

정맥내 자가 조절 통증치료 사용 환자에서 Ondansetron 혹은 Dolasetron의 투여가 술 후 오심 및 구토 억제에 미치는 효과

아주대학교 의과대학 마취통증의학교실, *서울보훈병원 마취통증의학과

김민석* · 이숙영 · 김진수 · 민상기 · 박용덕* · 박형주

The Effect of Ondansetron or Dolasetron for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Patients with Intravenous Patient-controlled Analgesia

Min Suk Kim, M.D.*, Sook Young Lee, M.D., Jin Soo Kim, M.D., Sang Kee Min, M.D., Young Duk Park, M.D.*, and Hyung Joo Park, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Ajou University, Suwon, *Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea

Background: Postoperative nausea and vomiting (PONV) are common problems in patients undergoing breast surgery or with intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA). We evaluated the effect of ondansetron or dolasetron for the prevention of PONV in patients undergoing a mastectomy with IV PCA.

Methods: A total of 126 patients were randomly divided into three groups. The PCA group was a control group. For the PCAO group (IV PCA mixed with ondansetron), 4 mg ondansetron was intravenously injected 30 min before the end of surgery and 8 mg was mixed in IV PCA. For the PCAD group (IV PCA mixed with dolasetron), 10 mg dolasetron and 20 mg was administered as same manner with the PCAO group. The incidence of PONV, the need for rescue antiemetics, adverse events, and the nausea and vomiting severity score were analyzed for 1 hour and 24 hours postoperative periods.

Results: During the first 24 hours postoperatively, the incidence of PONV was 76.2% for the PCA group, 70.7% for the PCAO group ($P > 0.05$ versus the PCA group) and 66.7% for the PCAD group ($P > 0.05$ versus the PCA group), respectively. The incidence of need for rescue antiemetics was 40.5% for the PCA group, 9.5% for the PCAO group ($P < 0.05$ versus the PCA group) and 4.8% for the PCAD group ($P < 0.05$ versus the PCA group), respectively.

Conclusions: In the patients receiving IV PCA after a mastectomy, ondansetron or dolasetron were not effective for the reduction of the incidence of PONV. However, the need for rescue antiemetics was significantly decreased. (Korean J Anesthesiol 2007; 53: 624~9)

Key Words: dolasetron, intravenous patient-controlled analgesia, mastectomy, ondansetron, postoperative nausea and vomiting.

서 론

수술 후의 오심 및 구토(postoperative nausea and vomiting, PONV)는 환자에게 많은 고통과 불만을 초래하며 환자는 불쾌감과 고통을 겪게 된다. 이의 예방 및 치료를 위한 다양한 처치에도 불구하고 발생빈도는 약 20-30%를 보이며

환자의 성별, PONV의 과거력, 마취기법 및 시간, 술 후 통증의 유무 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있다.¹⁾

유방절제술은 중년의 여성이 주로 수술을 받는 등의 이유로 PONV의 발생빈도가 높아 그 발생률이 약 60%까지 보고되고 있다.²⁾ 또한 최근 수술 후 통증 치료를 위한 정맥내 자가 조절 통증치료(Intravenous patient-controlled analgesia, IV-PCA)가 보편화되어 있으나, 아편유사제의 지속적 투여로 인한 오심과 구토가 흔한 부작용으로 이에 대한 치료 및 예방이 필요하다.

PONV를 예방하기 위한 약제들로 항히스타민제, 항콜린제, 도파민 수용체 길항제 등이 사용되어 왔으나 최근에는 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) 길항제가 많이 사용되고 있다. 그 중 ondansetron은 미주신경말단, 위장과 점막, 화학수용체

논문접수일 : 2007년 9월 4일

책임저자 : 이숙영, 경기도 수원시 팔달구 원천동 산5
아주대학병원 마취통증의학과, 우편번호: 442-721
Tel: 031-219-4658, Fax: 031-219-5579

E-mail: anesylee@ajou.ac.kr

석사학위 논문임.

