

Meta Gradišar¹, Jasmina Markovič Božič², Alenka Spindler Vesel³

Nove strategije obvladovanja pooperativne slabosti in bruhanja

New Strategies for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pooperativna slabost in bruhanje, antiemetiki, zapleti anestezije, pooperativni zapleti, perioperativno obdobje

Pooperativna slabost z bruhanjem je eden najpogostejših zapletov v pooperativnem obdobju. Vodi lahko v številne druge zaplete, podaljša okrevanje in povzroča nezadovoljstvo bolnikov s posegom, v nekaterih primerih lahko ogrozi tudi bolnikovo življenje. Poznamo več dejavnikov tveganja za njegov nastanek, ki so lahko povezani z anestezijo, operacijo ali bolnikom. Na nekatere izmed njih lahko vplivamo s predoperativno pripravo bolnika, na druge z izbiro ustreznega načina anestezije in s farmakološko profilakso pri določenih skupinah bolnikov. Pomembno je, da znamo prepoznati bolnike z večjim tveganjem za pojav pooperativne slabosti in bruhanja, saj obstaja veliko načinov za zmanjšanje osnovnega tveganja in profilakso. Nove smernice poudarjajo preprečevalni pristop pri vseh bolnikih s predoperativno oceno tveganja, znižanjem osnovnega tveganja, kjer je to mogoče, in večstopenjsko farmakološko profilakso. Prav tako je pomembno zgodnje prepoznavanje pojava pooperativne slabosti in bruhanja ter ustrezno ukrepanje za preprečitev dodatnih zapletov. Z zmanjševanjem incidence in učinkovitim zdravljenjem pooperativne slabosti in bruhanja pomembno vplivamo na okrevanje bolnika po operaciji.

ABSTRACT

KEY WORDS: postoperative nausea and vomiting, antiemetics, anaesthesia-related complications, postoperative complications, perioperative period

Postoperative nausea and vomiting is one of the most common complications in the postoperative period. It can lead to numerous other complications; it prolongs recovery and causes patient dissatisfaction. Sometimes it can even be life threatening. There are many risk factors for its occurrence that are anaesthesia-related, surgery-related or patient-related. Some of them can be lessened with a preoperative assessment and patient preparation, others with the correct choice of an anaesthesia technique and pharmacological

¹ Meta Gradišar, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; meta.gradisar19@gmail.com

² Doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

prophylaxis. It is important to recognize high risk patients to reduce its occurrence. The new guidelines emphasize a preventive approach with all patients that includes preoperative risk assessment, lowering the baseline risk when possible, and multimodal pharmacologic prophylaxis. It is also important to quickly recognize the onset of postoperative nausea and vomiting and take measures to prevent additional complications. Reducing the incidence and effective treatment of postoperative nausea and vomiting greatly affects patient recovery after the surgical procedure.

UVOD

Pooperativna slabost z bruhanjem (POSB) sodi med najpogostejše perioperativne zaplete, saj se pojavi pri tretjini vseh kirurških bolnikov in lahko vodi v številne nadaljnje zaplete (1, 2). Slabost (navzea) je po Slovenskem medicinskem slovarju opredeljena kot občutek siljenja na bruhanje, bruhanje pa kot refleksno vračanje želodčne vsebine skozi usta navzven (3, 4). Skupaj predstavljata obrambni mehanizem, s katerim se človeško telo brani pred zaužitjem in prebavo morebitno strupenih snovi, vendar ju lahko sprožijo tudi številni drugi dražljaji, kot so npr. nekatera emetogena zdravila, ki so v uporabi med splošno anestezijo, poškodba tkiva zaradi same operacije, radioterapija, nekateri kemoterapevtiki in nosečnost (5–7). Ker je POSB lahko vzrok nelagodja in nezadovoljstva bolnikov, podaljšanega okrevanja, višjih stroškov zdravljenja, obolevnosti po operacijah in ponovnega sprejema v bolnišnico, je zelo pomembno, da ga znamo preprečevati in učinkovito zdraviti (1, 2, 6, 8).

