



## Użyteczność punktacji Apfel w przewidywaniu pooperacyjnych nudności i wymiotów – doświadczenia jednego ośrodka

### Usefulness of Apfel score to predict postoperative nausea and vomiting – single-center experiences

Michał P. Pluta<sup>1</sup>, Łukasz J. Krzych<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### STRESZCZENIE

**WSTĘP:** Pooperacyjne nudności i wymioty (*postoperative nausea and vomiting* – PONV) wpływają na pogorszenie komfortu pacjenta, przedłużają hospitalizację i mogą prowadzić do poważnych powikłań. Przewidywanie, u którego pacjenta ryzyko wystąpienia PONV jest duże, może pomóc lekarzowi w podjęciu decyzji o zastosowaniu profilaktyki przeciwwymiotnej.

**MATERIAŁ I METODY:** Przeprowadzono prospektywną obserwację w grupie 101 pacjentów (w tym 54 kobiet; mediana wieku 64 lata; 51 ASA3+), poddanych zabiegom operacyjnym w okresie od 01.2017 r. do 03.2017 r. w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym. Zebrano niezbędne dane demograficzne i kliniczne, oszacowano ryzyko w skali Apfel. Za ostateczny wynik przyjęto wystąpienie PONV w pierwszej dobie po zabiegu.

**WYNIKI:** Średni czas znieczulenia wynosił  $216 \pm 121$  min. Większość pacjentów ( $n = 86$ ) była hospitalizowana na oddziale chirurgii przewodu pokarmowego. Profilaktykę antyemetyczną zastosowano u 68 osób. Mediana skali Apfel wynosiła 2 pkt (IQR 2–3). Wynik maksymalny w skali Apfel uzyskało 14 pacjentów, natomiast PONV wystąpiły u 9. Chociaż żaden z pojedynczych czynników ryzyka nie był w stanie przewidzieć z dobrą skutecznością wystąpienia PONV, to całkowity wynik skali Apfel był przydatny w  $\frac{3}{4}$  przypadków (AUC = 0,734; 95% CI 0,636–0,817;  $p < 0,01$ ). Zastosowanie leków przeciwwymiotnych spowodowało 65% redukcję występowania PONV (OR = 0,35; 95% CI 0,08–1,4;  $p = 0,1$ ).

**WNIOSKI:** Skala Apfel z dość dobrą skutecznością pozwoliła przewidzieć, u kogo wystąpią PONV, jednak potrzebne są dalsze badania nad identyfikacją pacjentów, u których powinno się zastosować profilaktykę przeciwwymiotną.

#### SŁOWA KLUCZOWE

skala Apfel, PONV, profilaktyka PONV

Received: 15.09.2017

Revised: 06.11.2017

Accepted: 12.11.2017

Published online: 26.10.2018

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Łukasz Krzych, Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. + 48 32 789 42 01, e-mail: lkrzych@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
www.annales.sum.edu.pl



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Postoperative nausea and vomiting (PONV) are uncomfortable for patients, can prolong hospitalization and can lead to more serious complications, including inadequate pain control or respiratory failure. Accurately predicting which patients are at risk of PONV can help physicians decide when to recommend prophylactic antiemetics. The aim of the study was to verify whether the Apfel score is useful in predicting postoperative nausea and vomiting.

**MATERIAL AND METHODS:** A prospective observation was performed in a group of 101 patients (54F; median age 64y; 51 ASA3+) who underwent surgery between 01.2017 and 03.2017 in a high-volume university hospital. Demographic and clinical data was recorded and the Apfel score was calculated. For the final result, the occurrence of PONV on the first day after surgery was accepted.