유발영역(chemoreceptor trigger zone, CTZ)에 존재하는 5-HT₃ serotonin 수용체를 선택적으로 길항하여 오심과 구토를 억제하는 약물로서 현재 가장 많이 사용되고 있으나 부작용으로 두통, 간효소치의 경미한 상승 등이 보고되어 있고³⁾ 약의 단가가 비싼 것이 단점이다. Dolasetron은 ondansetron과 같은 5-HT₃ 길항제로서 ondansetron과 비슷한 효과를 보이면서 가격이 싼 장점이 있어,⁴⁾ 최근 연구가 많이 되고 있는 약물이지만 IV PCA로 인한 오심 및 구토에 대한 억제 효과에 대해서는 국내 연구된 바가 없다. 이에 본 저자들은 유방절제술 후 IV PCA로 수술 후 통증치료를 받는 환자들에서 ondansetron과 dolasetron의 투여가 PONV 예방에 미치는 효과를 비교하여 보았다.

대상 및 방법

연구는 본원 수술실에서 유방절제술을 시행 받은 미국 마취과학회 신체등급분류 1, 2급에 해당하는 건강한 성인여성 126명을 대상으로 환자의 동의하에 전향적으로 진행하였으며, 기왕력에서 심각한 폐, 심장, 간, 신장 기능의 이상 및 내분비 기능의 장애를 가진 환자 및 수술 전 24시간 안에 항구토제를 복용한 경우나 약물 중독의 과거력이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 대상 환자들의 연령, 체중, 신장, 마취시간, 회복시간, 차멸미의 과거력 및 PONV의 과거력은 각 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

마취전 처치로 glycopyrrolate 0.004 mg/kg과 midazolam 0.05 mg/kg을 수술 30분전에 근주하였고 마취유도를 위해서 thio-pental sodium 4 mg/kg과 alfentanyl 1 mg 그리고 rocuronium 0.6 mg/kg을 정주하였으며, O₂-N₂O 2 L/min와 1.5-2.5 vol% sevoflurane 또는 1.0-1.5 vol% enflurane으로 마취유지를 하였다.

연구는 맹검법으로 시행되었으며, 대상 환자들은 무작위로 세 군으로 나뉘었는데, PCA 군은 수술종료전 생리식염수 10 ml 정주후 PCA 용기에 fentanyl 1,000 µg과 ketorolac 180 mg을 넣은 후 생리식염수를 혼합하여 총 100 ml로 하여 투여한 군이었고, PCAO군은 수술종료 전 ondansetron 4 mg을 정주하고 PCA 용액 조성에 ondansetron 8 mg을 혼합한 군이었고, PCAD군은 수술종료 전 dolasetron 10 mg을 1회 정주하고 PCA 용액에 dolasetron 20 mg을 혼합하여 투여한 군이었다. 이 때 1회 정주액은 생리식염수를 혼합하여 10 ml로 통일하였으며, 각각의 항구토제를 뺀 나머지 PCA 용액 조성은 PCAO군, PCAD군 모두 PCA군과 동일하였다. IV PCA는 일시주입량을 2 ml, 폐쇄간격을 15분, 지속주입량은 시간당 2 ml로 하였다.

술 후 1시간째 회복실에서, 그리고 술 후 24시간째 병실에서 오심 혹은 구토의 유무, 오심의 정도, 구토의 정도, 부작용발생 유무, 추가 항구토제 투여 여부를 조사하였는데, 오심 혹은 구토 중 한 가지만 있어도 PONV가 발생한 것으로 간주하였으며, 회복실에서 1시간 동안은 연구에 익숙한 간호사가, 병실에서 24시간 후에는 전공의가 방문하거나 전화로 조사하였다. 각 시점에서 오심 혹은 구토가 있었는지 여부를 예, 아니오로 대답하게 한 후 오심만 있었던 경우는 측정 시점에서의 오심의 정도를 0-10 점으로 표현하게 하였는데, 오심이 전혀 없는 것을 0점, 제일 심한 오심을 10점이라 한 후 점수를 환자가 선택하게 하였다. 이후 0점은 오심 없음으로, 1-3점은 mild, 4-6점은 moderate, 7-10점은 severe로 오심의 심한 정도를 다시 분류하였다. 구토가 있었던 경우는 각 기간 내에 구토의 횟수를 물어본 후 정도를 나누었는데, 1회 구토는 mild, 2회의 구토는 moderate, 3회 이상의 구토는 severe로 나누어 평가하였으며, 환자가 지속적인 PONV를 호소할 때 추가 항구토제로 metoclopra-

