

고관절 치환술을 받는 환자에서 Ketorolac Tromethamine 정주에 의한 선행진통 효과

연세대학교 의과대학 마취과학고실

배선준 · 남순호 · 이윤우 · 남용택 · 김원주

- Abstract -

The Effects of Preemptive Intravenous Ketorolac for Total Hip Replacement Patients

Sun Joon Bai, M.D., Soon Ho Nam, M.D., Youn Woo Lee, M.D.
Yong Taek Nam, M.D. and Won Ju Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The purpose of this study is to examine the effect of intravenous ketorolac administration before surgical stimulation for postoperative pain control.

Methods: Forty four patients scheduled for total hip replacement were randomly assigned to one of three groups of prospectively designed study. Group 1(n=14) received intravenous saline(placebo) and Group 2(n=15) received intravenous ketorolac(30 mg) at one hour after skin incision and Group 3(n=15) received intravenous ketorolac(30 mg) before induction. Postoperative pain relief was provided with intravenous morphine from PCA system. Postoperative visual analogue pain score(VAS), analgesic requirement and side effects were evaluated and compared between groups for postoperative two days.

Results: VAS at rest were significantly less in Group 2,3 than in Group 1 at 3 hours after surgery($p < 0.05$) and significantly less in group 3 than in group 1 at 6 and 9 hours after surgery($p < 0.05$). VAS on movement were significantly less in group 3 than group 1 at 1 hour and significantly less in group 2,3 than group 1 at 3 and 6 hours after surgery($p < 0.05$). Patient controlled morphine consumption in group 1 was significantly higher than in group 2,3 for 12 hours after surgery. After administration of intravenous ketorolac any side effect did not occur.

Conclusions: Administration of intravenous ketorolac before skin incision as a pre-emptive analgesia has better analgesia than those of 1 hour after skin incision and no administration of ketorolac. (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 511~517)

Key Words: Analgesics: ketorolac. Pain: postoperative; preemptive Surgery: total hip replacement.

논문접수일 : 1998년 2월 9일

책임저자 : 배선준, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 신촌세브란스병원 마취과학고실, 우편번호: 120-752

Tel: 361-5847, Fax: 312-7185

*본 논문은 1996년도 연세대학교 의과대학 강사 연구비로 이루어진 것임.

서 론

술후 통증관리의 긍정적인 효과가 알려지면서 그 필요성이 점점 증가하고 많은 연구가 되고 있다. 수술후 통증 치료의 일반적인 방법으로써 간헐적으로 수술 후에 진통제를 경구, 근육, 정주로 투여하는 것과 최근 이용이 증가되는 통증자가 조절장치로 마약성 또는 비마약성 진통제를 정주하거나 경막외 강내 주입, 지주막하로 투여하는 방법 등이 있다.

수술에 의한 조직 손상과 염증 반응은 신경 말단부의 침해 수용체를 감작시키고, 척수후각의 흥분성을 증가시켜서 수술후 통각 과민 상태를 일으킨다.¹⁾ 최근의 많은 연구에 의하면 마약성 진통제,^{2,3)} 비스테로이드성 소염 진통제(NSAID),^{4,5)} NMDA(N-Methyl-D-Aspartate) 수용체 길항제^{6,7)} 수술 자극 전에 투여함으로써 수술에 의한 침해성 자극이 발생하기 전에 통증 경로에서의 중추감작(central sensitization)을 예방하여 술후 통증관리에 있어서 진통제의 총 사용량을 감소시키고, 부작용을 줄인다고 보고되어 있다. 또한 척추 마취 역시 수술 과정에서 조직 손상에 의해 발생하는 중추로의 자극 전도를 차단하여, 중추 감작에 의한 통각 과민 상태의 발생을 예방하는 효과를 지닌다.^{8,9)} 그러나 이 같은 선행 진통효과(preemptive analgesia)는 한가지 방법만으로는 완전하지 않고 몇가지 방법을 복합하여 시행하였을 때 더욱 완전한 선행 진통 효과를 기대할 수 있다.¹⁰⁻¹²⁾

Ketorolac은 cyclooxygenase를 억제함으로써 prostaglandin의 생성을 억제하여 강한 진통, 소염 및 해열 작용을 나타내는 근육 및 정주가 가능한 NSAID중의 한 가지이다. 보통 ketorolac 30 mg은 morphine 12 mg과 비슷한 진통 효과를 보이며,^{13,14)} ketorolac 30 mg을 정주하였을 때 혈중농도가 최고로 되는 시간은 5분 정도이고 반감기는 5시간 정도로 보고되어 있다.^{15,16)}

이러한 NSAID를 수술 자극전 전신적으로 투여하였을 때 술후 마약성 진통제의 요구량을 감소시키고, 통각 과민의 발생을 예방하는 지에 대하여는 아직 논란의 여지가 많다.¹⁷⁻²³⁾

이에 본 저자들은 척추 마취하에 고관절 치환술을 받는 환자에서 수술에 가해지는 자극이 가해지기 전과 후에 ketorolac을 정맥 투여하여 선행 진통

방법이 수술 후 통증 관리에 보다 나은 효과가 있는지 알아보려고 다음과 같은 임상 연구를 하였다.

