

ONDANSETRON LÀM GIẢM TRUYỀN DỊCH TRONG BỆNH TIÊU CHẢY CẤP TRẺ EM: MỘT NGHIÊN CỨU ĐỐI CHỨNG NGẪU NHIÊN

Nguyễn Ngọc Rạng, Tôn Quang Chánh, Phạm Thế Mỹ, Trương Thị Mỹ Tiến
Khoa Nhi, Bệnh viện An Giang

Mục tiêu: Ói mửa ở trẻ em bị tiêu chảy cấp là yếu tố chính làm thất bại bù dịch bằng đường uống. Ondansetron được biết là thuốc cầm ói an toàn trong điều trị tiêu chảy cấp ở trẻ em. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả cầm ói của ondansetron và làm giảm tỉ lệ bệnh nhân (BN) tiêu chảy cấp phải bù dịch bằng đường tĩnh mạch (TM)

Phương pháp: Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm đối chứng được thực hiện tại khoa Nhi, Bệnh viện An Giang. Các trẻ em bị tiêu chảy, tuổi từ 11 tháng đến 60 tháng, được phân bổ ngẫu nhiên tiêm TM một liều duy nhất ondansetron 0,2 mg/kg hoặc tiêm giả dược. Đo lường kết cục chính là tỉ lệ BN ngưng ói mửa và tỉ lệ BN phải bù dịch bằng đường TM.

Kết quả: Sau khi can thiệp, 73% (22/30) BN trong nhóm ondansetron ngưng ói hoàn toàn so với 23% (7/31) BN trong nhóm giả dược (RR=3,03 ;KTC 95%: 1,60-5,72). Ba mươi chín (12/31) BN trong nhóm giả dược cần bù dịch bằng đường TM so với 10% (10/30) BN trong nhóm can thiệp (RR= 2,93; KTC 95% : 1,04 – 8,30). Thời gian tiêu chảy và thời gian nằm viện không khác biệt giữa 2 nhóm.

Kết luận: Ondansetron là thuốc hiệu quả trong điều trị cầm ói và làm giảm tỉ lệ bù dịch bằng đường tĩnh mạch ở BN bị tiêu chảy cấp.

Title: *Ondansetron reduced the need for intravenous hydration in children with gastroenteritis: A randomized controlled trial*

Study objective: Vomiting in children with acute gastroenteritis is a major factor of failure of oral rehydration therapy. Ondansetron has been known a safe antiemetic agents for children with gastroenteritis. The objective of this study was to evaluate the efficacy of ondansetron for the treatment of vomiting and then reduced the need for intravenous hydration in children with gastroenteritis.

Methods: This double-blind, placebo-controlled, randomized trial was performed at pediatric ward of An Giang hospital. Children aged 11 months to 60 months, were randomized to receive either a single bolus of intravenous ondansetron at a dose of 0,2 mg/kg or placebo. The main outcome was the frequency of vomiting and the proportion of children requiring intravenous fluid administration.

Results: After drug administration, 22 (73%) of the 30 patients in the ondansetron group had complete cessation of vomiting compared with 7 (23%) of the 31 patients in the placebo group (RR=3,03 ;95% CI: 1,60-5,72). Twelve (39%) of the 31 patients in the placebo group requiring intravenous hydration as compared with 3 (10%) of the 30 patients in the ondansetron group (RR= 2,93; 95% CI: 1,04 – 8,30). The duration of diarrhea and the length of the hospital stay were not different between two groups.

Conclusion: Ondansetron was effective in reducing the emesis from gastroenteritis and in lowering the rates of intravenous fluid administration.

MỞ ĐẦU:

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, bệnh tiêu chảy cấp là nguyên nhân đứng hàng thứ hai gây tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi trên toàn cầu ^[2]. Tại Việt Nam, theo ước tính có khoảng 5300-6800 trẻ em tử vong hàng năm vì tiêu chảy cấp do rotavirus ^[8].

