

부인종양수술환자에서 수술 후 오심 구토 예방효과에 관한 ramosestron과 palonosetron의 비교

단국대학교 의과대학 제일병원 마취통증의학교실

윤희조 · 지영석 · 김영득

Comparison of the efficacy of ramosestron and palonosetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecologic oncology surgery

Hea-Jo Yoon, Young Seok Jee, and Young-deuk Kim

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Cheil General Hospital & Women Healthcare Center, Dankook University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Postoperative nausea and vomiting (PONV) is a major concern during the post-surgical period. 5-hydroxy-tryptamine (5-HT₃) receptor antagonists may be useful for the prevention of PONV. The recently developed 5-HT₃ receptor antagonists, ramosestron and palonosetron, have a greater receptor affinity and a longer elimination half-life. This study was designed to assess the efficacy of palonosetron and ramosestron for prevention of PONV in patients receiving intravenous patient-controlled analgesia (IV-PCA) with opioids after gynecological oncology surgery.

Methods: In this prospective trial, 290 female patients scheduled for elective gynecologic oncology surgery with IV-PCA with opioids were randomized to receive either 0.3 mg ramosestron or 0.075 mg palonosetron intravenously. The occurrence of nausea and vomiting and the use of rescue antiemetics were recorded immediately after the end of surgery, and 0-3 h, 3-24 h, and 24-48 h postoperatively.

Results: The total incidence of PONV was similar between the

two groups 0-48 h after surgery, but the incidence of nausea was significantly lower in the ramosestron group 24-48 h postoperatively (11.5% vs. 22.0%, $P = 0.036$). The incidence of vomiting and the use of rescue antiemetics were not significantly different between the two groups during any of the time intervals. Pain intensity scores and total fentanyl consumption were significantly lower in the ramosestron group 24-48 h postoperatively compared to the palonosetron group ($P = 0.021$, $P = 0.041$, respectively).

Conclusions: The prophylactic effects of ramosestron and palonosetron on PONV incidence in the postoperative 48 h were similar in patients undergoing gynecologic oncology surgery and those receiving opioid-based IV-PCA. (Anesth Pain Med 2016; 11: 264-268)

Key Words: Palonosetron, PONV, Ramosestron.

서론

정맥 내 자가조절진통을 이용한 아편 유사제의 투여는 수술 후 급성통증을 조절하는 효과적인 방법 중 하나이다 [1]. 그러나 고용량의 아편유사제를 사용하므로 수술 후 오심 구토(PONV: postoperative nausea and vomiting)의 주요한 요인이 되기도 한다[2]. 특히 부인과 수술에서 수술 후 정맥 내 자가조절진통으로 다량의 아편유사제를 투여할 경우 수술 후 오심 구토의 비율은 아편유사제에 용량의존적으로 상승한다[3]. 이에 수술 후 오심 구토를 줄이려는 다양한 노력이 있었는데 그 중 예방적 항구토제 투여가 비교적 효과가 있다. 현재 항구토제로 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) 수용체 길항제가 널리 쓰여지고 있으며 가장 최근에 개발된 5-HT₃ 수용체 길항제인 ramosestron과 palonosetron은 수용체와 친화력이 매우 높아서 이전의 5-HT₃ 수용체 길항제보다 효과가 강하고 작용시간도 길다[4-8]. 고용량의 아편유사제를 정맥 내 자가조절진통으로 투여 받는 부인과 수술 환자는 수술 후 오심 구토의 고위험군으로 예방적 항구토제가 필요하며, 최근 널리 사용되는 ramosestron과 palonosetron, 두 약물의 효과에 관한 비교우위는 논란이 있다[9-12]. 따라서 본 연구는 수술 후 통증조절을 위해 다량의 아편유사제를 정맥자가조절장치로 투여 받는 부인과 종양 수술이 예정된

Received: February 1, 2016.

Revised: 1st, March 4, 2016; 2nd, March 25, 2016; 3rd, April 22, 2016.

