

상복부 수술 환자에서 Fentanyl, Bupivacaine 및 Clonidine혼용에 의한 경막외 제통에 대한 평가

전남대학교 의과대학 마취과학교실 및 통증치료실

임 응 모 · 윤 명 하 · 한 상 도

=Abstract=

The Evaluation of Epidural Analgesia for Postoperative Pain Relief after Upper Abdominal Surgery using the Mixture of Fentanyl, Bupivacaine and Clonidine

Woong Mo Im, M.D., Myung Ha Yoon, M.D. and Sang Do Han, M.D.

*Department of Anesthesiology, Pain Clinic, College of Medicine,
Chonnam National University, Kwangju, Korea*

Background: Epidural analgesia has been widely used for postoperative pain relief. However, it is not known which regimen provides the best result due to many variety. The aim of this study is to evaluate the analgesia and side effects of epidural mixute of fentanyl, bupivacaine and clonidine, as one kind of regimen.

Methods: One hundred adult patients scheduled for upper abdominal surgery under general anesthesia were evaluated. Epidural catheterization was done after operation. A bolus, 0.1% bupivacaine 10 ml containing fentanyl 100 µg, was administered and followed up with continuous infusion of mixture of fentanyl 600 µg, 0.5% bupivacaine 20 ml and clonidine 150 µg at a rate of 2 ml/hr for 50 hours. Analgesia was assessed using VAS, PHS and PRS. Side effects and number of patients who took additional analgesics were evalutated. Plasma samples were obtained to determine fentanyl concentration.

Results: After the administrations of drugs, patients pain scores decreased notably, and pain relief scores increased significantly. Minimum side effects were noted. Twenty-one patients required additional analgesics. Plasma concentration of fentanyl was 0.07~0.14 ng/ml.

Conclusion: Epidural infusion of mixture of fentanyl, bupivacaine and clonidine is an effective regimen for postoperative pain relief after upper abdominal surgery.

Key Words: Analgesia: postoperative. Analgesics, epidural: fentanyl; bupivacaine; clonidine. Side effects

서 론

수술후에 발생하는 급성통증은 스트레스성 반응으로 자율신경계를 활성화시킬 뿐 아니라 여러 신체 기관에

약영향을 미치는 간접적 원인이 된다고 알려져 있다^{1~5)}. 그러므로 이러한 통증을 감소시켜 줌으로써 환자의 결과를 개선시키고 이병율을 감소시킬 수 있다. 이러한 통증을 감소시키는 방법으로는 비스테로이드성 소염진통제나 마약제의 전신적 투여, 척수강이나 경막외강내

로 국소마취제, 마약제제 및 α_2 촉진제등의 단독 혹은 병용투여 그리고 환자자가조절 제통법(PCA)등 여러 방법들이⁶⁻¹¹⁾ 시도되고 있으나 경막외강을 이용한 제통법이 마취과 영역에서는 가장 보편화된 방법이다. 최근 Liu 등¹²⁾은 경막외마취 및 제통이 술후 결과에 미치는 역할에 대한 실험적, 임상적인 효과등을 보고 하였다. 그러나 경막외 제통법의 경우 단일 제제만을 사용시에는 용량의 증가와 함께 부작용을 초래할 수 있으므로 서로 다른 기전으로 작용하는 약제들을 혼용하여 쓰는 것이 더 바람직하다.

이에 저자들은 상복부 수술을 받은 환자들을 대상으로 경막외강내로 fentanyl, bupivacaine 및 α_2 촉진제인 clonidine을 혼용하여 지속적으로 주입하면서 환자의 통증정도, 부작용 발생빈도 및 추가 진통제 사용빈도등을 관찰하였으며 혈중 fentanyl농도를 측정 하였다.

대상 및 방법

연구대상은 전남대학교병원에 입원하여 전신마취하에 상복부 수술이 예정된 환자중 남녀 구별없이(연령 21~87세, 체중 51~87 kg) 성인 100명으로 하였으며 경막외 카테타 거치의 부적응증에 해당하는 심한 혈액학적 질환 및 삼입부위 감염을 보인 환자는 제외하였으며 연구대상 환자의 특성은 Table 1과 같다.