Các hướng dẫn điều trị tiêu chảy cấp nhẹ và trung bình ở trẻ em hiện nay gồm bù mất nước và điều chỉnh rối loạn điện giải bằng dung dịch oresol uống ^[13,15]. Ói là triệu chứng thường gặp trong tiêu chảy cấp, làm trở ngại bù dịch bằng đường uống ^[18] và làm tăng tỉ lệ bệnh nhân phải truyền dịch qua đường tĩnh mạch ^[5].

Ondansetron là thuốc chống ói thế hệ mới, chất đối kháng thụ thể serotonin chọn lọc 5-HT₃, được biết là loại thuốc an toàn, hiệu quả điều trị cầm ói trong hóa trị liệu ở trẻ em bị ung thư ^[4]. Đã có nhiều bằng chứng công bố hiện nay ondansetron là thuốc chống ói có hiệu quả trong điều trị cầm ói ở bệnh nhân bị tiêu chảy cấp, làm giảm các trường hợp phải truyền dịch và nhập viện ^[9].

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả, an toàn của ondansetron tiêm tĩnh mạch trong cầm ói và làm giảm tỉ lệ bệnh nhân phải truyền dịch bằng đường tĩnh mạch ở trẻ em bị tiêu chảy cấp.

PHƯƠNG PHÁP:

Thiết kế nghiên cứu:

Ngẫu nhiên, mù đôi và có nhóm đối chứng

Đối tượng nghiên cứu:

Các trẻ em từ 11 đến 60 tháng tuổi, bị tiêu chảy cấp có ói vừa nhập viện tại khoa Nhi Bệnh viện An giang từ tháng 1 đến tháng 6 năm 2013. Nghiên cứu được duyệt và chấp nhận bởi Hội đồng Khoa học Công nghệ và Y đức Bệnh viện An giang.

Tiêu chuẩn nhận vào khi BN có triệu chứng tiêu chảy cấp (>3 lần trong vòng 24 giờ), phân không có đàm máu, có mất nước từ nhẹ đến trung bình. BN có ói nước nhiều (≥ 4 lần trong 4 giờ trước nhập viện), loại trừ các trường hợp ói có máu hoặc ói ra mật.

Tiêu chí loại trừ gồm các BN dưới 11 tháng tuổi, có tiền sử bệnh gan hoặc các bệnh khác như tim bẩm sinh, suy giảm miễn dịch, suy dinh dưỡng hoặc có tiền sử dị ứng với ondansetron.

Các trẻ tham gia nghiên cứu đều được sự xác nhận đồng ý của cha mẹ và ký tên vào giấy ưng thuận đã soạn sẵn.

Phân bổ ngẫu nhiên và can thiệp:

Cỡ mẫu : Với mức sai sót alfa là 0,05 , lực mẫu là 0,80. Sự khác biệt về tỉ lệ truyền dịch giữa 2 nhóm theo nghiên cứu trước đây khoảng 30% ^[20] . Cỡ mẫu cần thiết cho mỗi nhóm là 31 đối tượng.

BN được phân bổ ngẫu nhiên bằng cách dùng hàm RAND() trong phần mềm excel, các số ngẫu nhiên này được bỏ vào bao thư và dán kín.

BN được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm sau khi bác sĩ điều trị thăm khám và xác nhận đủ điều kiện để thu nhận vào nghiên cứu. Nhóm can thiệp được cho ondansetron (biệt dược PREZINTON của PT Ferron Par Pharmaceuticals, Indonesia) tiêm tĩnh mạch chậm (2 phút) với liều 0,2 mg/kg^[10] và nhóm giả dược được tiêm TM với nước muối sinh lý 0,9% với cùng thể tích.