**RESULTS:** The mean time of anesthesia was  $216 \pm 121$  min. Most patients ( $n = 86$ ) underwent gastro-intestinal surgery. Antiemetic prophylaxis was given to 68 persons. The median Apfel score was 2 (IQR 2–3). An Apfel score of 4 pts was found in 14 subjects. Postoperative nausea and vomiting occurred in 9 patients. Although none of the individual components of the Apfel scale predicted PONV in bivariate comparisons, the total score was useful in predicting PONV (AUC = 0.734; 95% CI 0.636–0.817;  $p < 0.01$ ). Antiemetic treatment resulted in a 65% reduction in the occurrence of PONV (OR = 0.35; 95% CI 0.08–1.4;  $p = 0.1$ ).

**CONCLUSIONS:** Although the Apfel score helps recognize patients at risk of PONV, identifying patients who should receive prophylactic antiemetics needs further investigation.

### KEY WORDS

Apfel score, PONV, postoperative nausea and vomiting prophylaxis

## WSTĘP

Pooperacyjne nudności i wymioty (*postoperative nausea and vomiting* – PONV) stanowią istotny problem w medycynie okołoperacyjnej. Poza bólem są one najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami przez pacjentów poddanych znieczuleniu i zabiegom chirurgicznym [1]. Na podstawie dostępnych badań szacuje się, że problem ten może dotyczyć nawet 80% pacjentów [2]. Dolegliwościom tym należy intensywnie zapobiegać, ponieważ narażają chorych na poważne powikłania w postaci zachyłstowego zapalenia płuc, wymagającego chirurgicznego zaopatrzenia rozcięcia się zespoleń, czy niekontrolowanego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Dodatkowo PONV znacząco obniżają komfort pacjenta. Szacuje się, że koszty leczenia pacjentów z powikłaniami PONV w Stanach Zjednoczonych sięgają nawet tysiąca dolarów za dzień pobytu [3]. Nie dziwi więc fakt, że od wielu lat trwają badania nad opracowaniem narzędzia, które w dobry sposób pozwalałoby zidentyfikować pacjentów, u których ryzyko PONV jest duże.

W 1999 r. Apfel i wsp. [4] zaproponowali skalę złożoną z czterech niezależnych czynników ryzyka, a za obecność każdego z nich (płeć żeńska, niepalenie tytoniu, PONV lub choroba lokomocyjna w wywiadzie, pooperacyjne stosowanie opioidów) chory otrzymuje 1 pkt. Wraz ze wzrostem sumarycznej liczby punktów wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia

PONV, sięgając 80% u osób obciążonych wszystkimi czterema czynnikami [4].

Celem pracy była ocena, czy punktacja (skala) Apfel pozwala przewidzieć wystąpienie nudności i wymiotów u pacjentów w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym.

## MATERIAŁ I METODY

Badanie prowadzono jednoosobowo od 01.2017 r. do 03.2017 r. Zbadano 101 pacjentów poddanych zabiegom operacyjnym, hospitalizowanych na trzech oddziałach: chirurgii przewodu pokarmowego ( $n = 86$ ), neurochirurgii ( $n = 7$ ) oraz ginekologii i położnictwa ( $n = 8$ ). Kryterium wykluczenia stanowił brak możliwości zebrania logicznego wywiadu w okresie przed- i pooperacyjnym ( $n = 2$ ).

W celu zebrania niezbędnych danych skonstruowano autorski kwestionariusz uwzględniający: wiek chorego, czynniki ryzyka zawarte w skali Apfel, stosowane leki, w tym anestetyki, środki przeciwbólowe i przeciwwymiotne – zarówno przed zabiegiem, jak i po, czas trwania i typ znieczulenia, wynik w skali Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologów (ASA Physical Status), obszar przeprowadzanej operacji oraz założenie w trakcie zabiegu sondy żołądkowej. Analizowanym punktem końcowym było wystąpienie PONV w pierwszej dobie pooperacyjnej. Dodatkowo



odnotowano nasilenie PONV z wykorzystaniem skali numerycznej 0–10 pkt (0 – brak dyskomfortu, 10 – największy dyskomfort).