전신마취하의 상복부 수술 및 경막외 마약에 의해 발생할 수 있는 술후 오심 및 구토를 예방하기 위하여 수술전날밤에 transdermal scopolamine patch (Kimate[®])를 귀의 유양돌기 부위에 부착시켰다. 마취 전처치는 midazolam(Dormicum[®] 0.07 mg/kg)과 ranitidine hydrochloride(Urantac[®] 100 mg)로 하였다. 마취유도와 유지는 thiopental sodium과 ethrane-N₂O-O₂로 하였고 근이완을 위해 vecuronium을 사용하였으며 마취중 fentanyl은 사용하지 않았다. 수술 종료와 함께 환자를 좌·우측 측와위로 하여 상단 절개부위와 가까운 척추간 사이에 18 gauge Tuohy 바늘을 이용하여 저항소실법으로 경막외강을 확인하고 경막외강내로 약 4 cm 정도 카테타를 주입하였다. 과별 분포 및 카테타 거치 부위는 Table 2와 같다.

근이완제 길항제를 투여하고 환자를 각성시켜 회복

Table 1. Demographic Data

N	Age(yrs) mean	Sex M:F	B.W(kg) mean	Ht(cm) mean
100	56.4	44:56	58.3	161

Table 2. Distribution of Department(Dept.) and Catheter Insertion Site(Thoracic)

Dept.	N	Insertion site	N
GS	95	7~8	12
		8~9	31
URO	2	9~10	41
		10~11	14
CS	3	11~12	2
Total	100	Total	100

실로 이송하였다. 환자가 회복실에서 통증을 호소하고 진통제를 요구할 때 소량의 국소마취제를 투여하여 경막외 거치를 확인한 다음 fentanyl 100 μ g을 포함한 0.1% bupivacaine 10 ml를 일회용량으로 투여하고 지속적 주입을 위해 infusion balloon pump(Two day infusor[®])를 연결하였다. Pump에는 fentanyl 600 μ g, 0.5% bupivacaine 20 ml, clonidine 150 μ g 및 0.9% 생리식염수 67 ml를 혼용한 100 ml를 채웠으며 시간당 2 ml씩 50시간 주입하였다. 통증의 정도는 VAS(visual analogue score, 0=무통, 100=가장 심한 통증)와 PHS(Prince Henry score, 0=기침시 무통, 1=심호흡시 무통, 기침시 통증, 2=안정시 무통, 심호흡시 통증, 3=안정시 경한 통증, 4=안정시 심한 통증)로 통증 완화 정도는 PRS(pain relief score, 0=통증 감소 전혀없음, 1=경한 통증 감소, 2=중등도의 통증 감소, 3=완전한 통증 감소)로 약물투여전 및 투여후 1, 6, 12, 24, 48 시간에 측정하였다. 부작용에 대한 평가는 오심 및 구토, 소양증, 뇨저류, 호흡부전 및 진정 등의 발생 빈도로 하였고 아울러 추가 진통제를 사용한 환자들의 빈도도 관찰하였다. Fentanyl 농도 측정을 위해 대상 환자중 10명을 임의로 선택하여 요골동맥에서 혈액

5 ml를 채혈하였다. 채혈은 약물투여후 10, 30분, 1, 2, 4, 25, 50시간에 하였다. 채혈한 혈액은 0°C에서 원심분리하여 fentanyl분석시까지 -20°C에 보관하였다. Fentanyl의 정량은 방사면역측정법을 이용하였다(Count-A-Count[®]). 혈장시료는 특별한 추출과정을 거치지 않은채 바로 시험관내에서 항체와 반응시켜 정량하였다. 이때에 항원-항체 작용시간은 1시간이었으며, 최저 정량가능 농도는 0.08 ng/ml이었다.

치료를 요할 정도의 오심 및 구토시에는 metoclopramide(Mexolon[®]) 10 mg을 정주하였고, 소양증에는 phenylamine(Avil[®]) 25 mg을 정주하였으며 추가 진통제 요구시에는 ketorolac(Tarasyn[®]) 10 mg을 정주하였다. 추가 진통제를 사용한 환자들은 제통효과 평가시 제외하였다. 실험에 사용된 약물은 fentanyl citrate(Fentanyl[®], 명문제약), 0.5% bupivacaine hydrochloride(Pucaine[®], 이연제약) 및 clonidine(Catapress[®], 한국베링거인겔하임)이었다. 부작용 발생빈도 및 추가진통제 사용빈도는 백분율로 하였다. 통증정도, 통증완화정도 및 fentanyl혈

중농도의 모든 수치는 평균 ± 표준오차로 하였으며 통계학적 처리를 위해 Dunnett's test와 repeated measures ANOVA를 사용하였고 유의수준은 p < 0.05로 하였다.