Table 1. Demographic and Anesthesia Data

	PCA group (n = 42)	PCAO group (n = 42)	PCAD group (n = 42)
Age (yr)	44.1 ± 9.2	45.4 ± 8.5	46.4 ± 7.3
Weight (kg)	58.2 ± 8.6	57.5 ± 8.3	60.0 ± 8.1
Height (cm)	159.4 ± 4.4	157.7 ± 4.5	158.5 ± 5.0
Duration of anesthesia (min)	171.4 ± 47.6	197.8 ± 33.0	192.4 ± 66.1
Duration of surgery (min)	143.8 ± 44.0	175.3 ± 91.9	168.1 ± 55.1
Recovery time (min)	12.7 ± 6.4	14.0 ± 7.5	13.0 ± 7.8
History of motion sickness	10	11	14
History of PONV	5	3	3

Values are expressed as mean ± SD or number of patients. PCA group: IV PCA only, PCAO group: IV PCA + ondansetron (bolus 4 mg + PCA mix 8 mg), PCAD group: IV PCA + dolasetron (bolus 10 mg + PCA mix 20 mg), PONV: postoperative nausea and vomiting. No significant difference among the groups.

mide 10 mg을 정주하였다.

측정치는 SPSS 10.0 프로그램을 이용하여 각 군 간의 특성 및 정도는 one-way ANOVA test와 Bonferroni test로, PONV 발생빈도, 추가 항구토제 투여횟수, 부작용 발생빈도는 Chi-square test를 이용하여 분석하였으며, P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

전체적인(0-24시간) PONV의 발생빈도는 PCA군 76.2%, PCAO군 70.7%, PCAD군 66.7%로 각 군 간에 유의한 차이가 없었다(P > 0.05). 수술후 1-24시간 사이의 PONV의 발생빈도는 PCA군 61.9%, PCAO군 57.1%, PCAD군 59.5%로 각 군 간에 차이가 없었다(P > 0.05)(Table 2).

전체적인 추가 항구토제의 투여 빈도는 PCA군 40.5%, PCAO군 9.5%, PCAD군 4.8%로 PCA군에 비해 PCAO군과, PCAD군에서 유의하게 낮았다(P < 0.05). 1-24시간 사이의 추가 항구토제의 투여 빈도도 PCA군 33.3%, PCAO군 7.1%, PCAD군 2.4%로 PCA군에 비해 PCAO군과 PCAD군에서 유의하게 낮았다(P < 0.05)(Table 2).

전체적인 부작용의 출현빈도는 PCA군 26.8%, PCAO군 42.9%, PCAD군 38.1%로 각 군 간에 유의한 차이는 없었으며, 두통과 현기증 외의 증상으로는 손발 저림, 배뇨곤란

Table 2. Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting

	PCA group (n = 42)	PCAO group (n = 42)	PCAD group (n = 42)
0-1 hr			
Nausea only	14 (33.3)	12 (28.6)	7 (16.7)
Vomiting	3 (7.1)	5 (12.2)	7 (16.7)
PONV	17 (40.0)	17 (40.0)	14 (33.0)
Rescue antiemetics	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.4)
1-24 hr			
Nausea only	15 (35.7)	13 (31.0)	10 (23.8)
Vomiting	11 (26.2)	11 (26.2)	15 (35.7)
PONV	26 (61.9)	24 (57.1)	25 (59.5)
Rescue antiemetics	14 (33.3)	3 (7.1)*	1 (2.4)*
Overall			
Nausea	24 (57.1)	22 (52.4)	16 (38.1)
Vomiting	13 (31.0)	13 (31.0)	17 (40.5)
PONV	32 (76.2)	29 (70.7)	28 (66.7)
Rescue antiemetics	17 (40.5)	4 (9.5)*	2 (4.8)*