Kwalifikowani pacjenci nie otrzymywali leków o działaniu antyemetycznym i nie mieli założonej sondy żołądkowej od momentu przyjęcia do szpitala aż do rozpoczęcia znieczulenia.

Znieczulenie ogólne wykonano u 95 pacjentów. Opioidem stosowanym w trakcie zabiegu w tej grupie był fentanyl, indukcję znieczulenia przeprowadzano z użyciem propofolu. Do podtrzymania znieczulenia wykorzystywano propofol ( $n = 6$ ), sewofluran ( $n = 62$ ) lub desfluran ( $n = 27$ ). U pozostałych pacjentów wykonano znieczulenie podpajęczynówkowe ( $n = 6$ ). Z uwagi na obserwacyjny, nieinterwencyjny charakter badania zgoda komisji etyki na jego realizację nie była wymagana [5]. Procedury postępowania anestezyjologicznego i zbierania danych, wykorzystane w niniejszym projekcie, nie odbiegały od standardu postępowania w okresie okołoperacyjnym w ośrodku.

Analizę statystyczną prowadzono na podstawie procedur dostępnych w licencjonowanym oprogramowaniu MedCalc v14. Zmienne ilościowe przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (*interquartile range* – IQR). Zmienne jakościowe przedstawiono w postaci wartości bezwzględnych i odsetka. Korelacje oceniano na podstawie wartości współczynnika rang Spearmana. Ocenę różnic między zmiennymi ilościowymi prowadzono z wykorzystaniem testu U Manna-Whitneya, dla zmiennych jakościowych stosowano test chi-kwadrat. Dla zmiennych jakościowych oszacowano właściwe ilorazy szans (*odds ratio* – OR) i ich 95% przedziały ufności (*confidence interval* – CI). Trafność diagnostyczną oceniano za pomocą analizy krzywych ROC i pola pod krzywą (*area under curve* – AUC). Przyjęto kryterium znaczeniowości statystycznej  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

Grupę badaną stanowiło 101 pacjentów, w tym 54 kobiety i 47 mężczyzn. Mediana wieku wynosiła 64 lata (IQR 53–70). Mediana wyniku w skali Apfel wynosiła 2 pkt (IQR 2–3). Powikłania w postaci PONV wystąpiły u 9 pacjentów (wszyscy poddani byli znieczuleniu ogólnemu złożonemu). Analizę potencjalnych czynników ryzyka PONV przedstawiono w tabeli I.

Wiek badanych nie różnicował chorych z PONV oraz bez tego powikłania (mediana wieku w grupach PONV+ vs. PONV-: 58 lat; IQR 51–67 vs. 64 lata; IQR 53–70;  $p = 0,5$ ) (ryc. 1).

Mediana czasu trwania znieczulenia wynosiła 205 min (IQR 120–300). W grupie chorych, u których wystąpiły PONV, czas zabiegu był nieco dłuższy (mediana w grupach PONV+ vs. PONV-: 260 min; IQR 189–351 vs. 197,5 min; IQR 115–300;  $p = 0,2$ ) (ryc. 2). Typ i rodzaj zastosowanego anestetyku oraz typ i rodzaj zabiegu chirurgicznego nie miały związku z częstością występowania PONV ( $p > 0,05$  dla wszystkich).

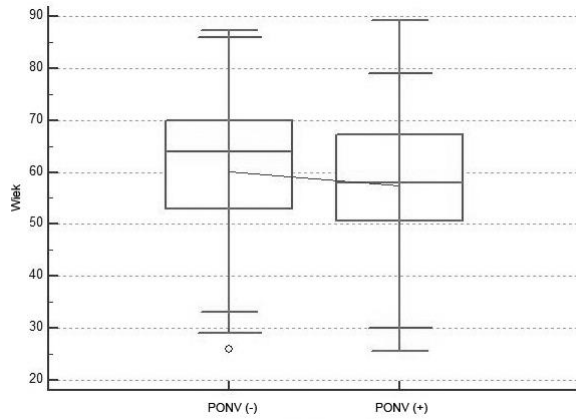
Chociaż żaden z pojedynczych czynników ryzyka nie był w stanie przewidzieć wystąpienia PONV (tab. I), to całkowity wynik w skali Apfel w 73,4% pozwalał na predykcję wystąpienia tego powikłania (AUC = 0,734; 95% CI 0,636–0,817;  $p < 0,01$ ), z czułością 89% i swoistością 60%, przy punkcie odcięcia powyżej 2 pkt (OR = 9,95; 95% CI 1,20–82,57) (ryc. 3).

