

Ketorolac 정주용량에 따른 술후 제통효과 비교

전남대학교 의과대학 마취과, 신경외과*

윤명하 · 유경연 · 정성수 · 정창영
임응모 · 박찬진 · 이제혁*

= Abstract =

Comparative Effects on Postoperative Analgesia According to the Intravenous Dosage of Ketorolac

Myung Ha Yoon, M.D., Kyung Yeon Yoo, M.D., Sung Su Chung, M.D., Chang Young Jeong, M.D.
Woong Mo Im, M.D., Chan Jin Park, M.D. and Jye Hyuk Lee, M.D.*

Department of Anesthesiology and Neurosurgery, Chonnam University Hospital, Kwangju, Korea*

The purpose of this study was to compare postoperative analgesic effect according to intravenous doses of ketorolac.

The ninety-eight adult patients, scheduled for elective surgery under general anesthesia, were randomly assigned to receive saline or one of the five doses of ketorolac (10, 15, 30, 45, 60 mg).

After recovery from anesthesia, saline or ketorolac was injected intravenously, and the visual analogue score, sedation score, mean blood pressure, heart rate, and the incidence of nausea and vomiting were measured 30 minutes, 1 hour and 2 hours after the injection.

Saline or 10 mg of ketorolac had no postanalgesic effect. Above 15 mg of ketorolac had analgesic effect, but this analgesic effect was not increased with increasing doses of ketorolac (30, 45, 60 mg). Any side effects (nausea, vomiting, excessive sedation, cardiopulmonary depression, and renal and hematologic adverse events) was not observed associated with ketorolac administration.

These results suggested that 15 mg of ketorolac is the most reliable dose for postoperative analgesia in intravenous administration.

Key Words: Ketorolac, Intravenous dosage, Analgesia

서 론

전신마취하에서 수술을 받은 환자는 수술후에 심한 통증이 있고 이런 통증으로 인해서 환자의 정신적인 고통¹⁾은 물론 호흡기계^{1~3)}, 심혈관계^{1,4)}, 위장관계¹⁾,뇨관계^{1,5)}, 대사 및 내분비계^{1,6)} 등에 좋지 못한 영향을

미치게 된다.

따라서 이런 통증을 경감시켜 주기 위해서 비스테로이드성 소염진통제^{7,8)}, 마약제제의 전신적 투여⁹⁾, 혹은 척수강이나 경막외강내로 국소마취제나 마약제의 단독¹⁰⁾ 혹은 병용¹¹⁾ 투여, 환자자가조절제통법(PCA)¹²⁾, 피부 부착 fentanyl¹³⁾ 등 여러방법들이 사용되고 있으나 투여방법, 약제들에 따라 각각의 장단점을 갖고 있다.

비스테로이드성 소염진통제의 한 종류인 ketorolac은 다른 비스테로이드성 소염진통제 보다도 제통효과가 훨씬 더 큰 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 그러나 ketorolac의 대부분 연구는 근육주사인 경우이고 정맥내 투여 및 용량에 따른 효과에 대해서는 보고가 그리 많지 않다.

이에 저자들은 술후 회복실에서 통증을 호소하는 환자에서 ketorolac 정주후 용량에 따른 제통효과, 심혈관계, 신장, 위장관 및 혈액응고 효과에 미치는 영향을 비교분석하였다.

대상 및 방법

연구는 전남대학교 병원에 입원하여 계획수술이 예정된 환자중 남녀 구별없이(연령 18~71세, 체중 45~85 kg) 심한 심장, 폐, 간, 신장, 위장 및 혈액학적 질환이 없는 미국마취과학회에서 규정한 환자상태 분류상 제 1, 2급에 속한 성인 98명을 대상으로 하여 6군으로 나누어 시행하였으며 연구대상 환자의 분포에 각 군간의 차이는 없었다(Table 1).

마취전처치는 midazolam 0.07 mg/kg, atropine 0.5 mg/kg 및 ranitidine hydrochloride 100 mg을 수술전 1시간에 근주하였고 수술실에 도착하면 통상적인 환자 감시장치를 사용하였다. 마취유도는 환자의 혈압과 심박수가 안정됨을 확인한 후 thiopental sodium(5~6 mg/kg)을 정주한 후 succinylcholine chloride (1 mg/kg)을 정주하여 기관내삽

관을 시행하였으며 근이완은 vecuronium bromide (0.05 mg/kg)으로 하였고 마취유지는 ethrane(1.5~2%) -N₂O-O₂로 하였다. 수술이 끝나면 glycopyrrolate 0.4~0.6 mg과 neostigmine 1.5~2.0 mg으로 근이완을 역전시키고 기관내튜브를 발관한 후 회복실로 환자를 이송하였다.