EPIDEMIOLOGIJA

POSB spada med pogoste zaplete v pooperativnem obdobju, saj se pojavi pri 30 % kirurških bolnikov in pri kar 80 % bolnikov z vnaprej ocenjenim visokim tveganjem za nastanek POSB (1, 9). Večinoma se pojavi v prvih 24 urah po operaciji, največkrat v prvih nekaj urah po njej (10). Zaradi POSB lahko nastanejo številni zapleti, kot so dehiscenca operativne rane, aspiracija želodčne vsebine, raztrganje požiralnika,

podkožni emfizem in pnevmotoraks ter odstop mrežnice (1, 6, 11). Poleg tega podaljšuje pooperativno okrevanje, povečuje obolevnost po operacijah, je glavni vzrok za nepričakovane hospitalizacije po ambulantnih operacijah in zvišuje stroške zdravljenja (6, 12). Nekateri bolniki prenašajo POSB težje kot pooperativno bolečino – nasploh POSB predstavlja enega najpogostejših vzrokov nezadovoljstva bolnikov po operacijah (6, 12, 13). Zaradi vseh naštetih vzrokov sta preprečevanje in zdravljenje POSB zelo pomemben del perioperativne obravnave (1).

ETIOPATOGENEZA Patofiziologija slabosti in bruhanja

Dražljaj za bruhanje nastane v osrednjem generatorju vzorcev (angl. *central pattern generator*, CPG), v preteklosti imenovanem center za bruhanje, ki se nahaja v dorzo-lateralnem delu podaljšane hrbtenjače. CPG predstavlja splet živčnih celic in njihovih sinaps, ki je sposoben tvoriti ritmične motorične vzorce, potrebne za nastanek bruhanja (2). Aktivirajo ga nekatera jedra retikularne formacije, med njimi jedro solitarnega trakta (lat. *nucleus tractus solitarius*, NTS) in respiratorna jedra (2, 14). NTS je s svojimi povezavami udeležen tudi pri nastanku slabosti, ki se običajno pojavi pred bruhanjem in večinoma nastane zaradi istih sprožilnih dejavnikov. Pri njenem nastanku so lahko udeležene tudi nekatere druge živčne poti, predvsem ascendentna pot iz možganskega debla prek parabrachial-

nega jedra v hipotalamus, limbični sistem in nekatere dele možganske skorje (7, 8).

Refleks bruhanja se preko NTS sproži po aferentnih živčnih vlaknih, ki izvirajo na štirih različnih mestih, in sicer v prebavilih, vestibularnem sistemu, arei postremi (AP) in nekaterih delih proencefalona (možganska skorja, talamus in hipotalamus). V zadnjih letih vedno več dokazov kaže, da ima največjo vlogo pri bruhanju, sproženem z zdravili, AP, v kateri se nahaja pomembna struktura, ki vsebuje veliko število kemoreceptorjev, imenovana kemoreceptorsko prožilno območje (angl. *chemoreceptor trigger zone*, CTZ). Nahaja se na dnu četrtega ventrikla, ki nima vzpostavljene krvno-možganske pregrade, zaradi česar so njeni kemoreceptorji zelo občutljivi na emetogene snovi v krvi in možgansko-hrbtnenjačni tekočini, ki jih oblikata (14, 15). Do AP vodijo aferentne poti iz visceralnih živčnih vlaken po živcu vagusu in descendente aferentne poti iz hipotalamusa. Vestibularna jedra prejemajo aferentni priliv iz receptorjev v notranjem ušesu in jeder malih možganov. Vagalna aferentna vlakna, ki izvirajo iz prebavil, imajo na svoji površini različne receptorje, kot so serotoninski, histaminski, dopaminski, nevrokininski in drugi, na katere se vežejo določeni živčni prenašalci in uravnavalci živčnih signalov, npr. serotonin. Ti se izločajo iz enteroendokrinih celic kot odgovor na strupe, zdravila in druge morebitno škodljive snovi v svetlini prebavnega trakta. Bruhanje prek NTS se lahko sproži tudi z aktivacijo descendntnih živčnih poti iz možganske skorje in drugih delov proencefalona, npr. amigdale. Takšen mehanizem aktivacije CPG naj bi bil odgovoren za pojav bruhanja po epileptičnem napadu (postiktično bruhanje) in psihogeno sproženega bruhanja (2).