Sau khi đủ tiêu chuẩn nhận vào, bác sĩ điều trị bóc phong bì đã đánh số theo thứ tự và được chuyển đến cho 1 cử nhân điều dưỡng ở phòng cấp cứu (không tham gia vào nghiên cứu) để rút thuốc tiêm theo mã số trong phong bì với đúng liều chỉ định rồi chuyển cho điều dưỡng phòng tiêu chảy thực hiện. Bác sĩ và điều dưỡng trực tiếp chăm sóc bệnh nhân sẽ không biết được loại thuốc được tiêm.

Sau khi tiêm thuốc, các bà mẹ cho trẻ bù dịch theo đường uống như thường qui, theo hướng dẫn bù dịch của Tổ chức Y tế Thế giới ^[21] . Dung dịch oresol (thành phần: natri citrate 2,9g; kali clorid 1,5g; natri clorid 2,6g và glucose 13,5g). Cho trẻ uống 0,5 ml/kg mỗi 2 phút bằng muỗng, ly hoặc chén. Sau mỗi 4 giờ đánh giá lại mức độ mất nước và lượng oresol uống được. Trẻ được bù đủ khi trẻ uống được $\geq 40\text{ml/kg}$. Trong thời gian này trẻ được theo dõi các triệu chứng ói, tiêu chảy, sốt, lượng dịch uống được và mức độ mất nước. Nếu trẻ tiếp tục ói nhiều, không uống được hoặc có dấu mất nước tăng thì được chỉ định cho uống tiếp tục hoặc truyền tĩnh mạch tùy theo đánh giá của bác sĩ điều trị. BN được tiếp tục nằm viện và theo dõi các dấu hiệu ói mửa, tiêu chảy, dấu hiệu mất nước và tác dụng bất lợi của thuốc nếu có cho đến khi bệnh nhân hết tiêu chảy. BN được xuất viện khi hết ói và hết tiêu chảy (< 2 lần/ngày)

Biến kết cục:

Biến kết cục chính là tỉ lệ BN được truyền dịch và tỉ lệ BN ngưng ói hoàn toàn sau 4 giờ can thiệp. Ói được định nghĩa khi có sự tổng xuất mạnh các chất chứa từ dạ dày, không kể các đợt bị ợ, chảy nước dãi hoặc ợ ra thức ăn. Ói được đếm là 1 lần khi phải cách lần ói trước hơn 2 phút.

Các kết cục phụ khác gồm số lần ói trung bình sau 4, 8 và 24 giờ sau can thiệp, thời gian hết tiêu chảy trung bình, thời gian nằm viện.

Các tác dụng bất lợi: Tất cả BN đều được theo dõi các phản ứng bất lợi có thể có của ondansetron như nhức đầu, chóng mặt, triệu chứng ngoại tháp, dị ứng da...

Phân tích thống kê:

Các dữ liệu là biến định tính được trình bày bằng tỉ lệ %, dữ liệu là biến số liên tục có phân phối chuẩn được trình bày bằng trị trung bình và độ lệch chuẩn, hoặc trình bày bằng trung vị và độ dao động (range) khi không có phân phối chuẩn.

So sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm bằng phép kiểm chi bình phương hoặc Fischer exact cho biến tỉ lệ và phép kiểm T Student cho biến số liên tục. Các biến số liên tục không có phân phối chuẩn được kiểm định bằng Mann-Whitney U.

Các dữ liệu được trình bày bằng nguy cơ tương đối (RR) và khoảng tin cậy 95%. Phân tích sự khác biệt 2 nhóm can thiệp và chứng theo kiểu hoàn tất qui trình (per protocol). Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

KẾT QUẢ:

Trong thời gian nghiên cứu, có 62 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để bốc thăm phân bổ vào 2 nhóm, tuy nhiên có 1 bệnh nhân trốn viện ở nhóm ondansetron. Còn lại 61 bệnh nhân, 30 BN thuộc nhóm ondansetron và 31 BN thuộc nhóm giả dược, được đưa vào phân tích theo kiểu hoàn tất qui trình (per protocol). Tuổi trung bình của BN là 21,1 tháng (độ lệch chuẩn: $\pm 11,4$ tháng) với 57% (35/61) là nam giới.