회복실에서 의식을 회복한 후 맨처음 환자가 통증을 호소할 때 생리식염수 혹은 ketorolac(Tarasyn®, 한국 신탭스)을 정주하였고 정주후 30분, 1시간, 2시간에 통증정도, 평균동맥압, 심박수, 구역, 구토 유무 및 진정 정도를 측정하여 맨처음 통증을 호소할때를 대조치로 하여 군내 및 군간의 차이를 비교하였으며 연구는 다음의 6군으로 나누어 시행하였다.

제 1군 0.9% 생리식염수 1 ml을 정주한 군(14예)

제 2군 ketorolac 10 mg을 정주한 군(16예)

제 3군 ketorolac 15 mg을 정주한 군(17예)

제 4군 ketorolac 30 mg을 정주한 군(17예)

제 5군 ketorolac 45 mg을 정주한 군(17예)

제 6군 ketorolac 60 mg을 정주한 군(17예)

통증정도는 VAS 0~100 mm (visual analogue scale, 0=무통, 100=가장심한통증)로, 진정정도는 SS 0-4(sedation scale, 0=각성, 1=눈은 감고 있지만 구두명령에 각성, 2=눈은 감고 있지만 경한 자극에 각성, 3=눈은 감고 있지만 중증도 자극에 각성, 4=조는상태)로 측정하였다. 아울러 정주후 다음날 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT), 부분 트롬보플라스틴 시간(partial thromboplastin time, PTT), 혈소판, BUN, creatinine를 검사하여 정주전 검사치와 비교관찰하였다.

본 연구성적의 통계학적 처리는 군내에서의 시간에 따른 유의성 검증은 paired t-test로, 군간 평균치의 유의성 검증은 unpaired t-test로 하였고 유의수준은 p<0.05로 하였다.

성 적

대상 환자의 성별, 나이와 체중등은 각 군간의 특이할 만한 사항은 없었다(Table 1).

1) 제통효과

VAS로 측정된 제통효과를 보면 ketorolac 15

Table 1. Demographic Data

Group	n	Age (yr)	Sex (M:F)	Body weight (kg)
1	14	52.1±2.7	6:8	60.3±3.1
2	16	49.3±3.1	9:7	62.1±2.9
3	17	51.0±2.9	9:8	59.8±2.9
4	17	53.1±2.8	10:7	62.3±2.7
5	17	52.7±2.7	9:8	64.2±2.6
6	17	51.9±2.8	8:9	61.7±2.7

Values are mean±SEM. n: number of patients
Group 1; normal saline, Group 2; ketorolac 10 mg,
Group 3; ketorolac 15 mg, Group 4; ketorolac 30 mg,
Group 5; ketorolac 45 mg, Group 6; ketorolac 60 mg

mg 이상을 정주한 제 3, 4, 5, 6 군에서는 정주후 30분, 1, 2시간에 정주전에 비해 모두 유의한 통증의 완화를 보였으나 생리식염수를 정주한 대조군인 제 1 군과 ketorolac 10 mg을 정주한 제 2 군에서는 통증의 완화를 보이지 않았다.

그리고 15 mg 이상을 정주한 군들간에는 제통효과면에서 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2) 혈액학적 변화

Ketorolac 정주후 시간경과에 따른 평균동맥압 및 심박수 변화는 45 mg을 정주한 제 5 군에서 정주후 30분에 정주전에 비해 심박수에 유의한 감소가 있었으나 1시간후에는 대조치로 회복되었으며 그외 모든 군에서는 유의한 변화가 없었고 모두 정상 범위였다

(Table 3).

3) 구역 및 구토 발생

생리식염수를 정주한 제 1 군에서는 정주후 30분에 1예가 구역을 보였고 ketorolac 30 mg을 정주한 제 4 군에서는 회복실에서 각성후 1예에서 구역을 보였으나 ketorolac 정주후에는 발생하지 않았다. 즉, ketorolac 정주와 관련하여 발생한 구역 및 구토는 없었다(Table 4).