Dejavniki tveganja za nastanek pooperativne slabosti in bruhanja

Znanih je mnogo dejavnikov tveganja za nastanek POSB, ki jih delimo na več sku-

pin. Prva skupina so dejavniki tveganja, povezani z bolnikom, druga dejavniki tveganja, povezani z operacijo, in tretja dejavniki tveganja, povezani z anestezijo. Med dejavnike tveganja, povezane z bolnikom, spadajo ženski spol, nižja starost (otroci in odrasli, mlajši od 50 let), nekadilstvo, anamneza POSB in potovalna slabost (1). V skupino dejavnikov tveganja, povezanih z operacijo, sodijo naraščajoča dolžina posega in s tem same anestezije ter nekateri tipi operacij, kot so laparoskopske, bariatrične in ginekološke operacije ter holecistektomija (1). Zadnja skupina dejavnikov tveganja je povezana z anestezijo. Mednje spadajo uporaba splošne anestezije namesto področne, uporaba hlapnih anestetikov (sorazmerno z odmerkom), dušikovega oksidula (sorazmerno z odmerkom pri trajanju, daljšem od ene ure) ter perioperativna uporaba opioidnih analgetikov (10, 16, 17).

VEČSTOPENJSKI PRISTOP K OBVLADOVANJU POOPERATIVNE SLABOSTI IN BRUHANJA **Ocena tveganja in znižanje osnovnega tveganja**

Po najnovejših smernicah iz leta 2020 je prvi pristop pri obvladovanju POSB predoperativna ocena tveganja pri posamezniku s pomočjo točkovnikov (1). Najpogosteje se uporablja Poenostavljen Apflov točkovnik tveganja iz leta 1999, ki na podlagi prisotnosti ali odsotnosti štirih dejavnikov tveganja poda oceno tveganja za POSB v odstotkih (9). Ti dejavniki tveganja so ženski spol, nekadilstvo, anamneza POSB in/ali potovalne slabosti ter pooperativna uporaba opioidov. Točkovnik za vsak prisoten dejavnik tveganja dodeli eno točko, skupnemu seštevku točk od nič do štiri pa priredi ustrezno oceno tveganja, podano v tabeli 1. Seštevke 0–1 pomeni majhno tveganje, 2 srednje tveganje in 3–4 visoko tveganje za pojav POSB.

Tabela 1. Ocena tveganja za pojav pooperativne slabosti in bruhanja (POSB) glede na skupni seštevek točk po Poenostavljenem Apflovem točkovniku (9).

Skupni seštevek točk	Tveganje (%)
0	10
1	20
2	40
3	60
4	80

Znižanje osnovnega tveganja za POSB lahko dosežemo na več načinov (1). Tveganje močno zmanjšamo z uporabo področne namesto splošne anestezije (18). Pri uporabi splošne anestezije se priporoča uporaba popolne intravenske anestezije (19). Tveganje zmanjšamo tudi, če zmanjšamo perioperativno uporabo opioidov, bolniku dovajamo dovolj tekočine in za dekurarizacijo ne uporabljamo neostigmina (1, 20, 21).