Accepted: May 12, 2016.

Corresponding author: Young Seok Jee, M.D., Ph.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Cheil General Hospital & Women Healthcare Center, Dankook University College of Medicine, 17 Seoae-ro 1 gil, Jung-gu 04619, Korea. Tel: 82-2-2000-7628, Fax: 82-2-2000-7784, E-mail: jisaac@naver.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

환자를 대상으로 ramosetron과 palonosetron의 항오심구토 효과를 비교하기 위해 시행되었다.

대상 및 방법

임상 연구 심의 위원회의 승인을 얻은 후 연구에 대한 설명을 하고 동의를 받았으며, 전신마취하 정규 부인종양수술이 예정된 미국마취과학회 신체상태분류 1, 2등급에 해당하며 정맥 내 통증 자가조절을 신청한 20세 이상의 여성환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 약물남용의 과거력이 있거나, 약물에 과민반응이 있는 경우, 위장관계, 심혈관계, 호흡기계, 뇌질환, 신장 또는 간장 질환, 수술 전 24시간 내에 항구토제를 투여 받은 환자, 임부, 수유부는 대상에서 제외하였다. 환자들은 Random allocation software (version 2.0)를 사용하여 무작위로 ramosetron 0.3 mg을 수술 종료 전에 정맥 투여한 군, palonosetron 0.075 mg을 마취유도 직후에 정맥 투여한 군으로 나누었다. 모든 환자들은 수술 전 8시간 이상 금식하였고, 마취 전처치로 glycopyrrolate 0.2 mg, midazolam 2 mg을 수술 30분 전에 근육 주사하였다. 마취는 propofol 2 mg/kg 정주로 유도하였으며 의식이 소실되면 펜타닐 1 mg/kg과 rocuronium 0.6 mg/kg 정주한 후 기관내 삽관 하였고, 마취 유지는 산소 2 L/min, 아산화질소 2 L/min, sevoflurane 2 vol%로 호기말 이산화탄소 분압이 35-40 mmHg로 유지되도록 기계적 환기를 하였다. 수술 종료 후 100% 산소로 용수 환기하며 자발 호흡을 유도하고 atropine 0.02 mg/kg, neostigmine 0.04 mg/kg 정주로 근 이완제 효과를 가역한 다음 충분히 자발 호흡이 돌아온 후 발관하였다. 수술 후 통증조절을 위해서 펜타닐 1000 µg, nefopam 120 mg 그리고 생리식염수 70 ml를 혼합하여 수술 직후 시간당 2 ml의 속도로 일시주입량 0.5 ml, 폐쇄 간격을 15분으로 하여 일회용 주입기(ANAPA®, Ewha, Siheung, Korea)를 이용하여 정맥 내 자가조절진통을 실시하였다. 예방적 항구토제 투여에도 불구하고 오심, 구토가 발생한 경우에는 metoclopramide 10 mg을 정주하였고, 수술 후 통증에 대해 추가적인 치료를 원하는 경우에는 ketorolac 30 mg을 정주하였다. 마취 전 환자와 면담하여 수술 후 오심, 구토 혹은 멀미의 과거력, 흡연여부를 조사하였다. 수술 후 3시간, 24시간, 48시간에 환자를 방문하여 오심, 구토의 발생 유무, metoclopramide의 사용, 통증의 정도, 일회용 자가조절진통에 포함된 펜타닐의 사용량, 항구토제의 부작용에 대하여 조사하였다. 통증 정도는 시각통증등급(Visual analogue scale: VAS, 0-10 cm)로 기록하였다. 표본 수는 G-POWER 3.1 통계적 검정력 분석을 이용하여 산출하였으며, 유의수준 0.05, 통계적 검정력 0.8인 경우 수술 후 오심 구토 발생률 30% 차이(60%에서 42%)를 검정하기 위해서는 각 군당 129명의 환자가 필요하였고, 중도 탈락을 고려하여 각 군당

145명의 환자를 배정하였다[13]. 모든 측정치는 평균 \pm 표준편차, 중앙값(1사분위수-3사분위수), 환자의 수(%)로 표시하였으며, 연속형 변수는 Shapiro Wilk normality test후 Student t test나 Mann-Whitney test, 범주형 변수는 χ^2 test를 하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 있는 것으로 간주하였다. 통계 분석은 SigmaStat version 4.0 (San Jose, CA, USA)을 사용하였다.