4) 진정 정도

모든 군에서 시간 경과에따라 환자들의 각성상태는 더 개선되었으며 ketorolac 정주와 관련하여 발생한 진정정도의 증가는 없었다(Table 5).

Table 2. Changes in Pain Scores(VAS)

Group Time(hr)	1	2	3	4	5	6
0	68.4±3.1	68.2±2.7	65.0±2.4	70.6±2.2	74.1±2.3	70.6±2.6
0.5	68.1±5.2	68.8±2.7	51.9±4.0**	57.1±3.9**	53.5±4.7**	50.0±4.2**
1	67.9±6.2	68.2±2.9	38.8±3.8**	40.1±4.3**	36.5±6.0**	37.6±3.5**
2	67.8±6.8	67.6±2.9	33.1±3.5**	28.8±3.1**	29.4±5.2**	9.4±3.8**

Values are mean±SEM. VAS=visual analogue scale.
*p<0.001 compared to group 1. **p<0.001 compared to group 2.
Legends are shown in table 1.

Table 3. Changes in Mean Arterial Pressure and Heart Rate

Group Time(hr)	1	2	3	4	5	6	
MAP (mmHg)	0	104.7±4.4	100.0±3.8	101±3.1	100.2±2.4	101.8±3.4	106.7±5.1
	0.5	104.3±4.3	103.5±4.6	100±2.9	101.8±3.2	99.0±3.1	104.5±4.5
	1	102.9±4.3	98.9±3.3	101±3.4	101.4±2.5	99.1±2.7	102.1±4.6
	2	104.2±4.4	95.8±2.9	103±3.2	101.1±2.3	101.5±2.7	99.5±5.0
HR (rate/min)	0	83.1±3.8	83.4±3.7	81±3.6	71.2±2.9	71.8±2.8	76.4±4.2
	0.5	79.1±3.8	80.0±3.5	80±3.5	70.8±2.7	65.2±2.0*	72.6±4.4
	1	78.3±3.6	77.7±3.8	82±3.6	72.0±2.3	66.9±2.7	74.1±4.2
	2	76.9±3.9	76.1±3.4	81±3.7	73.3±2.7	70.6±2.5	75.1±4.2

Values are mean±SEM.
*p<0.05 compared to time 0.
Legends are shown in table 1.

5) 검사실 소견

Ketorolac 정주군에서는 정주후 다음날 시행한 PT, PTT, 혈소판, 신기능 검사상, PT는 45 mg을 정주한 제5군에서 정주후 유의하게 연장되었고, PTT

는 15, 30 mg을 정주한 제 3, 4 군에서 정주후 유의하게 연장되었으나 모두 임상적으로 문제될 수준은 아니었고 혈소판과 신기능 검사소견은 모두 정상범위였다 (Table 6).

고 안

Ketorolac은 비스테로이드성 소염진통제, 비마약성진통제로 분류된다^{15,16}. 최근 Ready 등¹⁷)은 ketorolac의 정맥내 투여가 안전하다고 보고하였으며, ketorolac의 항소염 작용은 naproxen보다 강하고 indomethacin 보다는 약하지만 제통효과는 매우 커서 naproxen의 50배, indomethacin의 6배이고, 해열 효과 또한 aspirin의 20배로 알려져 있고¹⁴) 술 후 진통약제로 많이 쓰이고 있으며, 그 작용기전은

Table 4. Cases of Nausea and Vomiting

Time(hr)	Group					
	1	2	3	4	5	6
0	0	0	0	1	0	0
0.5	1	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0

Legends are shown in table 1.

Table 5. Changes in Sedation Scores

Time(hr)	Group					
	1	2	3	4	5	6
0	1.1±0.2	0.2±0.1	0.3±0.1	0.7±0.1	0.8±0.1	0.4±0.1
0.5	0.4±0.2	0.1±0.1	0.1±0.1	0.0±0.0	0.2±0.1	0.0±0.0
1	0.3±0.1	0.1±0.1	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.1	0.0±0.0
2	0.1±0.1	0.1±0.1	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

Values are mean±SEM.

Legends are shown in table 1.