Values are expressed as number of patients(%). PCA group: IV PCA only, PCAO group: IV PCA + ondansetron (bolus 4 mg + PCA mix 8 mg), PCAD group: IV PCA + dolasetron (bolus 10 mg + PCA mix 20 mg), PONV: postoperative nausea and vomiting. *: P < 0.05 compared with PCA group.

등이 있었다(Table 3).

오심 정도와 구토 정도는 각 군 간에 차이가 없었다(Table 4).

Table 3. Incidence of Adverse Events

	PCA group (n = 42)	PCAO group (n = 42)	PCAD group (n = 42)
0-1 hr			
Adverse events	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)
Headache	0	0	0
Dizziness	1	1	1
Others	0	0	0
1-24 hr			
Adverse events	13 (31.7)	18 (42.9)	15 (35.7)
Headache	7	6	7
Dizziness	7	11	13
Others	2	3	2
Overall			
Adverse events	11 (26.8)	18 (42.9)	16 (38.1)

Values are expressed as number of patients(%). PCA group: IV PCA only, PCAO group: IV PCA + ondansetron (bolus 4 mg + PCA mix 8 mg), PCAD group: IV PCA + dolasetron (bolus 10 mg + PCA mix 20 mg).

Table 4. Nausea Severity Score (NSS) and Vomiting Severity Score (VSS)

	PCA group (n = 42)	PCAO group (n = 42)	PCAD group (n = 42)
NSS			
0-1 hr			
Mild	7	7	7
Moderate	6	3	0
Severe	1	3	0
1-24 hr			
Mild	9	11	4
Moderate	2	0	3
Severe	4	2	3
VSS			
0-1 hr			
Mild	3	3	7
Moderate	0	2	0
Severe	0	0	0
1-24 hr			
Mild	6	2	9
Moderate	2	4	4
Severe	3	5	1

Values are expressed as number of patients(%). PCA group: IV PCA only, PCAO group: IV PCA + ondansetron (bolus 4 mg + PCA mix 8 mg), PCAD group: IV PCA + dolasetron (bolus 10 mg + PCA mix 20 mg).

고 찰

수술 후 오심과 구토는 전신마취 후 흔히 발생하는 부작용의 하나로서 대부분 큰 문제가 없지만, 탈수, 전해질의 이상이나 드물게는 수술 상처 부위의 파열이나 출혈 등으로 수술 실패를 초래할 수 있어 최근 이의 예방과 치료를 위하여 많은 방법이 연구되고 있다. 그 빈도는 일반적인 수술에서 30% 정도이나 여성, 비흡연자, 복강경수술 등의 고위험군의 환자에서는 70% 정도의 빈도를 보인다.⁵⁾

PONV의 발생원인은 아직 확실하지 않지만 최근까지 밝혀진 신경전달물질로는 serotonin, dopamine, muscarine, acetylcholine, neurokinin-1, histamine, 그리고 opioid 등이 있고 부교감 신경의 자극에 의해 전정신경, 설인신경, 미주신경 등이 화학수용체 유발영역을 자극하여 발생하는 것으로 알려져 있다.⁶⁾

PONV의 위험인자로는 환자관련인자, 수술관련인자, 마취관련인자 등이 있다.

환자관련인자중 가장 중요한 것으로는 사춘기 이후의 여성으로 남성보다 세배 정도 더 많이 발생하고 사춘기 이전에는 남녀의 차이가 없는 것으로 보아 호르몬의 영향 때문이라 생각되고 있다.^{7,8)} 또한 비흡연자, 멀미의 기왕력이나 술 후 오심 및 구토의 기왕력이 있는 경우에도 PONV의 빈도가 높다.