결 과

1) 제통 효과

대상환자 100예중 추가진통제를 사용한 21예를 제외한 79예에서 제통효과를 관찰하였다.

(1) VAS(Table 3): VAS로 측정된 통증정도는 약물투여전 평균 79.5에서 약물투여후 15.5~24.6까지로 모든 측정 시간에서 약물투여전에 비해 유의한 감소를 보였다(p < 0.001).

(2) PHS(Table 4): PHS로 측정된 통증정도는 약물투여전 평균 3.25에서 약물투여후 0.78~1.46까지로 모든 측정 시간에서 약물투여전에 비해 유의한 감소를 보였다(p < 0.001).

(3) PRS(Table 5): PRS로 측정된 통증완화정도

Table 3. Visual Analogue Score(n=79)

Time(hr)	0	1	6	12	24	48
	79.5 ± 1.1	15.5 ± 2.2*	24.6 ± 2.4*	23.8 ± 2.1*	21.8 ± 1.7*	19.5 ± 1.6*

Values are mean ± SEM

*: significant difference compared to time 0(p < 0.001)

Table 4. Prince Henry Score(n=79)

Time(hr)	0	1	6	12	24	48
	3.25 ± 0.50	0.78 ± 0.10*	1.39 ± 0.12*	1.31 ± 0.09*	1.14 ± 0.09*	1.35 ± 0.10*

Values are mean ± SEM

*: significant difference compared to time 0(p < 0.001)

Table 5. Pain Relief Score(n=79)

Time(hr)	0	1	6	12	24	48
	0	2.51 ± 0.07*	2.37 ± 0.08*	2.44 ± 0.07*	2.54 ± 0.06*	2.63 ± 0.06*

Values are mean ± SEM

*: significant difference compared to time 0(p < 0.001)

Table 6. Side Effects and Additional Analgesics

	Number
Nausea & vomiting	22(3)
Pruritis	47(3)
Urinary retention	15
Sedation	0
Respiratory depression	0
Additional analgesics	16

() , patients desired treatment

는 약물투여전 0에서 약물투여후 평균 2.36~2.63까지로 모든 측정 시간에서 약물투여전에 비해 유의한 증가를 보였다($p < 0.001$).

2) 부작용 및 추가 진통제 사용 빈도(Table 6)

오심 및 구토는 100예중 22예에서 발생하여 3예에서 치료를 요하였고, 소양증은 47예에서 발생하였으며 이중 치료를 요한 예는 3예였다. 뇨저류는 15예에서 발생하였으나 치료를 요한 예는 없었다. 호흡부전이나 진정작용을 보인 예는 한예도 없었다. 추가 진통제를 사용한 예는 21예였다.

3) Fentanyl 혈중농도

약물투여후 fentanyl의 혈중농도는 0.07~0.14 ng/ml였으며 시간의 흐름에 따른 fentanyl혈중농도의 유의한 변화양상은 없었다(Fig. 1).

고 찰

경막의 제통법은 탁월한 제통력으로 수술 통증 조절을 위해 사용하는 방법중 마취과 영역에서는 가장 보편화된 방법이다. 이를 위해서는 경막외강내로 국소마취제, 마약제 및 α_2 촉진제 등을 투여하게 된다. 이들 세 약제는 척수에서 각각 다른 기전에 의해 제통효과를 나타낸다. 국소마취제¹³⁾는 투여부위 척수분절의 신경을 차단함으로써 제통효과를 나타내고, 마약제는 시냅스전에서¹⁴⁾ 신경전달물질의 유리를 억제하고 시냅스후에서는¹⁵⁾ potassium 전도 증가를 통한 시냅스후뉴런의 과분극을 통해 제통효과를 나타내며, α_2 촉진제인 clonidine은 α_2 -아드레날린성 수용체^{16, 17)}를 통해 직접