대상 및 방법

1996년 3월부터 1997년 3월까지 본 병원에서 고관절 치환술이 계획된 환자들 중 미국마취과학회 분류법에 따른 전신상태 1급 및 2급에 해당하는 44명을 대상으로 하였다. 환자와 보호자에게 설명을 한 후 서면동의를 얻었으며, 70세 이상, 비만증, 관상동맥 질환, 울혈성 심부전증, 심장 판막 질환, 신장 및 간장 질환이나 정신과적 질환이 있는 환자는 제외하였다.

각 군 모두 동일한 시술자에게 동일한 방법으로 수술을 받았으며, 수술 시간도 세 군 모두 100분 정도로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

각군 모두 신경안정제나 마약류를 투여하지 않은 명료한 의식상태에서 저 비중 척추마취를 시행 받았으며, 1군은 척추마취 완료 후 생리 식염수(placebo) 1 ml를 정주하였다. 2군은 척추마취를 시행하고 수술 시작 1시간 후에 ketorolac tromethamine(Tarasyn[®], 한국로슈) 30 mg을 정주하였고, 3군은 척추마취 완료 후 ketorolac 30 mg을 정주하였다. 수술 종료후 환자를 회복실로 이송한 후 각군 모두에게 회복실에서부터 통증 자가조절장치(PCA pump, Walkmed[®], Medex, USA)을 이용하여 시간당 morphine chloride (모르핀, 제일제약) 0.5 mg을 정맥내 지속 주입하였으며, 추가 투여량 1 mg, 폐쇄기간 10분으로 고정하

Table 1. Demographic Data

Variable	1	2	3
Age(yr)	45 ± 3.7	53 ± 3.9	48 ± 3.7
Height(cm)	162 ± 1.8	168 ± 2.3	163 ± 2.6
Body Weight(kg)	59 ± 2.8	59 ± 3.1	58 ± 1.8
Duration of surgery(min)	100 ± 7.2	106 ± 8.0	101 ± 9.8

Group 1 is not received intravenous ketorolac, group 2 is received intravenous ketorolac at one hour after skin incision. Group 3 is received intravenous ketorolac before induction. All values are mean ± SEM.

였다. 또한 통증을 느낄 때 단추를 누름으로써 약물이 추가로 투여될 수 있도록 환자에게 수술 전후에 통증 자가조절장치에 대하여 충분히 설명하였다.

통증의 정도는 visual analogue scale(VAS; 10 cm)을 이용하여 통증이 없었을 때를 0점, 견딜수 없는 통증을 10점으로 하여 수술 후 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 시간에 환자가 임의로 느낀 통증의 정도를 기록할 수 있도록 충분히 설명하고 협조를 구하였으며, 또한 휴식중과 운동및 기침을 하였을 때 환자가 느끼는 통증 정도를 각각 VAS로 기록하게 하였다. Morphine의 투여량은 수술 후 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 시간에 환자를 직접 방문하여 측정 기록하였다. 그밖에 구역/구토, 오저류, 소양증, 진정, 호흡억제 등 부작용의 발생 유무를 기록하였고 부작용이 나타났을 때는 즉시 환자를 방문하여 설명하고 치료하였다.

수술 종료 48시간 후에 통증 자가조절장치를 제거하였으며, 이때 환자의 만족도를 “대단히 만족한다”, “만족한다”, “그저 그렇다”, “불만족스럽다”로 나누어 임의로 기록하게 하였다.

각 군간의 비교는 모수적인 통계 방법으로는 Oneway

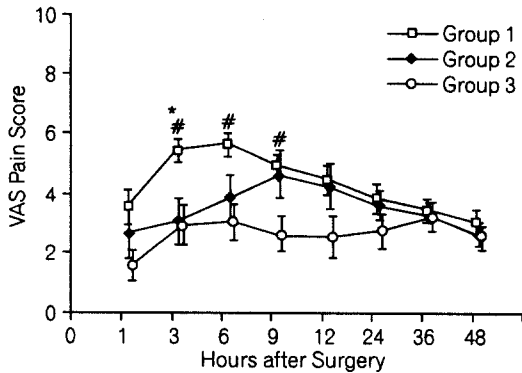


Fig. 1. Visual analogue pain score(VAS) at rest were significantly less in group 2, 3 than in group 1 at 3 hours after surgery and significantly less in group 3 than in group 1 at 6 and 3 hours after surgery.

group 1: received intravenous saline, group 2: received intravenous ketorolac(30mg) at one hour after skin incision, group 3: received intravenous ketorolac(30 mg) before induction.

for group 1, 2 and 3. All values are mean ± SEM.

