapojených do geneze PONV. Dalšími popsány cestami možného působení dexametazonu jsou deplece zásob tryptofanu (jako prekurzoru serotoninu), senzitivace 5-HT₃ receptorů k jejich antagonistům či centrální inhibice syntézy prostaglandinů. Dexametazon v dávce 4–8 mg i. v. významně redukuje incidenci PONV u dospělých pacientů, a to srovnatelně s klasickými antiemetiky. U dětí je nalezení optimální dávky dexametazonu obtížnější, v literatuře je popsána aplikace od 0,0625 až po 1 mg/kg. Některé práce popsaly vyšší účinnost dexametazonu ve smyslu redukce PONV při dávkách 0,5 mg/kg ve srovnání s dětmi, kterým bylo aplikováno pouze 0,15 a 0,05 mg/kg. Naproti tomu práce Kim et al. nezaznamenaly statisticky signifikantní rozdíl v antiemetické účinnosti při podání 0,0625, 0,125, 0,25, 0,5 a 1 mg/kg i. v. (1, 2, 3). K dosažení antiemetického účinku v časném pooperačním období je žádoucí, aby byl dexametazon podán hned po úvodu do celkové anestezie (na rozdíl od setronů, které lze aplikovat na konci operačního výkonu). Nežádoucí účinky spojené s aplikací dexametazonu (či kortikosteroidů obecně) jsou dobře známy: vyšší hladina glykemie, větší

výskyt infekčních komplikací v operační ráně s prodloužením hojení. Specifickou problematikou je vznik gastroduodenální vředové choroby. Všechny výše zmíněné komplikace jsou spojeny pouze s dlouhodobým užíváním vyšších dávek kortikosteroidů než s jednorázovou aplikací v rámci prevence a léčby PONV. U dětí byl popsán po aplikaci dexametazonu vznik tumor lysis syndromu, a to u pacienta s doposud nerozpoznanou akutní lymfatickou leukémií (15).

Thiethylperazin

Thiethylperazin je nejčastěji používaný zástupce tzv. fenothiazinů. Mechanismus jeho antiemetického účinku je zprostředkován blokadou centrálních dopaminových D₂ receptorů (3). Doporučená dávka je u dospělých a dětí starších 15 let 6,5 mg i. v.

Droperidol

Droperidol je antipsychotikum 1. generace s antiemetickými účinky srovnatelnými s ondansetronem či dexametazonem (3). Droperidol blokuje dopaminové receptory v chemoreceptní trigger zóně. Vazodilatace, ortostatická hypotenze s reflexní tachykardií je zprostředkována blokadou α-adrenergických receptorů. Antiemetická dávka u dospělého pacienta je 1,25 mg, u dětí 10–20 µg/kg i. v. Aktuálně není tento léčebný přípravek v České republice registrován.

Propofol

Propofol je nejčastěji používané intravenózní anestetikum s výrazným antiemetickým působením. Přesný mechanismus účinku na redukci incidence PONV není znám, předpokládá se vliv na GABA receptory a redukci

sekrece serotoninu v mozku. Redukce PONV lze dosáhnout podáním celkové anestezie v režimu TIVA, tak aplikací subhypnotických dávek (0,1–0,2 mg/kg) propofolu v časném pooperačním období, s výhodou u monitorovaného pacienta na dospávacím pokoji (3).

Aprepitant

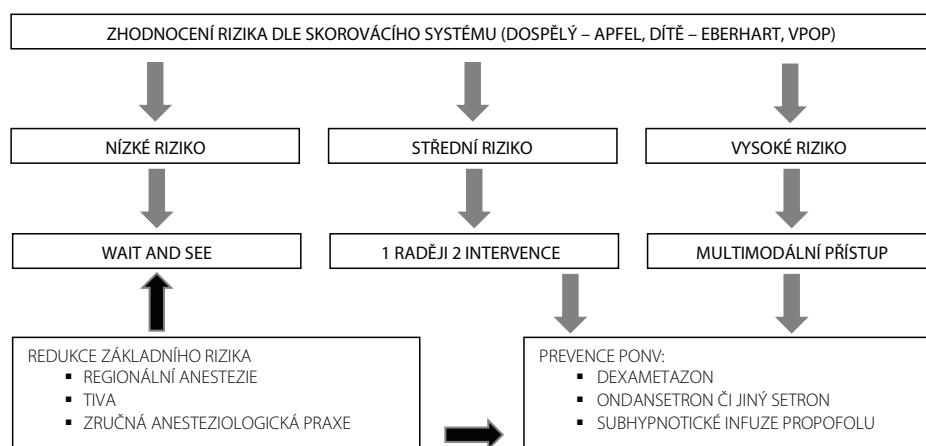
Aprepitant je potentní antiemetikum ze skupiny antagonistů NK-1 receptoru. Aprepitant je indikován zejména v prevenci nevolnosti a zvracení spojených s podáním středně nebo vysoce emetogenní protinádorové chemoterapie. V indikaci prevence PONV je doporučena dávka 40 mg perorálně 3 hodiny před operačním výkonem – v České republice je jeho podání z důvodu PONV raritní (3).