결 과

각 군 145명, 총 290명의 환자가 연구에 참여하였으며, 완전한 데이터를 얻을 수 없었던 환자를 제외하고 palonosetron군은 132명, ramosetron군은 130명의 환자를 분석하였다. 대상 환자의 평균 연령, 체중, 신장, 수술 시간, 개복술과 복강경 수술의 비율, 진단된 암의 종류, 수술 후 오심 구토와 차멀미의 과거력, 흡연여부, 수술 후 오심 구토의 위험점수(simplified risk score)는 군간의 차이가 없었다(Table 1). 수술 후 48시간내 전체 수술 후 오심 구토 발생률과 오심 발생률, 구토 발생률, 항구토제의 사용 빈도는 두 군간에 의미 있는 차이가 없었다(Table 2). 그러나 수술 후 24-48시간 사이에는 palonosetron군에 비해 ramosetron군에서 수술 후 오심 구토와 오심의 발생률이 통계적으로 의미 있게 낮았다(22.0% vs 11.5%, $P = 0.036$) (Table 2). 또한 시각통증등급과 펜타닐의 사용량도 수술 후 24-48시간 사이에 palonosetron군에 비해 ramosetron군에서 통계적으로 의미 있

Table 1. Demographic Data

	Palonosetron (n = 132)	Ramosetron (n = 130)	P value
Age (yr)	51.2 \pm 11.1	49.8 \pm 10.5	0.298
Weight (kg)	60.1 \pm 7.1	61.4 \pm 9.9	0.223
Height (cm)	158.2 \pm 5.7	159.3 \pm 5.4	0.110
BMI	24.0 \pm 3.5	24.2 \pm 3.8	0.857
Surgery time (min)	129.0 \pm 73.6	123.0 \pm 66.9	0.491
Anesthesia time (min)	150.4 \pm 76.2	142.8 \pm 67.2	0.147
Laparotomy/Laparoscopy	42/90 (32/68)	36/94 (28/72)	0.552
Cervical ca/Ovarian ca/ Endometrial ca	56/51/25 (42/39/19)	61/38/31 (47/29/24)	0.254
History of postoperative nausea/vomiting	16 (12)	9 (7)	0.222
Motion sickness	73 (55)	70 (54)	0.910
Nonsmoking	120 (91)	115 (88)	0.654
Simplified risk score	4.0 [3-4]	3.5 [3-4]	0.814

Values are mean \pm SD, number of patients (%) or median [interquartile range]. There are no significant differences between two groups. Simplified risk score is the final simple sum of female gender, prior history of motion sickness or history of postoperative nausea/vomiting, nonsmoking, and the use of postoperative opioids.

Table 2. Incidence of Nausea, Vomiting and Requirement for Rescue Antiemetic Treatment

	Palonosetron (n = 132)	Ramosetron (n = 130)	P value
Nausea			
Total	60 (45)	51 (39)	0.371
0-3 h	6 (5)	5 (4)	0.979
3-24 h	58 (44)	49 (38)	0.367
24-48 h	29 (22)*	15 (12)	0.036
Vomiting			
Total	22 (17)	13 (10)	0.160
0-3 h	0 (0)	0 (0)	1.000
3-24 h	22 (17)	13 (10)	0.160
24-48 h	1 (1)	2 (2)	0.989
Postoperative nausea/vomiting			
Total	60 (45)	51 (39)	0.371
0-3 h	6 (5)	5 (4)	0.979
3-24 h	58 (44)	49 (38)	0.367
24-48 h	29 (22)*	15 (12)	0.036
Use of rescue antiemetic			
Total	26 (20)	16 (12)	0.144
0-3 h	6 (5)	3 (2)	0.512
3-24 h	20 (15)	10 (8)	0.089
24-48 h	5 (4)	6 (5)	0.979

Values are number of patients (%). *P < 0.05 vs. the ramosetron group.