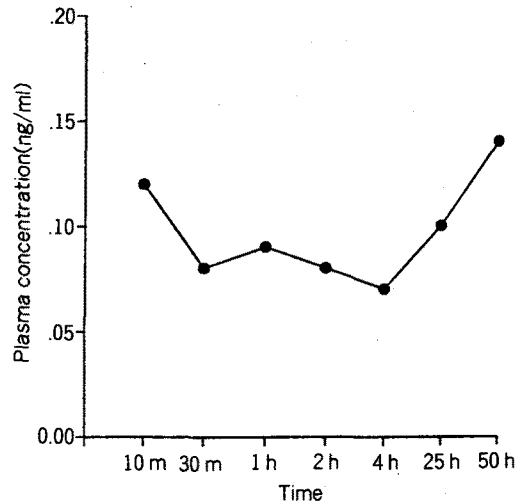


Fig. 1. Plasma fentanyl concentrations were obtained in 10 patients during epidural analgesia. Values are mean.

제통 효과를 나타내거나 뇌에서 척수로의 하향억제성 회로(descending inhibitory pathway)^{18, 19)}를 활성화시켜 제통효과를 나타낸다. 아울러 국소마취제와 마약제 사이에는 상승작용²⁰⁾이 있다고 알려져 있으며 가능한 기전²¹⁾이 제시되었다. 그리고 마약제와 α_2 촉진제 사이에도 상승작용이 있다고 보고되었다^{22~25)}.

약물을 투여하는 경우에는 단일 약제만을 투여하거나 혹은 혼용하여 투여할 수 있다. 그러나 단일 약제만을 투여하는 경우에는 농도 및 용량의 증가와 함께 부작용을 일으킬 수 있어 문제가 된다. 즉, 국소마취제의 경우 고농도를 투여하면 저혈압과 운동장애를 일으키고 마약제^{26, 27)}의 경우 소양증, 뇨저류, 호흡부전, 오심 및 구토등을 일으키고 α_2 촉진제²⁸⁾는 저혈압, 서맥 및 진정작용 등을 일으킨다. 따라서 단일 제제만을 사용하기보다는 각기 기전이 다른 약물을 적절히 혼용하여 쓰게 되면 부작용을 줄이고 제통의 질은 향상시킬 수 있다. 그러나, 어떤 약제를 어떤 비율로 혼용해서 쓸 것인지에 대한 명확한 해답은 없다. 이는 통증을 다루는 의사들의 도전이고 앞으로 풀어야 할 과제이다. 아울러 glutamate와 aspartate 같은 흥분성 아미노산과 많은 peptides들이 척수후각에서 통증전달에 관여하고 있다는 많은 증거들이 제시되고 있다^{29~32)}. 특히, 수술 급성통증이 이런 통증물질과 연관하여 일

련의 과정을 거쳐 central sensitization을 일으킨다고 한다³³⁾. 그러나 이 물질들의 정확한 역할은 명쾌히 알려져 있지 않다. 최근, NMDA 수용체 길항제³⁴⁾, neurokinin 길항제³⁵⁾, NOS(nitric oxide synthase) 억제제³⁶⁾, CCK(cholecystokinin) 수용체 길항제³⁷⁾ 및 anticholinestrase인 neostigmine³⁸⁾ 등의 제통효과가 여러 실험을 통해 보고되었다. 특히 NMDA 수용체 길항제인 ketamine³⁹⁾과 dextromethorphan⁴⁰⁾은 대상포진후 신경통과 암성 통증을 감소시킨다고 보고되었다. 따라서 이런 약제들을 혼용하면 이론적으로는 제통효과의 질을 향상시킬 수 있지만 이러한 약물들이 운동기능부전 등의 부작용⁴¹⁾도 일으킨다고 보고되어 임상적으로 안전하게 사용하기까지는 더 많은 연구가 필요하다.