Dodanie do punktacji czasu trwania znieczulenia nie poprawiło predykcji PONV (AUC = 0,754; 95% CI 0,658–0,834), a spowodowało jedynie znaczne zmniejszenie czułości rozpoznania (67%).

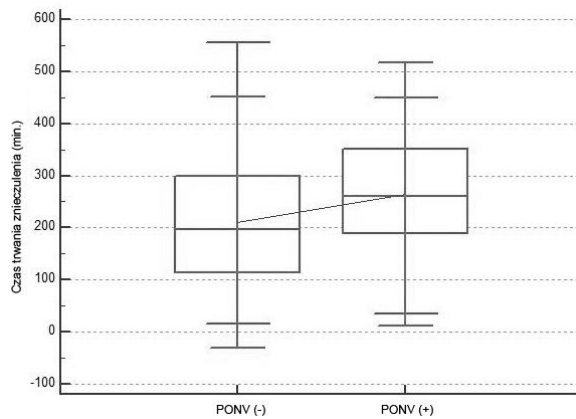
**Tabela I.** Częstość występowania czynników ryzyka PONV i ich trafność diagnostyczna  
**Table I.** Frequency of PONV risk factors and their diagnostic accuracy

Czynnik ryzyka	Częstość występowania w całej grupie (n = 101)	Częstość występowania w grupie z PONV (n = 9)	OR (95% CI)	p
<b>Klasyczne czynniki PONV (skala Apfel)</b>				
Płeć żeńska	54	7	3,35 (0,66–17,00)	0,1
Brak nałogu palenia	88	8	1,20 (0,14–10,46)	0,8
PONV w wywiadzie	20	4	3,80 (0,92–15,74)	0,06
Choroba lokomocyjna w wywiadzie	14	3	3,68 (0,80–16,87)	0,09
Opioidy stosowane pooperacyjnie	70	9	3,23 (0,18–58,74)	0,4
<b>Pozostałe analizowane czynniki</b>				
Menopauza	36	4	1,24 (0,31–4,94)	0,7
Obecność sondy żołądkowej podczas zabiegu	22	2	1,03 (0,20–5,34)	0,9
Procedura emetogenna*	10	0	0,41 (0,02–7,63)	0,6

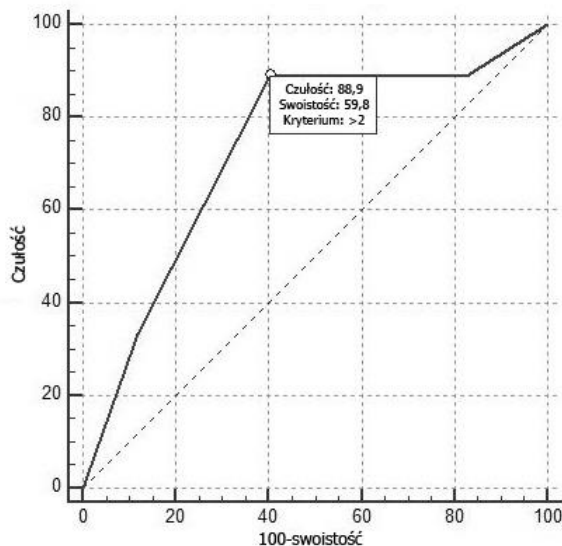
\* Za procedurę emetogenną przyjęto plastikę przepukliny pachwinowej i brzuszne operacje laparoskopowe.