게 낮았다(P = 0.021, P = 0.041) (Table 3). Palonosetron군과 ramosetron군간의 부작용 발생률은 두군간 의미 있는 차이는 없었고 양군 모두 부작용 중 현기증의 발생률이 가장 높았다(Table 4).

고 찰

본 전향적 연구는 수술 후 아편유사제를 포함한 약제로 정맥 내 자가조절진통을 하는 부인종양(자궁경부암, 난소암, 자궁내막암) 수술 환자를 대상으로 하였다. 수술 후 48시간 동안 오심 구토 전체적인 발생률은 두 약물간의 차이는 없었으나, 수술 후 24시간에서 48시간 사이에 오심의 발생률이 ramosetron군에서 palonosetron군에 비해 의미 있게 낮았다. 두 군의 구토의 발생률과 metoclopramide 처방률은 차이가 없었다. 본 연구의 오심 구토의 발생률은 ramosetron이나 palonosetron을 사용하고, 수술 후 정맥 내 자가조절진통으로 아편유사제를 투여 받은 부인과 비종양 복강경 수술 환자를 대상으로 한 연구의 발생률과 유사했다[10].

최근, 수술 후 오심 구토 예방을 목적으로 5-HT₃ 수용체 길항제가 널리 사용되고 있는데, 이들의 작용기전은 비슷하나 화학적 구조나 수용체와의 친화력, 작용시간, 치료용량은 다양하다. 이 약제 중 ramosetron과 palonosetron이

Table 3. The VAS Scores for Pain and Nausea, and Fentanyl Consumption

	Palonosetron (n = 132)	Ramosetron (n = 130)	P value
Pain (VAS 0-10 cm)			
0-3 h	4.9 ± 1.6	4.6 ± 1.9	0.168
3-24 h	3.8 ± 1.5	3.4 ± 2.0	0.069
24-48 h	2.1 ± 1.3	1.8 ± 0.7	0.021*
Nausea (VAS 0-10 cm)			
0-3 h	1.3 ± 1.4	1.0 ± 0.2	0.407
3-24 h	4.0 ± 2.8	3.1 ± 2.4	0.250
24-48 h	2.4 ± 1.7	1.6 ± 1.4	0.125
Fentanyl consumption (μg)			
0-3 h	128.4 ± 65.7	126.0 ± 53.6	0.894
3-24 h	603.6 ± 160.5	598.2 ± 129.9	0.905
24-48 h	460.0 ± 190.9*	413.1 ± 180.3	0.041
Total	1144.4 ± 287.8	1101.0 ± 314.8	0.248

Values are mean ± SD. *P < 0.05 vs. the ramosetron group. VAS: visual analogue scale.

Table 4. Incidence of Adverse Events

	Palonosetron (n = 132)	Ramosetron (n = 130)	P value
Dizziness	53 (40)	62 (48)	0.269
Constipation	11 (8)	7 (5)	0.484
Headache	22 (167)	12 (9)	0.108
Diarrhea	3 (2)	7 (5)	0.321

Values are number of patients (%). There are no significant differences between two groups.