Đặc điểm cơ bản của mẫu nghiên cứu ở 2 nhóm được trình bày trong bảng 1. Nói chung không có sự khác biệt về tuổi, cân nặng, tần số mạch, tỉ lệ BN có sốt, mức độ mất nước và các chất điện giải (natri, kali, clorua) giữa 2 nhóm. Cũng không có sự khác biệt về số lần ói và tiêu chảy giữa 2 nhóm, tuy nhiên số trẻ em nam ở nhóm ondansetron nhiều hơn so với nhóm giả dược.

Bảng 1. Đặc điểm cơ bản của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Ondansetron (N=30)	Giả dược (N=31)	Giá trị p
Giới nam_ số ca (%)	21 (70%)	14 (45%)	0,050
Tuổi_tháng	18.5± 9,9	23,5 ± 12,3	0,094
Cân nặng_kg	10,8 ± 2,8	10,7 ± 1,7	0,933
Mạch_ lần/phút	117± 6	113± 8	0,063
Sốt ≥ 38 ⁰ C	19 (63%)	19 (61%)	0,869
Ói mửa_số lần 6h trước vào viện	3,6± 1,1	3,5 ± 1,6	0,839
Tiêu chảy_Số lần trong 24h trước vào viện	7,4 ± 3,7	8,3± 3,8	0,356
Mức độ mất nước			
Nhẹ	26 (87%)	27 (87%)	0,960
Trung bình	4 (13%)	4 (13%)	
Natri _mmol/L	135±3	134 ± 3	0,486
Kali _mmol/L	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,4	0,838
Clo _mmol/L	102 ± 4,3	101 ± 3,5	0,783

Số lần nôn ói trung bình, trung vị và độ dao động trong 24 giờ đầu theo dõi được mô tả trong bảng 2. Với phép kiểm Mann-Whitney, có sự khác biệt số lần ói giữa 2 nhóm sau 4, 8 và 24 giờ sau can thiệp (p=0,000) (bảng 2).

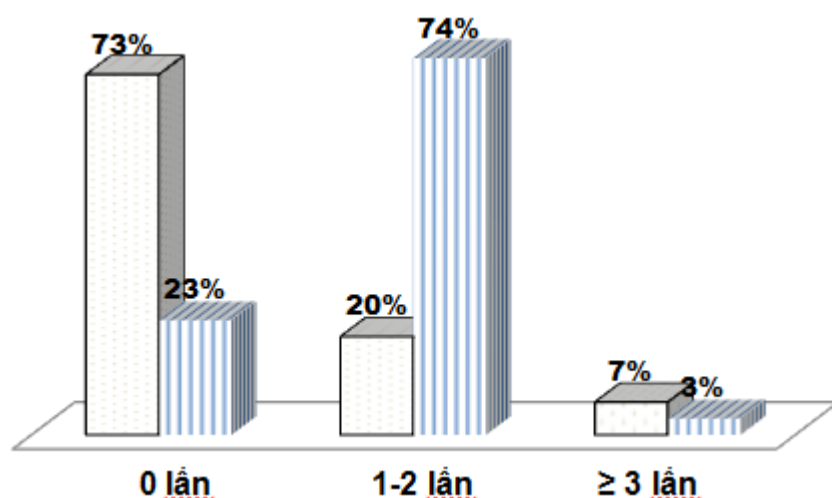
Bảng 2. Số lần ói trong 24 giờ theo dõi ở 2 nhóm