Ryc. 1. Porównanie wieku pacjentów z PONV i bez tego powikłania.  
Fig. 1. Comparison of age of patients with and without PONV.

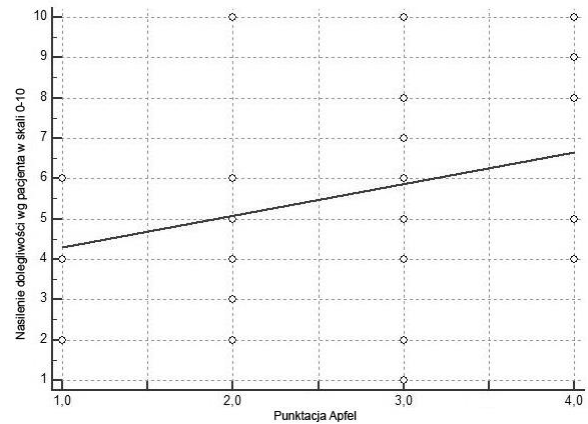


Ryc. 2. Porównanie czasu trwania znieczulenia u pacjentów z PONV i bez tego powikłania.  
Fig. 2. Comparison of duration of anesthesia in patients with and without PONV.



Ryc. 3. Trafność diagnostyczna skali Apfel w predykcji PONV.  
Fig. 3. Diagnostic accuracy of Apfel score in predicting PONV.

Mediana nasilenia PONV w pierwszej dobie po operacji wynosiła 5 pkt (IQR 4–8). Osoby z wyższym wynikiem w skali Apfel zgłaszały większe nasilenie PONV ( $R = 0,3$ ;  $p = 0,1$ ) (ryc. 4).



Ryc. 4. Wartość punktacji w skali Apfel a nasilenie dolegliwości w skali 0–10.  
Fig. 4. Apfel score vs. intensity of symptoms (0–10).

Profilaktykę przeciwwymiotną zastosowano u 68 osób, co pozwoliło na redukcję wymiotów o 65% ( $OR = 0,35$ ; 95% CI 0,08–1,4;  $p = 0,1$ ).

## DYSKUSJA

Celem pracy była ocena użyteczności skali Apfel w przewidywaniu PONV w ramach jednego ośrodka. Stwierdzono, że choć żadna pojedyncza zmienna nie pozwoliła na identyfikację osób zagrożonych tym powikłaniem, to ich połączenie w skalę znacząco zwiększało prawdopodobieństwo rozpoznania PONV w pierwszej dobie po zabiegu. Ponadto całkowity wynik skali Apfel korelował z nasileniem PONV, a profilaktyka przeciwwymiotna redukowało prawdopodobieństwo występowania wymiotów. Te dwie ostatnie obserwacje muszą być interpretowane z ostrożnością, gdyż nie osiągnęły znamienności statystycznej.

W obecnych czasach, kiedy przywiązuje się dużą wagę do profilaktyki, podnoszenia komfortu, zachowania dobrego samopoczucia pacjenta, a także optymalizacji kosztów leczenia, identyfikacja osób narażonych na wymioty pooperacyjne i podejmowanie prób zapobiegania im wydają się nieodłączną częścią postępowania anestezjologicznego. Wydaje się jednak, że w praktyce element ten jest traktowany pobieżnie [6]. Decyzja o wdrożeniu profilaktyki przeciwwymiotnej często bywa podejmowana na podstawie danych z wywiadu, które sugerują występowanie podobnych dolegliwości w przeszłości.

Wynik przeprowadzonej analizy wskazuje, że etiologia PONV jest wieloczynnikowa, co jest zgodne



z ogólnodostępnymi obserwacjami [7,8,9,10]. Niedoskonałość identyfikacji zagrożonych pacjentów wydaje się wynikać z dużej roli czynników osobniczych w patogenezie tego zjawiska.