Farmakološki ukrepi

Po smernicah je pri bolnikih z enim ali več dejavniki tveganja naslednji ukrep preprečevanje bruhanja z zdravili, tj. antiemetiki. Poznamo več skupin antiemetikov, njihova skupna lastnost pa je, da pogosto povzročijo medsebojno vplivanje z drugimi zdravili, zato je pri njihovi uporabi nujna previdnost (1). V nadaljevanju so navedene skupine antiemetikov z njihovimi predstavniki in osnovnimi značilnostmi.

Antagonisti 5-hidroksitriptaminskih receptorjev tipa 3

Zdravila iz te skupine se pri nas uporabljajo najpogosteje (11). Mednje spadajo ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, ramosetron in palonosetron. Najpogosteje se za preprečevanje POSB uporablja ondansetron v odmerku 4 mg iv. 30 minut pred koncem operacije. Pomembnejši neželeni učinki te skupine antiemetikov so alergijske reakcije in spremembe v EKG (podaljševanje dobe QT in pojav vrste polimorfne

ventrikularne tahikardije, v francoščini imenovane *torsades de pointes*). Pri njihovi uporabi je potrebna previdnost tudi zaradi morebitnega medsebojnega vplivanja s številnimi drugimi zdravili (1, 11, 22, 23).

Deksametazon

Spada med glukokortikoide in ga uporabljamo ob začetku operacije v odmerku 0,15 mg/kg, kar v običajno pomeni 4–8 mg iv. Ima podobno učinkovitost kot antagonist 5-hidroksitriptaminskih receptorjev tipa 3, poleg tega pa so v nekaterih raziskavah opisovali, da njegova uporaba zmanjša potrebo po analgetikih. Uporabljamo ga zelo pogosto, po novih smernicah naj bi ga združevali s standardnim odmerkom ondansetrona. Poleg antiemetičnega učinka številne raziskave kažejo tudi na druge ugodne učinke deksametazona, saj izboljšuje vrednosti dihalnih parametrov med posegom, zmanjša utrujenost in pospeši okrevanje po operaciji ter skrajša dolžino hospitalizacije (1). Hujši neželeni sistemski učinki ob enkratni intravenozni uporabi v zgoraj opisanih odmerkih niso pogosti. Nedavna metaanaliza je pokazala, da deksametazon ne povečuje tveganja za nastanek pooperativnih okužb, v drugi večji raziskavi so ugotovili, da poleg tega njegova uporaba ne predstavlja tveganja za pojav dehiscence anastomoze, okužbe kirurške rane in krvavitve iz slednje ter klinično pomembne hiperglikemije (1).

Antagonisti nevrokininskih receptorjev

Za profilakso POSB sta registrirana aprepitant in fosaprepitant. Imata dolg razpolovni čas in sta primerna za preprečevanje pozne POSB. Fosaprepitant je predzdravilo aprepitanta, oba pa sta bolj učinkovita za preprečevanje pooperativnega bruhanja kot ondansetron. Sta tudi učinkovitejša od nekaterih zmesi antiemetikov, zato se njuna uporaba priporoča pri operacijah, pri katerih je nujno preprečiti POSB – take so npr. operacije v posteriorni možganski kotanji (1, 23).

Antagonisti dopaminskih receptorjev

Proti POSB se pri nas uporabljata droperidol in metoklopramid. Droperidol se uporablja v odmerku 0,625–1,250 mg iv. ob koncu operacije. Je učinkovitejši od ondansetrona, a lahko povzroči podaljšanje dobe QT in v višjih odmerkih (> 25 mg) nenadno srčno smrt. Metoklopramid dajemo v odmerku 10 mg iv. pred koncem operacije, vendar v tem odmerku ni zelo učinkovit. V višjih odmerkih dobro preprečuje POSB, a se hkrati z višanjem odmerkov povečuje verjetnost pojava neželenih učinkov, kot so ekstrapiramidni simptomi (1, 23).

Antihistaminiki

V to skupino spadajo tietilperazin, difenhidramin in prometazin. Pri nas se uporablja tietilperazin v odmerku 6,5 mg peroralno ali parenteralno pred koncem operacije. Podaljša lahko dobo QT, ob intravenski uporabi pa je potrebna previdnost, saj lahko povzroči hipotenzijo (11).