Số lần ói	Ondansetron (N=30)	Giả dược (N=31)	Giá trị p
Sau 4 giờ			
Trung bình ±DLC	0,4 ± 0,8	1,1 ± 1,4	0,000 *
Trung vị (ĐDD)	0 (0-3)	1 (0-8)	
Sau 8 giờ			
Trung bình ±DLC	0,8 ± 1,8	1,8 ± 1,8	0,000 *
Trung vị (ĐDD)	0 (0 -10)	1 (0 - 10)	
Sau 24 giờ			
Trung bình ±DLC	1,84 ± 2,9	3,7 ± 2,1	0,000 *
Trung vị (ĐDD)	1 (0 - 20)	3 (0 - 11)	

DLC: Độ lệch chuẩn; ĐDD: độ dao động (range)

* phép kiểm phi tham số Mann-Whitney U

Tỉ lệ bệnh nhân hết ói mửa sau 4 giờ can thiệp được mô tả trong biểu đồ 1. 73% (22/30) BN ở nhóm ondasetron hết ói so với 23% (7/31) BN ở nhóm giả dược. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tương đối $RR=3,03$ (khoảng tin cậy 95%: 1,60-5,72)($p=0,000$)



Biểu đồ 1. Tỉ lệ bệnh nhân bị ói vào thời điểm 4 giờ sau can thiệp

Có 3 BN (10%) phải truyền dịch trong nhóm ondansetron so với 12 BN (39%) trong nhóm giả dược với $RR= 2,93$ (khoảng tin cậy 95%: 1,04 – 8,30) ($p=0,009$)

Thời gian hết tiêu chảy và số ngày nằm viện ở 2 nhóm được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Thời gian tiêu chảy và thời gian nằm viện ở 2 nhóm

Các biến	Onidansetron (N=30)	Giả dược (N=31)	Giá trị p
Số lần tiêu chảy/24giờ			
Trung bình ± ĐLC	6,7± 4,5	7,3± 4,3	0,913*
Trung vị (ĐDD)	5 (2 - 18)	6 (1-18)	
Thời gian tiêu chảy(giờ)			
Trung bình ± ĐLC	70 ± 35	65 ± 31	0,632*
Trung vị (ĐDD)	66 (24-144)	72 (24-130)	
Số ngày nằm viện			
Trung bình ± ĐLC	3,8 ± 1,6	3,7 ± 1,5	0,910*
Trung vị (ĐDD)	4 (2 – 8)	4 (1 - 7)	

* phép kiểm phi tham số Mann-Whitney U

ĐLC: Độ lệch chuẩn; ĐDD: Độ dao động (range)

Thời gian tiêu chảy trung vị lần lượt của 2 nhóm ondansetron và giả dược là 66 giờ và 72 giờ. Thời gian nằm viện trung vị ở 2 nhóm đều là 4 ngày. Không có sự khác biệt về thống kê giữa 2 nhóm.

Tác dụng bất lợi:

Không ghi nhận tác dụng bất lợi nào trên hô hấp, tim mạch và dị ứng ngoài da. Có một trường hợp bị vã mồ hôi trong nhóm tiêm ondansetron được nghi ngờ do hạ đường huyết tuy nhiên cho thử đường huyết thì trong giới hạn bình thường.

BÀN LUẬN:

Trong nghiên cứu này, đối tượng nghiên cứu là trẻ em từ 1 đến 5 tuổi, các trẻ em này mắc tiêu chảy và kèm theo triệu chứng ói mửa. Chúng tôi sử dụng ondansetron liều duy nhất 0,2mg /kg tiêm tĩnh mạch (TM) và đánh giá tác dụng cầm ói sau 4 giờ can thiệp. Kết quả cho thấy tỉ lệ BN được cầm ói với ondansetron tăng gấp 3 lần so với nhóm dùng giả dược (RR=3,03 ;KTC 95%: 1,60-5,72). Tỉ lệ BN ngưng ói này phù hợp với các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng trước đây cũng dùng 1 liều duy nhất tiêm TM^[1, 17, 19]. Tỉ lệ cầm ói khi dùng thuốc tiêm thường cao hơn dùng thuốc uống khi so sánh với các nghiên cứu tác giả khác^[11, 16, 20, 22], sự khác biệt này có thể ondansetron dùng đường TM được hấp thu nhanh và hoàn toàn so với thuốc uống. Ngoài ra khi so sánh với nhóm giả dược, số lần ói trung bình vào thời điểm 4, 8 và 24 giờ sau can thiệp cũng giảm đi phân nửa (bảng 2). Theo Freedman và CS^[11], nghiên cứu trên các đối tượng bị tiêu chảy cấp có hoặc không kèm ói thì nhóm trẻ dùng ondansetron viên uống có tỉ lệ cầm ói là 86% so với 65% ở nhóm giả dược.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số trường hợp phải truyền dịch bằng đường TM trong nhóm giả dược cao hơn gấp 4 lần so với nhóm được cho ondansetron với RR= 2,93 (KTC 95%: 1,04 – 8,30). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của trước đây của Rerksuppaphol và CS^[19]. Dùng ondansetron uống 3 lần mỗi 8 giờ cũng làm giảm hơn 50% số trường hợp phải truyền dịch^[11,22].

Giảm tỉ lệ phải truyền dịch trong tiêu chảy cấp làm giảm chi phí điều trị, tránh được các biến chứng liên quan đến truyền dịch như viêm tĩnh mạch^[9] và giảm công việc cho điều dưỡng. Một nghiên cứu phân tích lợi ích kinh tế khi sử dụng thuốc chống ói trong điều trị bệnh tiêu chảy cấp, Freedman và CS^[12] ước tính số tiền tiết kiệm được mỗi năm nhờ giảm tỉ lệ nhập viện và truyền dịch tại Mỹ là 65,6 triệu đô la và tại Canada là 1,72 triệu, ngoài ra còn giảm chi phí phải trả cho hệ thống chăm sóc sức khỏe.

Thời gian tiêu chảy và thời gian nằm viện không khác biệt giữa 2 nhóm. Các nghiên cứu trước đây cho thấy thời gian tiêu chảy kéo dài hơn ở nhóm sử dụng ondansetron bằng đường uống cho 3 liều cách nhau mỗi 8 giờ^[3, 7, 16]; có thể vì dùng liều cao và nhiều lần bằng đường uống nên làm kéo dài thời gian tiêu chảy. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ dùng một liều tiêm duy nhất, tương tự các nghiên cứu của các tác giả khác^[1, 17, 19] và nhận thấy không có sự khác

biệt về thời gian tiêu chảy cũng như thời gian nằm viện giữa hai nhóm. Mặc dù thuốc uống làm kéo dài thời gian tiêu chảy, sử dụng bằng đường uống tiện lợi hơn, đặc biệt cho các BN được điều trị ngoại trú.

Các nghiên cứu trước đây sử dụng ondansetron đường tiêm hoặc uống trong điều trị cảm ói ở trẻ em tiêu chảy là khá an toàn và không có tác dụng bất lợi nào đáng kể chỉ trừ làm tăng thời gian tiêu chảy. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có một trường hợp bị vã mồ hôi sau tiêm ondansetron, tuy nhiên triệu chứng chỉ thoáng qua.

Nghiên cứu này còn nhiều hạn chế, trước hết là mức độ đánh giá độ mất nước chưa chính xác, việc bù dịch oresol bằng đường uống chưa được điều dưỡng theo dõi kỹ. Khi BN không uống được thường được chỉ định truyền dịch thay vì bù dịch bằng đường uống qua sonde dạ dày. Đánh giá thời gian nằm viện không chính xác vì BN nằm viện dài ngày hơn trong những ngày nghỉ cuối tuần và ngày lễ. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, tất cả các BN đều được nằm viện cho đến khi ổn định, vì vậy việc đánh giá các triệu chứng hết ói, hết tiêu chảy, lượng dịch truyền chính xác hơn.