Nasze obserwacje są zgodne z wynikami innych autorów [11,12,13,14]. Warto jednak zaznaczyć rozbieżności w wynikach własnych i danych z piśmiennictwa [15]. W badaniu nie potwierdzono znaczenia tzw. procedur emetogennych (tj. plastyki przepukliny pachwinowej i brzusznych operacji laparoskopowych). Jednak biorąc pod uwagę częstość występowania PONV w całej analizowanej grupie, liczba pacjentów poddana tym procedurom jest zbyt mała ( $n = 10$ ). Mimo doniesień sugerujących zależność między przedłużonym narażeniem na anestetyki wziewne a zwiększonym ryzykiem PONV [16,17,18] dołączenie tego czynnika ryzyka do skali Apfel nie wpłynęło znacząco na poprawę predykcji w naszym badaniu.

Z klinicznego punktu widzenia najciekawsze jest odniesienie obserwacji do możliwości zapobiegania PONV. W przedstawionym badaniu stosowano profilaktykę przeciwwymiotną z wykorzystaniem co najmniej jednego z dwóch leków: deksametazonu ( $n = 52$ ) lub ondansetronu ( $n = 51$ ). Najczęściej były one stosowane łącznie, tuż przed wybudzeniem pacjenta ze znieczulenia ( $n = 35$ ). Sugeruje się jednak, że większe

korzyści odniesie pacjent, u którego deksametazon zostanie podany przed indukcją znieczulenia, a ondansetron pod koniec zabiegu [19,20,21]. Być może taki sposób postępowania pozwoliłby na większą i zmienną statystycznie redukcję występowania PONV w badanej populacji. Ponadto w naszym ośrodku nie obowiązuje standard stosowania leku w zależności od punktacji Apfel. Zwykle zaleca się, aby farmakoterapię wdrażać dopiero wtedy, gdy wynik w skali Apfel jest wyższy niż 2 pkt [22]. W praktyce decyzja o włączeniu leku była indywidualizowana i należała do lekarza znieczulającego. W literaturze nie brak również głosów o zasadności obowiązkowej profilaktyki przeciwwymiotnej u wszystkich pacjentów (niezależnie od wyniku skali predykcyjnej) [23].

## WNIOSKI

Skala Apfel jest trafnym narzędziem diagnostycznym w przewidywaniu PONV, także w warunkach lokalnych. Otrzymane wyniki skłaniają do prowadzenia dalszych badań, przede wszystkim w celu odpowiedzi na pytanie o skuteczność profilaktyki przeciwwymiotnej w zależności od obciążenia ryzykiem PONV.

### Author's contribution

Study design – Ł. Krzych, M. Pluta  
Data collection – M. Pluta  
Data interpretation – Ł. Krzych, M. Pluta  
Statistical analysis – Ł. Krzych  
Manuscript preparation – Ł. Krzych, M. Pluta  
Literature research – Ł. Krzych, M. Pluta