Druga zdravila z antiemetičnim delovanjem

Transdermalni obliži s skopolaminom, gabapentin, pregabalin, midazolam in efedrin se redkeje uporabljajo v preprečevanju POSB (1, 11).

V najnovejših smernicah za obvladovanje POSB American Society of Enhanced Recovery ter Society for Ambulatory Anesthesia iz leta 2020 po novem priporočata večstopenjski pristop z dvema antiemetikoma iz različnih skupin. Pogosto se uporablja deksametazon skupaj z enim od antagonistov serotoninskih receptorjev, najpogostejši je skupek ondansetrona in deksametazona (1). Uporabo dveh antiemetikov hkrati se priporoča iz več razlogov. S točkovniki sicer pridobimo oceno tveganja za pojav POSB, vendar ti v svoji oceni ne upoštevajo vrste operacije, ki lahko vpliva na pojav POSB, poleg tega imajo antiemetiki pri različnih bolnikih različno izražen učinek. Raziskuje se že uporaba trotirne antiemetične terapije pri bolnikih z velikim

tveganjem za POSB (1, 20). Če se pri bolniku pojavi POSB, se ne glede na prejeto antiemetično profilakso priporoča uporaba antiemetika iz druge skupine, kot je bila uporabljena za profilakso, razen če je od zadnjega odmerka antiemetika minilo več kot šest ur. V tem primeru se priporoča uporaba zdravila iz skupine antagonistov serotoninskih receptorjev ali butirofenonov (1).

Nefarmakološki ukrepi

Poleg standardne farmakološke profilakse in terapije POSB poznamo tudi nefarmakološke ukrepe. Za nekatere izmed njih zaenkrat še ni zbranih dovolj trdnih dokazov o njihovi učinkovitosti, da bi lahko upravičili njihovo vsakdanjo rabo, a kljub temu obstaja vedno več dokazov, da bi bili nefarmakološki ukrepi lahko učinkoviti v profilaksi in terapiji POSB samostojno in še posebej skupaj z antiemetiki (1).

Tekočinsko zdravljenje

Zadostno dovajanje tekočine je učinkovita metoda preprečevanja POSB tako v prvih urah po operaciji kot kasneje. Dosežemo jo lahko s skrajšanjem trajanja teščnosti pred operacijo in/ali z zadostnim nadomeščanjem tekočin med samo operacijo (1, 21).

Akupunktura

Tradicionalna kitajska medicina je celosten medicinski sistem, od katerega se je akupunktura kot medicinska panoga najbolj uveljavila v sodobni medicini. Akupunktura je proces zdravljenja, ki vključuje vbadanje tankih igel v akupunkturne točke. Slednje so mesta na površini telesa, ki imajo ob draženju zdravilen učinek. Ta mesta so stalna, večinoma se nahajajo na akupunkturnih kanalih, nekaj pa jih je tudi izven kanalov. Vsaka akupunkturna točka ima svojo natančno opredeljeno anatomsko lego, ki jo moramo natančno določiti, če hočemo doseči zdravilne učinke. Lego določimo glede na anatomske značilnosti, s sorazmernim merjenjem ali s prstnim merjenjem. Delovanje