수술관련인자로는 수술시간이 길수록 PONV의 빈도가 높아지고, 수술종류로는 본 연구의 대상이었던 유방수술 외에도 복강경하수술, 갑상선절제술, 이비인후과 수술 등이 있으며 소아의 경우 사시교정술이나 아테노이드 편도선 절제술, 고환교정술 등이 PONV 빈도가 높다. 마취관련인자로는 흡입마취제의 사용, N₂O의 사용, 많은 양(> 2.5 mg)의 neostigmine의 사용이나 술 중 또는 술 후의 아편유사제 이용 등이 PONV의 빈도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.^{9,10)}

Choi 등은¹¹⁾ 한국인에서의 PONV의 위험인자를 여성, PONV의 과거력이나 멀미의 과거력, 1시간 이상의 마취시간, 비흡연자 그리고 PCA에 아편유사제의 사용 등 5가지로 제시하였다.

PONV의 예방을 위해 기존의 항오심제인 항히스타민제, 항콜린제, 도파민 수용체 길항제 등이 가격이 저렴하여 많이 사용되어 왔으나 진정작용이나 추체외로 증상 등의 부작용이 있어 최근에는 5-HT₃ 수용체의 선택적 길항제가 많이 사용되고 있다.

Ondansetron은 5-HT₃ 수용체에 serotonin과 경쟁적으로 작용하여 항구토작용을 나타내는 약물로서 최근에 많이 사용되고 있으나 약가가 비싸고 현기증, 근육통, 변비 등의 부작용이 나타날 수 있다. 또다른 5-HT₃ 선택적 길항제인

dolasetron은 국내에 최근에 소개된 약물로서 투여 후 빠르게 hydrodolasetron으로 대사되어 항구토효과를 나타내는데 반감기는 8시간으로 ondansetron의 3시간에 비해서 길고 공격도 저렴하다.

Ondansetron의 1회 정주 용량으로는 외국 혹은 국내 논문에 4 mg 혹은 50-75 μg/kg 정주가 많이 추천되고 있다.^{12,13)} Dolasetron은 국내 연구 논문이 거의 없으며, Philip 등은¹⁴⁾ 평균 몸무게 70kg 정도인 환자들을 대상으로 한 연구에서 dolasetron 12.5 mg 이상을 정주하여도 PONV 예방효과가 증대되지 않는다고 보고하였다. Meyer 등은¹⁵⁾ ondansetron 4 mg 과 dolasetron 12.5 mg 정주시의 PONV 치료효과를 비교하였을 때, 구토 빈도에는 차이가 없었지만, 추가 항구토제를 필요로 했던 환자의 빈도가 70%와 40%로 dolasetron 12.5 mg이 약간 더 좋은 효과를 보였다고 보고하였다. 본 연구에서는 ondansetron 4 mg 과 dolasetron 10 mg을 정주한 후 이의 2배 용량을 PCA 용액에 혼합하였다.

Ondansetron과 dolasetron등 항세로토닌 제제의 투여시기에 대해서는 아직 논란이 있어, 제조회사에서는 마취나 수술로 인한 오심 유발 자극이 도달하기 전 화학수용체 유발영역의 수용체를 차단하는 것이 효과적이라고 하였으나 Tang 등에¹⁶⁾ 의한 연구에 의하면 수술 종료 시에 ondansetron 4 mg을 투여하는 것이 PONV 예방에 유효하면서 환자의 만족도를 높일 수 있다 하였다. 본 연구에서는 ondansetron의 경우 반감기가 3시간으로 dolasetron의 8시간보다 짧고 투여 시기에 따른 항오심효과가 차이가 없다는 Tang 등의 연구 결과에 비추어 수술 종료 시에 ondansetron 이나 dolasetron을 투여하였다.