5-HT₃ 수용체에 친화력이 강하고 혈장 반감기가 길어서 다른 5-HT₃ 수용체 길항제에 비해 작용시간이 길고 역가가 더 크다[10,14]. 이 두 약물의 효과를 비교한 연구를 살펴보면, Roh 등은[9] 수술 후 오심 구토의 예방 효과가 ramosetron이 우세하다고 보고한 반면, Park 등은[10] 본 연구처럼 수술 후 48시간 동안, 오심 구토의 예방 효과가 palonosetron군과 ramosetron군에서 차이가 없다고 하였으나, 본 연구와는 달리 수술 후 0-6시간에 palonosetron군이 수술 후 오심 구토의 발생률이 낮았다고 보고하였다. Kim 등은[11] palonosetron 0.75 mg 정맥투여군, ramosetron 0.3 mg 정맥투여군 그리고 ramosetron 0.3 mg을 정주하고 정맥자가통증조절기구에 ramosetron 0.6 mg을 혼합한 군등 3군으로 나누어 연구하였는데, 수술 후 오심 구토의 예방 효과가 palonosetron군과 ramosetron군은 차이가 없고, ramosetron 0.3 mg을 정주한후 정맥자가통증조절기구에 ramosetron 0.6 mg을 혼합하여 주입한 군은 palonosetron 0.075 mg 정맥투여군, ramosetron 0.3 mg 정맥투여군보다 수술 후 오심 구토의 예

방 효과가 우수하였다. Palonosetron이 수술 후 오심 구토의 예방 효과가 ramosetron에 비해 의미있게 우수하였다는 Kim 등의[12] 연구도 있어서 두 약물의 비교우위는 아직 논란이 있다. 본 연구에서는 수술 후 48시간 동안 오심 구토의 발생률은 두 약제간에 통계적인 차이가 없었으나, ramosetron 군이 palonosetron군에 비해 수술 후 24시간에서 48시간 사이에 오심의 발생률이 의미 있게 낮은 것으로 보아 이 기간 동안 ramosetron의 수술 후 오심 예방효과가 우세한 것으로 보인다. 그러나, 이는 5-HT₃ 수용체와 친화력이 우수하고 더 긴 작용시간을 갖고 있는 palonosetron의 약리학적 특성에 반하는 결과로[15], 이 기간 동안 palonosetron군에서 통증의 정도와 펜타닐의 사용량이 높은 것이 혼란 변수로 작용했을 수가 있다. 통증 자체가 수술 후 오심 구토의 위험인자이며[16], 수술 후에 투여되는 아편유사제가 용량의존적으로 수술 후 오심 구토를 증가시키기 때문이다[3]. 또 ramosetron군에 palonosetron군 보다 이 기간 동안 우세한 항 오심 효과를 보인 것은 ramosetron의 수술 후 오심 구토(PONV) 예방용량이 항암제 유발 오심 구토(CINV) 치료용량과 동일한 용량인데 반해[16], palonosetron은 수술 후 오심 구토 예방용량(0.075 mg)이 항암제 유발 오심 구토 치료용량(0.25 mg)의 30% 수준인 것도 원인일 수 있다[17]. 이 기간 동안(수술 후 24시간에서 48시간) 오심의 발생률이 palonosetron 군에서 높았음에도 metoclopramide의 처방률에 차이를 보이지 않는 것은 metoclopramide 처방을 요구하지 않을 정도로 오심의 정도가 낮으며, 두 군간에 차이가 없었기 때문일 수 있다(Table 3).

오심은 구토를 인식하는 주관적인 불쾌한 감각이고, 구역은 위 내용물의 분출 없이 부자연스러운 경련성의 주기적인 호흡근의 수축, 구토는 입을 통하여 위 내용물의 강제적인 분출로 정의할 수 있다[10]. 수술 후 오심 구토의 마취와 연관된 위험인자로는 흡입마취제[18-21]와 수술 후 통증조절을 위해 투여되는 아편유사제이고[22,23] 마취와 연관되지 않은 위험인자로는 여성, 수술 후 오심 구토나 멀미의 과거력, 비흡연, 젊은 나이 등이다[23]. 흡입마취제와 아편유사제가 수술 후 오심 구토에 미치는 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나, 전뇌(forebrain)는 오심에 마름뇌(hindbrain)는 구토에 관여한다고 알려져 있다[24]. 수술 후 오심 구토는 환자에게 불편감을 주고 외과적 창상파열(wound disruption), 탈수, 전해질 불균형이나 흡인성 폐렴까지 일으킬 수 있다[25].