* ; significant difference from group 1 & 2(p<0.05)

: significant difference from group 1 & 3(p<0.05)

ANOVA, 비모수적인 통계 방법으로는 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. p값이 0.05 미만일때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1) 통증의 정도(VAS)

각 군간의 휴식 시 통증 정도에 있어서는 수술 후 3시간에서 1군이 5.3±0.4점, 2군이 2.9±0.8점, 3군이 2.8±0.7점으로 2, 3군이 1군에 비해 유의하게 낮았으며, 수술후 6시간과 9시간에는 3군에서 1군보다 유의하게 VAS 점수가 낮았다(Fig. 1).

또한 운동이나 큰 기침시 통증에 있어서는, 수술 후 1시간에 3군에서 1군보다 유의하게 낮았으며, 술 후 3시간과 6시간에서는 2, 3군에서 1군보다 유의하게 VAS 점수가 낮았다(Fig. 2).

2) 모르핀 소모량

각 군간의 수술후 morphine 소모량은 수술후 0~1 시간에 1군에서 2군보다 유의하게 많았으며, 3~6 시간과 6~9 시간에는 1군에서 다른 두 군에 비해 통계적으로 유의하게 많았다. 또한 술후 9~12 시간 사이에는 1군이 3군에 비해 유의하게 많았으며, 술 후 36~48 시간 사이에는 2군이 3군에 비해 통계적

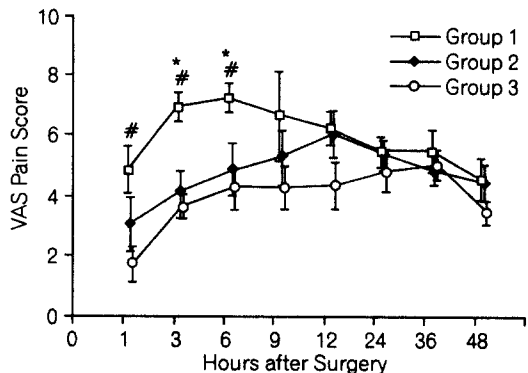


Fig. 2. Visual analogue pain score(A-VAS) at movement were significantly less in group 3 than group 1 at 1 hour and significantly less in group 2, 3 than group 1 at 3 and 6 hours after surgery.

for group 1, 2 and 3. All values are mean ± SEM.

* ; significant difference from group 1 & 2(p<0.05)

: significant difference from group 1 & 3(p<0.05)

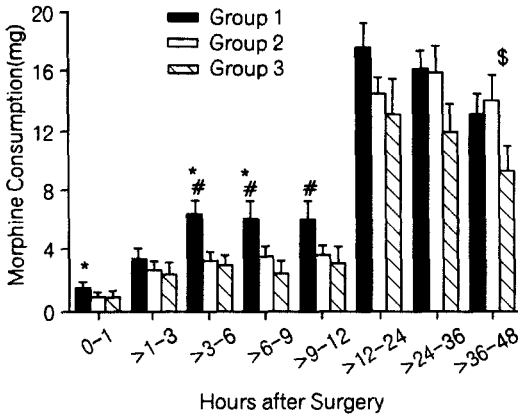


Fig. 3. Patient controlled morphine consumption in group 1 was significantly higher than in group 2, 3 for 12 hours after surgery.

for group 1, 2 and 3. All values are mean \pm SEM.
 * ; significant difference from group 1 & 2(p<0.05)
 # ; significant difference from group 1 & 3(p<0.05)
 \$; significant difference from group 2 & 3(p<0.05)

으로 유의하게 많았다(Fig. 3).

3) 부작용

부작용의 발생 빈도는 Table 2와 같다. 각군 모두에서 호흡억제는 발생하지 않았으며, 구역/구토는 1군에서 6예(40%), 2군에서 6예(40%), 3군에서 5예(36%)로 평균 35%의 환자에서 발생하였다. 요저류는 1군에서 4예(27%), 2군에서 5예(33%), 3군에서 3예(20%)의 환자에서 발생하였다. 소양증은 1군에서 4예(27%), 2군에서 3예(20%), 3군에서 2예(14%) 발생하였고, 현기증을 호소한 환자는 1군에서 1예(7%), 2군에서 1예(7%), 3군에서 2예(14%) 발생하였으며, 자극에 반응하지 않는 심한 진정상태는 발생하지 않았다(Table 2).