Praktický přístup k prevenci a léčbě PONV

V současné době neexistuje univerzální antiemetikum, které by bylo schopné zabránit rozvoji PONV u všech pacientů. Hlavním důvodem je bohatá receptorová výbava struktur CNS zapojených v genezi PONV. Podle stupně rizika konkrétního pacienta je indikováno podání 2 a případně více antiemetik s různým mechanismem účinku. Součástí péče je i snaha o redukci tzv. základního rizika. Algoritmus pro klinickou praxi ukazuje obr. 5. Kombinace farmakologických a nefarmakologických postupů se označuje jako multimodální přístup k prevenci a léčbě PONV a je indikován u vysoce rizikových pacientů.

K léčbě již rozvinuté pooperační nevolnosti a zvracení jsou používány stejné přípravky jako v případě prevence PONV. K určení nejvhodnějšího farmaka je důležité vědět, zda byla pacien-

Obr. 5. Algoritmus profylaxe PONV



tovi podána antiemetická prevence, či nikoliv. U pacienta bez PONV prevence je lékem volby intravenózně podaný ondansetron (nebo jiný setron) v dávce 4–8 mg. Současně lze podat i dexametazon k potenciaci účinku. Samotné podání dexametazonu není vhodné, neboť jeho antiemetický efekt se projeví až s časovou

latencí. Alternativou je podání thiethylperazinu nebo subhypnotických dávek propofolu. V případě, že pacientovi byla podána prevence PONV a uplynula doba umožňující podání druhé dávky antiemetika (např. 6 hodin od podání ondansetronu), je možné ji aplikovat nebo podat antiemetikum jiné skupiny.

Závěr

Pooperační nauzea a zvracení je častou pooperační komplikací s potenciálně závažnými důsledky. Důležitá je identifikace rizikových pacientů s adekvátním stupněm profylaxe PONV a úpravou anesteziologického postupu tam, kde je to možné.

LITERATURA

1. Gan Tong J et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*, 2019;131.2:411-448.
2. Frelich M et al. Pooperační nauzea a zvracení u dětí. *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 2016;27(4):214-221.
3. Gan Tong J, Habib AS (ed.). *Postoperative nausea and vomiting: A practical guide*. Cambridge University Press, 2016.
4. Eberhart LHJ et al. Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. *British journal of anaesthesia*, 2004;93(3):386-392.
5. Apfel ChC et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1999;91(3):693-693.
6. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1999;91(1):109-118.
7. Apfel CC et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *British journal of anaesthesia*, 2002;88(5):659-668.
8. Visser K et al. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane–nitrous oxide: postoperative nausea and vomiting and economic analysis. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2001;95(3):616-626.
9. Orhan-Sungur M et al. Does supplemental oxygen reduce postoperative nausea and vomiting? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia & Analgesia*, 2008;106(6):1733-1738.
10. Grabowska-Gawel A, Porzych K, Piskunowicz G. Risk factors and frequency of postoperative nausea and vomiting in patients operated under general anesthesia. *Przegląd lekarski*, 2006;63(2):72-76.
11. Van Den Bosch JE et al. Assessing the applicability of scoring systems for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 2005;60(4):323-331.
12. Koivuranta M, Läärä E. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 1998;53(4):413.
13. Bourdaud N et al. Development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients: the VPOP score. *Pediatric Anesthesia*, 2014;24(9):945-952.
14. Scuderi PE. Pharmacology of antiemetics. *International anesthesiology clinics*, 2003;41(4):41-66.
15. McDonnell C et al. Fatal peri-operative acute tumour lysis syndrome precipitated by dexamethasone. *Anaesthesia*, 2008;63(6):652-655.

INZERCE