Table 6. Changes in PT, PTT, PLT, BUN, Cr before and after Intravenous Administration

Variables	Group 2		Group 3		Group 4		Group 5		Group 6	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
PT(sec)	11.6±0.3	12.3±0.3	13.0±0.2	13.2±0.4	13.0±0.4	13.2±0.4	12.0±0.1	13.5±0.4**	12.5±0.5	13.0±0.3
PTT(sec)	44.8±2.6	39.5±1.8	36.2±1.4	40.7±1.8*	36.2±1.4	40.7±1.8*	38.5±1.2	39.1±1.2	39.1±1.8	43.0±2.2
PLT(μl)	257,267	235,900	266,176	240,294	266,176	240,823	273,346	254,269	277,235	243,352
BUN(mg%)	12.8±0.8	10.4±1.8	12.3±0.9	9.1±1.0	13.0±0.9	9.4±0.7	14.0±0.8	10.9±1.0	15.0±1.2	12.8±1.0
Cr(mg%)	0.7±0.02	0.7±0.04	0.9±0.05	0.9±0.04	0.9±0.04	0.9±0.03	1.0±0.04	0.9±0.05	0.9±0.07	1.0±0.1

Values are mean±SEM.

PT=prothrombin time, PTT=partial thromboplastin time, PLT=platelet, BUN=blood urea nitrogen, Cr=creatinine.

*p<0.05, **p<0.001 compared to before administration.

Legends are shown in table 1

prostaglandin 합성 억제에 의한다고 한다¹⁸⁾.

본 연구결과 ketorolac 정주시 10 mg군을 제외한 모든 군에서 제통효과를 보였으나 30 mg 이상 군에서는 15 mg군과 제통효과면에서 유의한 차이는 없었다. 이는 마치 nalbuphine에서의 천정효과처럼 여겨지나 이에 대한 것은 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

Ketorolac은 마약수용체에는 영향을 없는 것으로 알려져 있다^{19,20)}. 따라서 마약류 사용에 따른 심기능저하, 호흡부전, 소양감, 탐닉 등의 부작용을 감소시킬수 있는 장점을 제공하므로 제통 목적을 위해 ketorolac이 morphine을 대체하거나 morphine 사용량을 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다.

O'Hara 등¹⁶⁾은 ketorolac 30 mg이 대수술후의 심한 통증을 경감시키는데 morphine 12 mg과 같은 효과를 보인다고 하였으며 Rice 등²¹⁾은 근육주사시 ketorolac과 morphine의 작용발현시간에 차이는 없었다고 하였으며, Power 등²²⁾은 ketorolac이 수술 첫날에는 morphine에 비해 제통효과가 약간 떨어지나 수술 2일째에는 같은 효과를 보인다고 하였고, Stouten 등²³⁾은 대수술후에 ketorolac이 morphine 보다 일반적으로 제통효과가 더 유효하다고 하였으나 Powell 등²⁴⁾은 ketorolac이 제통효과를 보이는 것은 morphine에 비해 뚜렷한 장점은 없다고 하였다.

Ready¹⁷⁾, Burns 등²⁵⁾과 Parker 등²⁶⁾은 ketorolac이 morphine 사용량을 감소시킨다고 하였고, Watcha 등²⁷⁾은 소아수술시 ketorolac이 morphine 만큼 제통효과를 보였고 수술 후 구역 구토도 더 적었다고 하였다.

Mungaia-Fajardo 등²⁸⁾은 수술후에 ketorolac이 nalbuphine보다 제통효과가 더 좋았다고 하였다. Wong 등²⁹⁾은 외래환자 마취시 ketorolac이 fentanyl과 같은 제통효과를 보인다고 하였다. Ding 등^{30,31)}은 복강경하 수술을 위한 외래환자 마취시에는 ketorolac이 fentanyl보다 더 효과적인 수술 제통효과를 보였다고 하였으나 부인과적 수술을 위한 외래마취시는 ketorolac이 술중 만족할만한 제통 효과를 보이지 못했고 수술 통증도 유의하게 감소시키지 못했다고 했다. Smith 등³²⁾은 외래환자에서 ketorolac의 전신투여와 bupivacaine의 관절강내 투여가 각각 약물의 단독 투여시 보다 수술 진통제 요구가 더 적었다

고 하고, Grass 등³³⁾은 fentanyl에 의한 경막의 환자 자가조절 제통법시 ketorolac을 추가하면 수술 통증 관리에 유의있는 개선을 보였고 장운동도 더 빨리 회복된다고 하였다. Varrassi 등³⁴⁾은 수술 ketorolac의 주입은 수술 통증조절에 쉽고 유용한 방법이고 대사, 내분비계 반응에는 큰 영향을 미치지 못한다고 하였으며, Smallmen 등³⁵⁾은 65세 이상의 노인환자에서도 심한 수술 통증조절을 위해 적합하다고 하였다.