본 연구결과 VAS로 측정된 통증정도는 약물투여전 평균 79.5에서 약물투여후 15.5~24.6까지로 실험기간 동안 우수한 제통능력을 보였다. 상복부 수술후 통증 측정에 보다 유용한 PHS로 측정된 통증정도 역시 약물투여전 평균 3.25에서 약물투여후 0.78~1.39까지로 실험기간동안 우수한 제통능력을 보였다. 통증완화 정도는 약물투여전 0에서 약물투여후 평균 2.37~2.63까지로 실험기간동안 뛰어난 통증완화를 보였다. 발생한 부작용으로는 오심 및 구토가 100예중 22예에서 발생하였으나 치료를 필요로 하는 예는 3예로 대부분 경미하였으며 다른사람의 보고와 비슷하였다⁴²⁾. 소양증은 100예중 47예를 보여 매우 높은 발생빈도를 보였다. 그러나 치료를 요한 예는 의아스럽게도 3예에 불과했으며 다른 사람의 보고보다도 낮았다⁴²⁾. 이는 우리나라 사람들의 인내심과도 무관하지는 않을 듯하다. 그러나 환자는 조금이라도 가려우면 불편하게 느끼기 때문에 소양증 발생빈도 자체를 줄이는 방법이 더 모색되어야 할 것으로 생각된다. 노저류는 15예에서 발생하였으나 대부분 경미한 배뇨곤란이었고 치료를 요한 예는 없었다. 호흡부전이나 진정작용은 한예에서도 발생하지 않았다. 이는 사용약제들의 용량이 적었기때문으로 고려된다. Fentanyl의 혈중농도는 0.07~0.14 ng/mg였으며 이는 Gourlay등⁴³⁾이 보고한 최소효과 농도보다도 매우 낮았다. 이러한 차이는 본실험과 그들 실험 사이에 fentanyl 사용방법 및 용량의 차이에 의한다고 생각된다. 그러나 본실험결과 얻은 혈중농도에서도 술후 통증조절이 잘되고 있음은

고려할때 fentanyl 사용량은 보다 신중히 고려해야 할 것으로 사료된다.

상복부 수술환자 100명을 대상으로 술후통증조절을 위해 경막외제통법을 이용하여 fentanyl 100 µg을 포함한 0.1% bupivacaine 10 ml를 1회 용량으로 주입하고, Infusor에 fentanyl 600 µg, 0.5% bupivacaine 20 ml 및 clonidine 150 µg를 혼용하여 50시간 동안 지속적으로 주입한 결과 우수한 제통력과 경미한 부작용을 보여 상복부 수술후 발생하는 급성통증의 제통법으로 이 방법을 유용하게 사용할 수 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Miller RD. *Anesthesia*. 4th ed, New York: Churchill Livingstone 1994; pp2327-44.
- 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; pp1368-82.
- 6) Taiwo Y, Levine J. *Prostaglandins inhibit endogenous pain control mechanisms by blocking transmission at spinal noradrenergic synapses*. *J Neurosci* 1988; 8: 1346-9.
- 7) 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.
- 8) Sinatra RS, Hord AH, Brain Gubsberg, Preble LM. *Acute pain. Mechanism & Management*. 1st ed, Missouri: Mosby Year Book 1992; pp93-101.
- 9) Cousins MJ, Mather LE. *Intrathecal and epidural administration of opiates*. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.
- 10) Mendez R, Eisenach JC, Kashtan K. *Epidural clonidine analgesia after cesarean section*. *Anes-*