akupunkturnih točk predstavlja značilne fiziološke učinke, ki nastanejo kot posledica draženja posamezne točke na kanalu. To vodi do večvrstnih učinkov, ki so področni, distalni, organski in posebni. Veliko točk ima svoje posebno pozitivno uravnavno delovanje, ki ga ne moremo neposredno razložiti z ostalimi učinki, izkušnje pa so pokazale, da uspešno odpravljajo najrazličnejše simptome in znake. Ena od takšnih točk je točka Neiguan oz. osrčnik 6 (angl. *pericardium 6*, PC6), ki poleg uravnavanja ritma srca vpliva tudi na zmanjšanje občutka slabosti. Leži na kanalu osrčnika, in sicer dve širini palca od upogiba zapestja med kitama mišice *palmaris longus* in mišice fleksor karpi *radialis* (24, 25). Nedavna metaanaliza je pokazala, da se ob draženju PC6 statistično značilno zmanjša tveganje za pojav POSB in uporaba antiemetikov, prav tako je tveganje za POSB enako, kot če uporabimo običajne antiemetike (26). Prednost metode je, da njena učinkovitost ni odvisna od časa vnosa, saj jo lahko uporabimo tako pred kot po uvedbi v anestezijo (26, 27). Rezultati metaanalize iz leta 2013 so pokazali, da je istočasno akupunkturno spodbujanje več točk bolj učinkovito kot samo draženje PC6 (27).

Medicinska hipnoza

Medicinska hipnoza je opredeljena kot stanje zavesti z osredotočeno pozornostjo, zmanjšanim zavedanjem okolja in povečano sugestibilnostjo (28). Več raziskav je pokazalo, da uporaba te metode v perioperativnem obdobju zmanjša stres za bolnika, bolečino in porabo zdravil, skrajša čas okrevanja in dolžino operacije, izboljša celjenje kirurške rane in pospeši povrnitev delovanja črevesja (29, 30). Glede vpliva medicinske hipnoze in drugih oblik sugestije na pojav POSB si izsledki raziskav zaenkrat nasprotujejo (30, 31).

Aromaterapija

Eden od nefarmakoloških ukrepov, s katerimi so v preteklosti poskušali preprečiti ali

vsaj ublažiti POSB, je tudi aromaterapija, vendar je bila njena učinkovitost enaka placebo. Rezultati zadnje metaanalize učinkovitosti aromaterapije iz leta 2018 po besedah avtorjev temeljijo na raziskavah z rezultati slabe kakovosti, zato je pri njihovi razlagi potrebna previdnost (32).

Drugi ukrepi

Nizki odmerki naloksona intravensko učinkovito preprečijo POSB in potrebo po uporabi rešilnih antiemetikov. Učinkovitost ingverja in višje koncentracije kisika med operacijo z raziskavami še ni zadostno potrjena (1).

ZAKLJUČEK

POSB je eden najpogostejših perioperativnih zapletov, ki ga je mogoče z ustreznimi ukrepi predvideti in v veliko primerih tudi učinkovito preprečiti. Močno lahko poslabša kakovost pooperativne oskrbe bolnika, zato ga je pomembno čim bolj preprečevati in zdraviti. Z leti je vedno več raziskav na tem področju privedlo do bolj poglobljene razumevanja mehanizmov nastanka POSB, odkritja mnogih dejavnikov tveganja za njegov nastanek in možnosti preprečevanja ter zdravljenja. Zadnje smernice za zdravljenje za razliko od prejšnjih še bolj poudarjajo ukrepe za preprečevanje POSB, torej določitev tveganja in predoperativno zmanjševanje osnovnega tveganja, in na novo priporočajo uporabo večstopenjske farmakološke profilakse pri bolnikih s tveganjem za pojav POSB. Ob tem težave pri uvedbi novih smernic predstavlja slabo upoštevanje novih profilaktičnih strategij, predvsem uporabe dvotirne antiemetične profilakse, pa tudi pomanjkanje raziskav primerjave učinkovitosti različnih zmesi antiemetikov. Novejše in obetavno, a zaenkrat še slabo raziskano, je tudi področje nefarmakološkega zdravljenja POSB, kjer bodo v prihodnosti potrebne dodatne raziskave za dokaz njegove učinkovitosti in morebitno uvedbo v vsakdanjo klinično prakso.