Ketorolac은 마약류 제통제와 비교하여 심혈관계 및 호흡기능억제를 일으키지 않는 것으로 알려져 있다^{36,37)}. 그러나 Buckley와 Brogden¹⁹⁾은 ketorolac이 약한 항콜린성과 α -아드레날린성 억제 효과가 있다고 하였고, Powell 등²⁴⁾은 수술 제통 목적으로 ketorolac을 사용한 80예중 1예에서 원인모를 저혈압이 발생하였다고 하였다. Rich 등³⁸⁾은 쥐에서 행한 실험에서 ketorolac이 환기기능에는 영향을 없다고 하였으며, Liu 등³⁹⁾은 복강경하 담낭절제술후 ketorolac 사용시 수술과 연관된 호흡장애를 감소시키지는 못한다고 하였다. Zikowski 등⁴⁰⁾은 제통목적으로 ketorolac 사용후 발생한 기관지경련 1예를 보고했고, Jain과 Shah⁴¹⁾은 수술 제통목적으로 경막의 buprenorphine과 ketorolac을 병용 사용후 발생한 호흡저하를 보고하였다. 본연구에서는 ketorolac 정주후 심폐기능이 현저히 저하된 예는 없었다.

Ketorolac 주사와 관련해 소화불량, 구역등이 가장 흔한 합병증이고 약 3~9%에서 발생한다는 보고²⁰⁾가 있으며, ketorolac을 근육내 주사받은 환자의 3~14%에서 졸리움이 발생한다는 보고²⁰⁾가 있으나 본 연구에서는 이러한 부작용은 관찰되지 아니하였다.

Ketorolac은 다른 비스테로이드성 소염진통제에서와 같이 신기능 및 혈액학적 기능에 영향을 미쳐 신기능 저하 및 출혈등을 일으킬 수 있는데^{20,42)}, 이는 prostaglandin 합성억제 및 platelet aggregation 억제에 의한다고 한다^{43~47)}.

Steinberg와 Tessier⁴⁸⁾은 ketorolac 주사후 발생한 위장관내 출혈을 보고하였다. 본연구에서는 45 mg을 정주한 제5군에서 PT와 15, 30 mg을 정주한 제 3, 4군에서 PTT가 유의하게 연장되었으나 모두 임상적으로 문제될 수준은 아니었으며, 혈소판과 신기능 검사소견은 모두 정상범위였다.

이상의 문헌적 고찰과 아울러 본 연구의 연구 결과

로 미루어 볼때 회복실에서 술후 통증을 경감시키기 위한 제통 목적으로 ketorolac을 정주시 15 mg이 가장 적절하고 마약류 사용에 따른 부작용 없이 사용될 수 있다고 생각된다.

결 론

술후 회복실에서 제통목적으로 ketorolac 정주후 용량에 따른 제통효과와 술전 및 후의 검사실 소견을 비교 연구하기 위하여 계획수술이 예정된 성인환자 98명을 대상으로 수술후에 회복실에서 생리식염수, ketorolac 10, 15, 30, 45, 60 mg 각각 투여후 VAS, 진정정도, 혈압, 심박수, 구역, 구토등의 부작용을 관찰 조사한 후 다음과 같은 결과를 얻었다.

Ketorolac 10 mg 정주시는 제통효과가 없었다. Ketorolac 15 mg 정주시 유의한 제통효과가 있었으며 30 mg 이상의 용량으로는 제통효과면에서 15 mg 정주시와 유의한 차이는 없었다. Ketorolac 30 mg 이상 정주시는 15 mg과 제통효과면에서 유의한 차이는 없었다. Ketorolac 정주와 관련하여 구역, 구토, 졸리움등은 발생하지 않았다. Ketorolac 정주와 관련하여 임상적으로 문제가 될만한 심폐기능, 신기능, 혈액학적 부작용은 발생하지 않았다.

이상의 결과로 미루어 회복실에서 술후 제통목적으로 ketorolac을 정주시는 15 mg이 가장 적절하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Miller RD. *Anesthesia*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone. 1994; 2327-44.
- 2) Duggan J, Drummond GBF. *Activity of lower intercostal and abdominal muscle after surgery in humans*. *Anesth Analg* 1987; 66: 852-5.
- 3) Sprung J, Cheng EY, Rodante JR. *Mechanism producing respiratory insufficiency after abdominal surgery: pain vs. diaphragm dysfunction*. *Anesth Analg* 1990; 70: S388.
- 4) Modig J. *Thromboembolism and blood loss: continuous epidural vs. general anesthesia with controlled ventilation*. *Reg Anaesth* 1982; 7: S84.
- 5) Bonica JJ. *The management of pain*. 2nd ed.