본 연구에서 5-HT₃ 수용체 길항제의 예방적 투여에도 불구하고, 수술 후 오심 구토의 발생률이 palonosetron군에서 45.4%, ramosetron군에서 39.2%로 비교적 높은 비율을 보이는 것은, 대상환자들이 수술 후 오심 구토의 위험점수(simplified risk score)가 3점이 넘는 고위험군이기 때문이라 생각된다. 수술 후 오심 구토의 위험점수는 Apfel 등이[2]

여성, 멀미나 수술 후 오심 구토의 과거력, 비흡연, 수술 후 아편유사제 사용 등 4가지 인자의 합으로 만든 수치이다. 이들 위험요인이 0개, 1개, 2개, 3개, 4개이면 수술 후 오심 구토의 발생률이 각각 10%, 21%, 39%, 61%, 79%로 예측할 수 있다[2]. 수술 후 오심 수치가 3이면 수술 후 오심 구토의 발생률이 61%이고, 특히 수술 후 정맥 내 자가조절진통으로 아편유사제를 투여 받은 다양한 위험인자를 갖는 환자군에서는 수술 후 오심 구토의 발생률이 80%까지 보고되었다[3]. 본 연구에서는 예방적 항구토제를 투여한 결과, 두 군 모두 발생률이 40% 내외로 감소되어 어느 정도 효과가 있었다고 볼 수 있다. 대상환자들이 대부분 수술 후 오심 구토에 영향을 끼치는 아산화질소를 사용한 것도 영향을 끼쳤다고 생각된다[26]. 흡입 마취제는 화학수용체 방아쇠영역(chemoreceptor trigger zone)을 자극하여 수술 후 오심 구토 발생률을 증가시킨다[27].

5-HT₃ receptor antagonists의 부작용은 다양한데 그 중 두통과 어지러움증이 가장 흔한 것으로 보고 되었다[9,10,28]. 본 연구에서 palonosetron군과 ramosetron군간의 부작용 발생률은 의미 있는 차이는 없었고 양군 모두 부작용 중 어지러움증 발생률이 가장 높았다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 대조군이 없는 것인데 이는 수술 후 오심 구토의 고위험군에게 예방적 중재를 하지 않는 것은 비윤리적이기 때문이다. 둘째, Palonosetron의 경우 FDA는 수술 후 오심 구토의 예방에 효과적인 최소용량으로 palonosetron 0.075 mg을 승인하였으나, 아편 유사제와 관련된 수술 후 오심 구토의 적절한 용량은 알려져 있지 않다. 동일한 상황에서 ramosetron과 palonosetron의 동일 역가의 용량이 알려진 바 없어서 두 약물의 효능을 비교하기 위하여 각 약물의 동일역가보다는 현재 알려진 수술 후 오심 구토를 예방할 수 있는 추천용량을 사용한 점이다. 셋째, 두 군에서 수술 방법이 개복수술 혹은 복강경수술만을 대상으로 하지 않고 두 가지 수술 방법이 혼재하고 있다는 것이다. 개복수술과 복강경수술의 비율이 두 군간 통계적인 차이는 없었으나, palonosetron군에서 ramosetron군에 비해 상대적으로 개복수술의 비율이 높았고(32% vs. 28%), 이로 인해 수술 후 24-48시간에 통증점수와 펜타닐 사용량이 증가하여, 그 기간 동안 오심 및 수술 후 오심 구토의 발생률의 차이를 유발했을 수가 있다.