Kết luận nghiên cứu này cho thấy ondansetron tiêm TM một lần duy nhất là khá an toàn, giảm ói mửa và giảm tỉ lệ BN phải bù dịch bằng đường tĩnh mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Al-Ansari K, Alomary S, Abdulateef H, Alshawagfa M, Kamal K. Metoclopramide versus ondansetron for the treatment of vomiting in children with acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Aug;53(2):156-60.
- [2] Bryce, J., Boschi-Pinto, C., Shibuya, K., et al. (2005): WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*, 365, 1147–1152
- [3] Churgay CA, Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part II. Prevention and management. *Am Fam Physician*. 2012 Jun 1;85(11):1066-70. Review.
- [4] Cohen IJ, Zehavi N, Buchwald I, Yaniv Y, Goshen Y, Kaplinsky C, Zaizov R. Oral ondansetron: an effective ambulatory complement to intravenous ondansetron in the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 1995 Jan-Feb;12(1):67-72.
- [5] Conners GP, Barker WH, Mushlin AI, Goepp JG. Oral versus intravenous: rehydration preferences of pediatric emergency medicine fellowship directors. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16: 335–8.
- [6] Cubeddu LX, Trujillo LM, Talmaciu I, Gonzalez V, Guariguata J, Seijas J, Miller IA, Paska W. Antiemetic activity of ondansetron in acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Feb;11(1):185-91.
- [7] Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD005506.
- [8] Fischer, T.K., Anh, D.D., Antil, L., et al. (2005): Health care costs of diarrheal disease and estimates of the cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Vietnam. *J. Infect. Dis.*, 192, 1720–1726

- [9] Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health*. 2013 Jul;8(4):1123-37.
- [10] Freedman SB, Powell EC, Nava-Ocampo AA, Finkelstein Y. Ondansetron dosing in pediatric gastroenteritis: a prospective cohort, dose-response study. *Paediatr Drugs*. 2010 Dec 1;12(6):405-10.
- [11] Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell EC. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1698-705.
- [12] Freedman SB, Steiner MJ, Chan KJ. Oral ondansetron administration in emergency departments to children with gastroenteritis: an economic analysis. *PLoS Med* 2010;7:e1000350.
- [13] Khanna R, Lakhanpaul M, Burman-Roy S, et al. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in children under 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009;25:1009–12.
- [14] Levine DA. Oral ondansetron decreases vomiting, as well as the need for intravenous fluids and hospital admission, in children with acute gastroenteritis. *Evid Based Med*. 2012 Aug;17(4):112-3.
- [15] Murphy MS. Guidelines for managing acute gastroenteritis based on a systematic review of published research. *Arch Dis Child*. 1998 Sep;79(3):279-84.
- [16] Ramsook C, Sahagun-Carreón I, Kozinetz CA, Moro-Sutherland D. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med*. 2002 Apr;39(4):397-403.
- [17] Reeves JJ, Shannon MW, Fleisher GR. Ondansetron decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2002 Apr;109(4):e62.
- [18] Reis EC, Goepp JG, Katz S, Santosham M. Barriers to use of oral rehydration therapy. *Pediatrics* 1994;93:708-11.
- [19] Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Efficacy of intravenous ondansetron to prevent vomiting episodes in acute gastroenteritis: a randomized, double blind, and controlled trial. *Pediatr Rep*. 2010 Sep 6;2(2):e17.
- [20] Roslund G, Hepps TS, McQuillen KK. The role of oral ondansetron in children with vomiting as a result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2008 Jul;52(1):22-29.
- [21] World Health Organisation. *The Treatment of Diarrhoea: A Manual for Physicians and Other Senior Healthcare Workers*. Geneva: World Health Organisation. 2005.
- [22] Yilmaz HL, Yildizdas RD, Sertdemir Y. Clinical trial: oral ondansetron for reducing vomiting secondary to acute gastroenteritis in children--a double-blind randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan;31(1):82-91.