- Pennsylvania: Lea & Febiger*. 1990; 1368-82.
- 6) Kehlet H. *Surgical stress: The role of pain and analgesia*. *Br J Anaesth* 1988; 63: 189-95.
- 7) Taiwo Y, Levine J. *Prostaglandins inhibit endogenous pain control mechanisms by blocking transmission at spinal noradrenergic synapses*. *J Neurosci* 1988; 8: 1346-9.
- 8) Willer J, De Broucker T, Bussel B. *Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study*. *Pain* 1989; 38: 1-7.
- 9) Sinatra RS, Hord AH, Brain Ginsberg, Preble LM. *Acute pain. Mechanism & Management*. 1st ed. Missouri: Mosby Year Book. 1992; 93-101.
- 10) Cousins MJ, Mather LE. *Intrathecal and epidural administration of opiates*. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.
- 11) Armitage EN. *Postoperative pain prevention or relief*. *Br J Anaesth* 1989; 63: 136-7.
- 12) Parker RK, Berberich N, Helfer DL, White PF. *Use of epidural PCA versus IV PCA after obstetrical anesthesia*. *Anesthesiology* 1989; 71: A872.
- 13) Sevarino FB, Naulty JS, Sinatra RS, Conry K, Silverman DG. *The efficacy of two doses of transdermal fentanyl assessed by IV PCA morphine for postoperative analgesia following intraabdominal gynecological surgery*. *Anesthesiology* 1991; 75: A706.
- 14) Sinatra RS, Hord AH, Brain Ginsberg, Preble LM. *Acute pain. Mechanism & Management*. 1st ed. Missouri: Mosby Year Book. 1992; 112-23.
- 15) Yee JP, Koshiver JE, Allbon C, Brown CR. *Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery*. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 253-61.
- 16) O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D. *Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulphate for treatment of post-operative pain*. *Cl Pharm Therap* 1987; 41: 556-61.
- 17) Ready LB, Brown CR, Stahlgren LH, Egan KJ, Ross B, Wild L, et al. *Evaluation of intravenous ketorolac administered by bolus or infusion for treatment of postoperative pain*. *Anesthesiology* 1994; 80: 1277-86.
- 18) Gannon R. *Focus on ketorolac: a nonsteroidal, anti-inflammatory agent for the treatment of*