최근 IV PCA를 사용한 수술 후 통증치료가 광범위하게 보편화되어 환자 자신이 직접 통증치료에 참여하여 개인의 필요에 따른 진통제의 적정이 가능하여 환자의 만족도를 높이고 있다. 그러나 IV PCA에 포함되는 아편유사제는 투여경로 및 약물의 종류에 상관없이 용량 의존적으로 오심 및 구토를 일으키는데, 기전은 화학수용체 유발 영역(chemoreceptor trigger zone)을 직접 자극하거나 움직임에 의해 전정기관을 자극시키기 때문이라고 알려져 있다.¹⁷⁾ 이런 아편유사제에 의한 부작용은 아편유사제의 용량을 줄이면 감소하는데, Martin 등은⁹⁾ morphine을 10 mg 줄일 때마다 오심의 빈도가 9% 감소된다고 하였다.

아편유사제에 의한 PONV의 빈도는 Parker 등은¹⁸⁾ 19-42%, Benzon 등은¹⁹⁾ 30-50%로 보고하고 있으며 90%까지 발생되었다는 보고도 있었다.²⁰⁾ 본 연구에서는 PCA군에서 76.2%의 높은 발생빈도를 보였으며, 아편유사제 사용시 30% 정도의 PONV 발생증가를 보였다.

아편유사제를 사용한 IV PCA 사용시 PONV의 예방에 대한 연구를 보면 Davies 등은²¹⁾ 복식 자궁절제술 후 morphine

PCA를 시행 받는 환자에서 마취유도 시와 그 후 8시간에 ondansetron 4 mg 씩을 정맥 투여했으나 PONV의 빈도를 위약군에 비해 감소시키지 못한다고 하였으며 이는 ondansetron 투여에 의해 PONV 발생빈도를 감소시키지는 못한 본 연구결과와 일치하였다.

그러나 Tzeng 등은²²⁾ 복식자궁절제술 후 경막외강으로 morphine을 수술 후 통증에 사용한 환자에서 수술전 ondansetron 4 mg의 투여가 술 후 PONV의 빈도와 추가항구토제의 투여빈도를 의의있게 감소시킨 것으로 보고하였고 추가항구토제의 빈도를 줄인 점은 본 연구결과와 일치하였다.

Dolasetron의 경우 아직 이에 대한 국내 연구가 별로 없는데 본 연구에서는 ondansetron과 마찬가지로 아편유사제를 사용한 통증증가조절시 나타나는 PONV의 빈도를 항구토제를 투여하지 않았던 PCA 군에 비해 유의하게 낮추지 못하였는데, 이는 dolasetron이 ondansetron과 같은 작용 기전을 가지기 때문인 것으로 생각되어진다.

본 연구에서 ondansetron 혹은 dolasetron의 투여가 PONV의 발생빈도는 줄이지 못하였으나, 추가 항구토제의 투여는 의의있게 감소시켰는데, 이는 ondansetron 혹은 dolasetron이 PONV 빈도는 감소시키지 못하였어도 오심의 심한 정도는 어느 정도 감소시켜 나타난 결과가 아닐까 생각되어진다. 그러나, 본 연구에서 각 시점에서 오심의 정도는 각 군 간에 차이가 없었는데(Table 4), 이는 오심의 정도 조사시 각 기간 내에 느꼈던 가장 심한 오심을 기록한 것이 아니라, 각 조사 시점에서 환자가 느끼는 오심의 정도를 조사하였기 때문인 것 같다. 예로, PCA군의 경우 이미 술후 1시간 동안 3명, 술후 1-24시간 동안 14명의 환자가 추가 항구토제인 metoclopramide를 정주받은 상태에서 조사한 오심의 정도가 추가 항구토제를 거의 정주받지 않은 PCAO 혹은 PVAD군과 동일하였으므로, PCA군에 추가 항구토제가 정주되지 않았다고 가정하면, 각 시점에서의 오심의 정도는 PCA군에서 더 높게 나왔으리라 예상된다.