- esthesiology* 1990; 73: 848-52.
- 11) Parker RK, Berberich N, Helfer DL, White PF. *Use of epidural PCA versus IV PCA after obstetrical anesthesia. Anesthesiology* 1989; 71: A872.
 - 12) Liu S, Carpenter RL, Neal JM. *Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. Anesthesiology* 1995; 82: 1474-506.
 - 13) Bromage PR. *Extradural analgesia for pain relief. Br J Anaesth* 1967; 39: 721.
 - 14) Go VLW, Yaksh TL. *Release of substance P from the cat spinal cord. J Physiol* 1987; 391: 141-67.
 - 15) Chang HM, Berde CB, Hotz GG, Steward GF, Kream RM. *Sufentanil, morphine, metenkephalin and k-agonist(U 50,488H) inhibit substance P release from primary sensory neurons: a model for presynaptic spinal opioid actions. Anesthesiology* 1989; 70: 672-7.
 - 16) Yaksh TL, Reddy SVR. *Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal action of opiates, alpha adrenergic agents and baclofen. Anesthesiology* 1981; 59: 743-50.
 - 17) Yaksh TL. *Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 845-58.
 - 18) Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Hope PJ, Molony V, Iggo A. *An alpha₂ receptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses of identified dorsal horn neurones. Brain Res* 1985; 334: 243-5.
 - 19) Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneco S, Satoh M, Takagi H. *Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. Brain Res* 1985; 359: 177-82.
 - 20) Maves TJ, Gebhart GF. *Analgesic synergism between intrathecal opioids and local anesthetics. Anesth Analg* 1991; 73: 365-6.
 - 21) Sosnowski M, Yaksh TL. *Spinal administration of receptor selective drugs as analgesics. New horizons Journal of Pain Symptom Management* 1990; 5: 201-13.
 - 22) Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding TC. *Antinociceptive interaction between alpha-adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. Anesth Analg* 1989; 68: 194-200.
 - 23) Coombs Dw, Jensen LB, Murphy C. *Microdose intrathecal clonidine and morphine for postoperative analgesia. Anesthesiology* 1987; 67: A238.
 - 24) Motsch J, Graber E, Ludwig K. *Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine. A double blind study. Anesthesiology* 1990; 73: 1067-73.
 - 25) Petit J, Oksenhendler G, Colas G, Leroy A, Winckler C. *Comparison of the effects of morphine and clonidine administered epidurally for postoperative analgesia. Anesthesiology* 1989; 71: A647.
 - 26) Chrubasik J, Wust H, Schulte-Moning J, Thon K, Zindler M. *Relative analgesic potency of epidural fentanyl, alfentanyl and morphine in treatment of postoperative pain. Anesthesiology* 1988; 68: 929-33.
 - 27) White MJ, Berghausen EJ, Dumont SW, Tsueda K, Schroeder JA, Vogel RL, et al. *Side effects during continuous epidural infusion of morphine and fentanyl. Can J Anaesth* 1992; 39: 576-82.
 - 28) Castro MI, Eisenach JC. *Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep. Anesthesiology* 1989; 71: 418-25.
 - 29) Battaglia G, Rustioni A. *Coexistence of glutamate and substance P in dorsal root ganglion cells of the rat and monkey. Journal of Comparative Neurology* 1988; 277: 302-12.
 - 30) Besson JM, Bhaouch A. *Peripheral and spinal mechanisms of nociception. Physiology Reviews* 1987; 67: 67-186.
 - 31) Dray A, Urban L, Dickenson AH. *Pharmacology of chronic pain. Trends in Neurological Sciences* 1993; 16: 99-104.
 - 32) Headley PM, Griller S. *Excitatory amino-acids and synaptic transmission, the evidence for a physiological function. Trends in Pharmacological Sciences* 1990; 11: 205-11.
 - 33) Woolf CJ, Chong MS. *Preemptive analgesia-Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg* 1993; 37: 362-79.
 - 34) Chapman V, Dickenson AH. *The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. Brain Research* 1992; 573: 371-23.
 - 35) Chapman V, Dickenson AH. *The effect of*

- intrathecal administration of RP 67580, a potent neurokinin 1 antagonist on nociceptive transmission in the rat spinal cord. Neuroscience Letters 1993; 157: 149-52.*
- 36) Moore PK, Wallace P, Gaffen ZA, Hart SL, Babbedge R. *Characterisation of the novel nitric oxide synthase inhibitor and nitro imidazole and related indazoles: anti-nociceptive and cardiovascular effects. Brit J Pharmacol 1993; 110: 219-24.*
- 37) Stanfa LC, Dickenson AH, Xu X-J, Wiesenfeld-Hallin Z. *Cholecystokinin and morphine analgesia: variations on a theme. Trends in Pharmacological Sciences 1994; 15: 65-6.*
- 38) Bouaziz H, Tong C, Eisennach JC. *Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. Anesth Analg 1995; 80: 1140-4.*
- 39) Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H. *Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine, a double blind, cross-over comparison with morphine and placebo. Pain 1994; 58: 347-54.*
- 40) Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ. *The N-methyl-D-aspartate antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain. 1994; 59: 165-74.*
- 41) Mollenholt P, Post C, Rawal N, Freedan J, Hokfelt T, Paulsson I. *Antinociceptive and neurotoxic actions of somatostatin in rat spinal cord after intrathecal administration. Pain 1988; 32: 95-105.*
- 42) Scott DA, Beilby DSN, McClymont C. *Postoperative analgesia using epidural infusion of fentanyl with bupivacaine A prospective analysis of 1,014 patients. Anesthesiology 1995; 83: 727-37.*
- 43) Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cousins MJ, Armstrong PJ. *Fentanyl blood concentration - Analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. Anesth Analg 1988; 67: 329-37.*