결론적으로 전신마취 하 부인종양 수술 및 술 후 아편유사제를 기반으로 한 정맥내 자가통증조절장치를 사용한 환자들에서 수술 후 오심 구토 예방을 위해 투여한 palonosetron과 ramosetron의 약물효과는 수술 후 0-48시간 동안 비슷하였다. 다만, 오심의 여러 유발 인자와 항구토제 용량과의 복잡성에 건주어 볼 때, 앞으로 수술 후 오심 구토의 고위험군 환자에서 항구토제의 적절한 용량을 찾는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Chandrakantan A, Glass PS. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth* 2011; 107 Suppl 1: i27-40.
- Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
- 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.
- Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62-71.
- Moon YE, Joo J, Kim JE, Lee Y. Anti-emetic effect of ondansetron and palonosetron in thyroidectomy: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2012; 108: 417-22.
- Kim SI, Kim SC, Baek YH, Ok SY, Kim SH. Comparison of ramosetron with ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2009; 103: 549-53.
- Rabasseda X. Ramosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist for the control of nausea and vomiting. *Drugs Today (Barc)* 2002; 38: 75-89.
- Yang LP, Scott LJ. Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs* 2009; 69: 2257-78.
- Roh GU, Yang SY, Shim JK, Kwak YL. Efficacy of palonosetron versus ramosetron on preventing opioid-based analgesia-related nausea and vomiting after lumbar spinal surgery: a prospective, randomized, and double-blind trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39: E543-9.
- Park SK, Cho EJ, Kang SH, Lee YJ, Kim DA. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy of ramosetron and palonosetron for prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopic surgery. *Korean J Anesthesiol* 2013; 64: 133-7.
- Kim SH, Oh CS, Lee SJ. Efficacy of palonosetron and ramosetron on postoperative nausea and vomiting related to intravenous patient-controlled analgesia with opioids after gynecological laparoscopic surgery (double-blinded prospective randomized controlled trial). *J Anesth* 2015; 29: 585-92.
- Kim SH, Hong JY, Kim WO, Kil HK, Karm MH, Hwang JH. Palonosetron has superior prophylactic antiemetic efficacy compared with ondansetron or ramosetron in high-risk patients undergoing laparoscopic surgery: a prospective, randomized, double-blinded study. *Korean J Anesthesiol* 2013; 64: 517-23.
- 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.
- Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
- Candiotti KA, Kovac AL, Melson TI, Clerici G, Joo Gan T. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2008; 107: 445-51.
- Chia YY, Kuo MC, Liu K, Sun GC, Hsieh SW, Chow LH. Does postoperative pain induce emesis? *Clin J Pain* 2002; 18: 317-23.
- Muchatuta NA, Paech MJ. Management of postoperative nausea and vomiting: focus on palonosetron. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 21-34.
- Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88: 659-68.
- Hofer CK, Zollinger A, Büchi S, Klaghofer R, Serafino D, Bühlmann S, et al. Patient well-being after general anaesthesia: a prospective, randomized, controlled multi-centre trial comparing intravenous and inhalation anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 91: 631-7.
- Vari A, Gazzanelli S, Cavallaro G, De Toma G, Tarquini S, Guerra C, et al. Post-operative nausea and vomiting (PONV) after thyroid surgery: a prospective, randomized study comparing totally intravenous versus inhalational anesthetics. *Am Surg* 2010; 76: 325-8.
- Apfel CC, Philip BK, Cakmakaya OS, Shilling A, Shi YY, Leslie JB, et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology* 2012; 117: 475-86.
- Binning AR, Przesmycki K, Sowinski P, Morrison LM, Smith TW, Marcus P, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and side-effect profile (nausea/vomiting/sedation) of morphine-6-glucuronide versus morphine for post-operative pain relief after major abdominal surgery. *Eur J Pain* 2011; 15: 402-8.
- Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2012; 109: 742-53.
- Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 55-66.
- Apfel CC. Postoperative nausea and vomiting. In: Miller's Anesthesia. 7th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Churchill Livingstone. 2010, pp 2729-55.
- Kenny GN. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49 Suppl: 6-10.
- Apfel CC, Stoocklein K, Lipfert P. PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 485-500.
- Kim YY, Song DU, Lee KH, Lee IJ, Song JW, Lim JH. Comparison of palonosetron with ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy during a 48-hour period. *Anesth Pain Med* 2012; 7: 312-6.