- moderate to severe pain. *Hosp Formul* 1989; 24: 695-702.
- 19) Buckley MMT, Brogden RN. *Ketorolac: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. Drugs* 1990; 39: 86-109.
- 20) Syntex Laboratories Inc, Toradol IM(ketorolac tromethamine) prescribing information. Palo Alto, CA, 1990 Mar.
- 21) Rice ASC, Lloyd J, Miller CG, Bullingham RE, O'sullivan GM. *A double-blind study of the speed of onset of analgesia following intramuscular administration of ketorolac tromethamine in comparison to intramuscular morphine and placebo. Anaesthesia* 1991; 46: 541-4.
- 22) Power I, Noble DW, Douglas E, Spence AA. *Comparison of I.M. ketorolac trometamol and morphine sulphate for pain relief after cholecystectomy. Br J Anaesth* 1990; 65: 448-55.
- 23) Stouten EM, Armbruster S, Houmes RJ, Prakash O, Erdmann W, Lachmann B. *Comparison of ketorolac and morphine for postoperative pain after major surgery. Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 716-21.
- 24) Powell H, Smallman JMB, Morgan M. *Comparison of intramuscular ketorolac and morphine in pain control after laparotomy. Anaesthesia* 1990; 45: 538-42.
- 25) Burns JW, Aitken HA, Bullingham RES, McArdle CS, Kenny GNC. *Double-blind comparison of the morphine sparing effect of continuous and intermittent I.M. administration of ketorolac. Br J Anaesth* 1991; 67: 235-8.
- 26) Parker RK, Holtmann B, Smith I, White PF. *Use of ketorolac after lower abdominal surgery. Anesthesiology* 1994; 80: 6-12.
- 27) Watcha MF, Jones MB, Lagueruela RG, Schweiger C, White PF. *Comparison of ketorolac and morphine as adjuvants during pediatric surgery. Anesthesiology* 1992; 76: 368-72.
- 28) Munguia-Fajardo Y, Gonzalez-Garcia CA, Zamora-Lopez G. *Comparative study of intramuscularly administered ketorolac and nalbuphine in patients with pain following orthopedic surgery. Proc West Pharmacol Soc* 1992; 35: 195-9.
- 29) Wong HY, Carpenter RL, Kopacz DJ, Fragen RJ, Thompson GT, Maneatis TJ, et al. *A randomized, double-blind evaluation of ketorolac tromethamine for postoperative analgesia in ambulatory surgery patients. Anesthesiology* 1993; 78: 6-14.
- 30) Ding Y, White PF. *Comparative effects of ketorolac, dezocine, and fentanyl as adjuvants during outpatient anesthesia. Anesth Analg* 1992; 75: 566-71.
- 31) Ding Y, Fredman B, White PF. *Use of ketorolac and fentanyl during outpatient gynecologic surgery. Anesth Analg* 1993; 77: 205-10.
- 32) Smith I, Shively RA, White PF. *Effects of ketorolac and bupivacaine on recovery after outpatient arthroscopy. Anesth Analg* 1992; 75: 208-12.
- 33) Grass JA, Sakima NT, Valley M, Fischer K, Jackson C, Walsh P, et al. *Assessment of ketorolac as an adjuvant to fentanyl patient controlled epidural analgesia after radical retropubic prostatectomy. Anesthesiology* 1993; 78: 642-8.
- 34) Varrassi G, Panella L, Piroli A, Marinangeli F, Varrassi S, Wolman I, et al. *The effects of perioperative ketorolac infusion on postoperative pain and endocrine-metabolic response. Anesth Analg* 1994; 78: 514-9.
- 35) Smallman JMB, Powell H, Ewart MC, Morgan M. *Ketorolac for postoperative analgesia in elderly patients. Anaesthesia* 1992; 47: 149-52.
- 36) Brandon Bravo LJC, Mattie H, Spierdijk J, Bovill JG. *The effects on ventilation of ketorolac in comparison with morphine. European J Clin Pharmacol* 1988; 35: 491-4.
- 37) Murray AW, Brockway MS, Kenny GNC. *Comparison of the cardiorespiratory effects of ketorolac and alfentanil during propofol anaesthesia. Br J Anaesth* 1989; 63: 601-3.
- 38) Rich GF, Schacterle R, Moscicki JC, Difazio CA, Adams JM. *Ketorolac does not decrease the MAC of halothane or depress ventilation in rats. Anesth Analg* 1992; 75: 99-102.
- 39) Liu J, Ding Y, White PF, Feinstein R, Shear JM. *Effects of ketorolac on postoperative analgesia and ventilatory function after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg* 1993; 76: 1061-6.
- 40) Zikowski D, Hord AH, Haddox JD, Glascock J. *Ketorolac-induced bronchospasm. Anesth Analg* 1993; 76: 417-9.
- 41) Jain PN, Shah SC. *Respiratory depression following combination of epidural buprenorphine and*

- intramuscular ketorolac. Anaesthesia* 1993; 48: 898-9.
- 42) Kenny GNC. *Ketorolac, trometamol - a new non-opioid analgesic. Br J Anaesth* 1990; 65: 445-7.
- 43) Oliw E, Lunden I, Anggard E. *In vivo inhibition of prostaglandin synthesis in rabbit kidney by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Acta Pharmacol Toxicol* 1978; 42: 179-84.
- 44) O'Brien WM. *Pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med.* 1983; 10: 32-9.
- 45) Conrad KA, Fagan TC, Mackie MJ. *Effects of ketorolac tromethamine on hemostasis in volunteers. Clin Pharm Therp* 1988; 43: 542-6.
- 46) Spowart K, Greer IA, McLaren M. *Haemostatic effects of ketorolac with and without concomitant heparin in normal volunteers. Thromb Haemost* 1988; 60: 382-6.
- 47) Roe RL, Burno JJ, Ellis DJ. *Effects of a new nonsteroidal anti-inflammatory agent on platelet function in male and female subjects. Clin Pharm Ther* 1981; 29: A277.
- 48) Steinberg RB, Tessier EG. *Gastrointestinal bleeding after administration of ketorolac. Anesthesiology* 1993; 79: 1146-7.