### PIŚMIENNICTWO:

1. Shaikh S.I., Nagarekha D., Hegade G., Marutheesh M. Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesth. Essays Res.* 2016; 10(3): 388–396, doi: 10.4103/0259-1162.179310.
2. Gan T.J., Diemunsch P., Habib A.S., Kovac A., Kranke P., Meyer T.A., Watcha M., Chung F., Angus S., Apfel C.C., Bergese S.D. i wsp. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* 2014; 118(1): 85–113, doi: 10.1213/ANE.0000000000000002.
3. Hill R.P., Lubarsky D.A., Phillips-Bute B., Fortney J.T., Creed M.R., Glass P.S., Gan T.J. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 2000; 92(4): 958–967.
4. Apfel C.C., Läärä E., Koivuranta M., Greim C.A., Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693–700.
5. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza; Rozdz. 4 (tekst jedn. Dz.U. 1997 nr 28 poz. 152). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/>
6. Pechhold M., Walldén J. Is PONV still a problem? *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30(e-Suppl. 51): 8(1AP1-6).
7. Horn C.C., Wallisch W.J., Homanics G.E., Williams J.P. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 722: 55–66, doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.037.
8. Apfel C.C., Heidrich F.M., Jukar-Rao S., Jalota L., Hornuss C., Whelan R.P., Zhang K., Cakmakaya O.S. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br. J. Anaesth.* 2012; 109(5): 742–753, doi: 10.1093/bja/aes276.
9. Sawatzky J.A., Rivet M., Ariano R.E., Hiebert B., Arora R.C. Postoperative nausea and vomiting in the cardiac surgery population: who is at risk? *Heart Lung.* 2014; 43(6): 550–554, doi: 10.1016/j.hrtlung.2014.07.002.
10. Rodseth R.N., Gopalan P.D., Cassimjee H.M., Goga S. Reduced incidence of postoperative nausea and vomiting in black South Africans and its utility for a modified risk scoring system. *Anesth. Analg.* 2010; 110(6): 1591–1594, doi: 10.1213/ANE.0b013e3181da9005.
11. Pierre S., Benais H., Pouymayou J. Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Can. J. Anaesth.* 2002; 49(3): 237–242, doi: 10.1007/BF03020521.
12. Weilbach C., Rahe-meyer N., Raymondos K., Weissig A., Scheinichen D., Piepenbrock S. Postoperative nausea and vomiting (PONV): usefulness of the Apfel-score for identification of high risk patients for PONV. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2006; 57(4): 361–363.
13. Eberhart L.H., Högel J., Seeling W., Staack A.M., Geldner G., Georgieff M. Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2000; 44(4): 480–488.
14. Smith C.A., Ruth-Sahd L. Reducing the Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting Begins With Risk Screening: An Evaluation of the Evidence. *J. Perianesth. Nurs.* 2016; 31(2): 158–171, doi: 10.1016/j.jopan.2015.03.011.
15. Kappen T.H., Moons K.G., van Wolfswinkel L., Kalkman C.J., Vergouwe Y., van Klei W.A. Impact of risk assessments on prophylactic antiemetic prescription and the incidence of postoperative nausea and vomiting: a cluster-randomized trial. *Anesthesiology* 2014; 120(2): 343–354, doi: 10.1097/ALN.0000000000000009.
16. Eger E.I. 2nd, Bowland T., Ionescu P., Laster M.J., Fang Z., Gong D., Sonner J., Weiskopf R.B. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology* 1997; 87(3): 517–526.



17. Matsuura H., Inoue S., Kawaguchi M. The risk of postoperative nausea and vomiting between surgical patients received propofol and sevoflurane anesthesia: A matched study. *Acta Anaesthesiol. Taiwan* 2016; 54(4): 114–120, doi: 10.1016/j.aat.2016.09.002.
18. Apfel C.C., Stoecklein K., Lipfert P. PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2005; 19(3): 485–500.
19. Bilgin T.E., Birbicer H., Ozer Z., Doruk N., Tok E., Oral U. A comparative study of the antiemetic efficacy of dexamethasone, ondansetron, and metoclopramide in patients undergoing gynecological surgery. *Med. Sci. Monit.* 2010; 16(7): CR336–341.
20. Sun R., Klein K.W., White P.F. The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery. *Anesth. Analg.* 1997; 84(2): 331–336.
21. Tang J., Wang B., White P.F., Watcha M.F., Qi J., Wender R.H. 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(2): 274–282.
22. Horosz B., Nawrocka K., Malec-Milewska M. Anaesthetic perioperative management according to the ERAS protocol. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2016; 48(1): 49–54, doi: 10.5603/AIT.2016.0006.
23. Rüsç D., Eberhart L.H., Wallenborn J., Kranke P. Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010; 107(42): 733–741, doi: 10.3238/arztebl.2010.0733.