LITERATURA

1. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2020; 131 (2): 411–48.
2. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, et al. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014; 722: 55–66.
3. Slabóšt [internet]. Termania: Slovenski medicinski slovar [citirano 2022 Mar 4]. Dosegljivo na: <https://www.termania.net/iskanje?Id=95&query=slabost&SearchIn=All>
4. Bruhanje [internet]. Termania: Slovenski medicinski slovar [citirano 2022 Mar 4]. Dosegljivo na: <https://www.termania.net/iskanje?Id=95&query=bruhanje&SearchIn=All>
5. Koivuranta M, Läärä E, Snäre L, et al. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997; 52 (5): 443–9.
6. Apfel CC, Philip BK, Cakmakcay OS, et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology*. 2012; 117 (3): 475–86.
7. Yates BJ, Catanzaro MF, Miller DJ, et al. Integration of vestibular and emetic gastrointestinal signals that produce nausea and vomiting: Potential contributions to motion sickness. *Exp Brain Res*. 2014; 232 (8): 2455–69.
8. Zhong W, Shahbaz O, Teskey G, et al. Mechanisms of nausea and vomiting: Current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (11): 5797.
9. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999; 91 (3): 693–700.
10. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, 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 (5): 659–68.
11. Novak-Jankovič V, Stecher A, Majerić-Kogler V, et al. Standardni operativni postopki kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana. Ljubljana: Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center; 2019.
12. Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 10 (10): CD012859.
13. Macario A, Weinger M, Truong P, et al. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. *Anesth Analg*. 1999; 88 (5): 1085–91.
14. Veiga-Gil L, Pueyo J, López-Olaondo L. Postoperative nausea and vomiting: Physiopathology, risk factors, prophylaxis and treatment. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017; 64 (4): 223–32.
15. Shaikh SI, Nagarekha D, Hegade G, et al. Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesth Essays Res*. 2016; 10 (3): 388–96.
16. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2007; 107 (2): 221–31.
17. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, et al. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg*. 2005; 101 (5): 1343–8.
18. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*. 1999; 91 (1): 109–18.
19. Schraag S, Pradelli L, Alsaleh AJO, et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: A systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18 (1): 162.
20. Jin Z, Gan TJ, Bergese SD. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting (PONV): A review of current recommendations and emerging therapies. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16: 1305–17.
21. Jewer JK, Wong MJ, Bird SJ, et al. Supplemental perioperative intravenous crystalloids for postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3 (3): CD012212.
22. Tricco AC, Soobiah C, Blondal E, et al. Comparative efficacy of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2015; 13: 136.
23. Ritter J, Flower R, Henderson G, et al. Rang & Dale's Pharmacology. 9th ed: Elsevier; 2019.
24. Rožman P, Osojnik, J. Tradicionalna kitajska medicina in akupunktura. Ljubljana: Slovensko društvo za orientarno medicino; 1993.
25. Lu Z, Dong H, Wang Q, et al. Perioperative acupuncture modulation: More than anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2015; 115 (2): 183–93.

26. Arnberger M, Stadelmann K, Alischer P, et al. Monitoring of meeting abstracts at the P6 acupuncture point reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2007; 107 (6): 903–8.
27. Cheong KB, Zhang JP, Huang Y, et al. The effectiveness of acupuncture in prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e82474.
28. Elkins GR, Barabasz AF, Council JR, et al. Advancing research and practice: The revised apa division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn*. 2015; 63 (1): 1–9.
29. Markovič-Božič J, Spindler-Vesel A. Perioperative use of medical hypnosis. *Zdrav Vest*. 2021; 90 (3–4): 202–7.
30. Schnur JB, Kafer I, Marcus C, et al. Hypnosis to manage distress related to medical procedures: A meta-analysis. *Contemp Hypnosis*. 2008; 25 (3–4): 114–28.
31. Kekecs Z, Nagy T, Varga K. The effectiveness of suggestive techniques in reducing postoperative side effects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2014; 119 (6): 1407–19.
32. Hines S, Steels E, Chang A, et al. Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 18 (3): CD007598.

Prispelo 7. 3. 2022