수술 후 통증조절을 위하여 fentanyl과 ketorolac으로 IV PCA를 시행 받는 유방절제술 환자에서 수술 종료 전 항구토제로 ondansetron 4 mg 정주와 8 mg 혼합 또는 dolasetron 10 mg 정주와 20 mg 혼합을 사용하여 PONV 예방에 미치는 효과를 살펴보았다. 이 용량으로는 아편유사제에 의한 PONV의 발생 빈도를 감소시키지 못하였으며, 추가 항구토제를 요구하는 환자수만 PCA군 40.5%에서 PCAO군 9.5%, PCAD군 4.8%로 감소시켰다. 따라서 PONV의 예방에 더 많은 용량이 필요한 것인지 또는 다른 약제와의 혼합투여가 필요한 지에 대한 연구가 추후 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
2. Oddby-Muhrbeck E, Jakobsson J, Andersson L, Askergrén J: Postoperative nausea and vomiting: a comparison between intravenous and inhalation anaesthesia in breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 52-6.
3. Naylor RJ, Rudd JA: Pharmacology of ondansetron. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 6(Suppl): 3-10.
4. Balfour JA, Goa KL: Dolasetron: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of nausea and vomiting induced by chemotherapy, radiotherapy or surgery. *Drugs* 1997; 54: 273-98.
5. Gan TJ: Postoperative nausea and vomiting: can it be eliminated? *JAMA* 2002; 287: 1233-6.
6. Gan TJ: Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006; 102: 1884-98.
7. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schauffelen A, Treiber M, et al: The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg* 2004; 99: 1630-7.
8. Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, Forrest JB: Menstruation increases the risk of nausea and vomiting after laparoscopy: a prospective randomized study. *Anesthesiology* 1993; 78: 272-6.
9. Redmond M, Glass PS: Opiate-induced nausea and vomiting: what is the challenge? *Anesth Analg* 2005; 101: 1341-2.
10. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF: Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg* 2005; 101: 1343-8.
11. Choi DH, Ko JS, Ahn HJ, Kim JA: A Korean predictive model for postoperative nausea and vomiting. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 811-5.
12. Sadhasivam S, Shende D, Madan R: Prophylactic ondansetron in prevention of PONV following pediatric strabismus surgery: a dose-response study. *Anesthesiology* 2000; 92: 1035-42.
13. Watcha MF, Bras PJ, Cieslak GD, Pennant JH: The dose-response relationship of ondansetron in preventing postoperative emesis in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1995; 82: 47-52.
14. Philip BK, McLeskey CH, Chelly JE, McKenzie R, Kovac AL, Diemunsch P, et al: Pooled analysis of three large clinical trials to determine the optimal dose of dolasetron mesylate needed to prevent postoperative nausea and vomiting. *J Clin Anesth* 2000; 12: 1-8.
15. Meyer TA, Roberson CR, Rajab MH, Davis J, McLeskey CH: Dolasetron versus ondansetron for the treatment of postoperative nausea vomiting. *Anesth Analg* 2005; 100: 373-7.
16. Tang J, Wang B, White PF, Watcha MF, Qi J, Wender RH: The

- effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic anti-emetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 1998; 86: 274-82.
17. Bollish SJ, Collins CL, Kirking DM, Bartlett RH: Efficacy of patient controlled versus conventional analgesia for postoperative pain. *Clin Pharm* 1985; 4: 48-52.
18. Parker RK, Holtman B, White PF: Patient controlled analgesia. Does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery? *JAMA* 1991; 266: 1947-52.
19. Benzon HT, Wong HY, Belavic AM, Goodman I, Mitchell D, Lefheit T, et al: A randomized double-blind comparison of epidural fentanyl infusion versus patient-controlled analgesia with morphine for postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 1993; 76: 316-22.
20. Madej TH, Wheatley RG, Jackson IJ, Hunter D: Hypoxemia and pain relief after lower abdominal surgery : comparison of extradural and patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 554-7.
21. Davies PR, Warwick P, O'Connor M: Antiemetic efficacy of ondansetron with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 1996; 51: 880-2.
22. Tzeng JI, Chu KS, Ho ST, Cheng KI, Liu KS, Wang JJ: Prophylactic iv ondansetron reduces nausea, vomiting and pruritis following epidural morphine for postoperative pain control. *Can J Anaesth* 2003; 50: 1023-6.
-