4) 환자의 만족도

환자의 만족도는 1군에서는 크게 만족 혹은 만족이 87%, 보통이 13%였으며, 2군에서는 크게 만족 혹은 만족이 74%, 보통이 26%였으며, 3군에서는 크게 만족 혹은 만족이 93%, 보통이 7%였고 각군간의 만족도는 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

전통적으로 NSAID는 cyclooxygenase 억제 작용에

Table 2. Patients Number of Side Effect

Group	1	2	3
Nausea/vomiting	6	6	5
Urinary retention	4	5	3
Pruritus	4	3	2
Dizziness	2	1	1

Table 3. Number of Patient's Satisfaction for Analgesia

Patient's expression	1	2	3
Very satisfied	2	2	4
Satisfied	11	9	9
Undetermined	2	4	1
Unsatisfied	0	0	0

의해 진통, 소염 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 최근에 많은 실험에 의하면 NSAID에 의한 prostaglandin 생합성 저해 작용이 통증에 의한 중추신경 감작을 예방하는 효과가 있다고 하였다. Jurna와 Brune은²⁴⁾ 쥐에서 NSAID가 말초 자극에 대한 시상반응(thalamic response)을 용량에 비례하여 감소시킨다고 보고하였고, Sorkins은²⁵⁾ ketorolac이 NMDA receptor가 활성화 된 후에 뇌척수액내의 prostaglandin의 증가를 감소시킨다고 보고하였다. Malmberg와 Yaksh은^{26,27)} 흰 쥐 피하에 포르말린을 투여하기 전에 척수강 내로 ketorolac을 투여하여 포르말린 투여에 의한 통각 과민 반응을 예방할 수 있었다고 보고하였다.

그러나 대부분의 동물 실험의 결과와는 달리 수술 자극전 전신적으로 투여한 NSAID가 수술 후 마약성 진통제의 요구량을 감소시키고, 수술 후 통각 과민 상태를 예방할 수 있는가에 대한 임상연구는 아직 논란의 여지가 많다.¹⁷⁻²³⁾ Kissin은²⁸⁾ 진통제의 수술자극전 투여가 수술 자극 후 투여와 차이가 없는 이유로서 조직 손상 전에 투여한 약제가 수술 전과정과 수술후 염증반응에 의한 자극 등 모든 자극의 중추신경으로의 전도를 완벽하게 차단하지 못하였거나, 조직 손상 후에 투여한 약제 역시 수술 조작에 의한 일부 자극과 염증 반응에 의한 자극을 공히 차단할 수 있음을 시사했다. 또한 수술중에 발

생한 자극의 정도가 병적인 통증 상태를 야기하기에는 너무 약하였거나, 수술 후 통증의 정도를 평가할 정확한 지점이 없어 자극 전 투여한 약제의 효과를 정확히 평가하지 못하였을 가능성을 논했다.

NSAID인 ketorolac은 말초에서 prostaglandin의 생성을 억제하여 염증반응과 통증을 감소시켜 말초 침해수용체 감작을 막는다. 또한 이의 중추로의 흥분전달을 방지하고 척수에서 prostaglandin의 생성억제로 중추 감작을 억제한다.

본 연구에서는 ketorolac의 수술 전 투여군이 수술 후 투여군에 비해 수술 후 36~48 시간의 진통제 투여량을 감소시켰을 뿐이며 통증 점수는 유의있는 차이를 보이지 않아 양군간의 정확한 차이를 규명하기는 어려웠다. 그 이유로써 첫째 모든 환자가 척추마취를 시행하여 수술 과정 동안의 중추 신경으로의 자극 전달을 대부분 차단하였거나, 둘째 자극 전 투여한 ketorolac이 수술 전 과정 동안의 자극 정도와 수술 이후의 염증 반응에 의한 자극 전도를 완전히 차단하지 못했거나, 셋째 자극 후 투여한 ketorolac 역시 수술 과정 중의 일부 자극과 수술 후 염증 반응에 의한 자극 전도의 일부를 차단하였으며, 넷째 술 후 통증의 평가가 적절하지 않았을 가능성이 있다.

McQuay등은²⁾ 정형외과 수술 환자에서 국소마취제를 사용하여 국소 혹은 부위 마취를 한 군에서 수술 후 첫 진통제 요구 시기를 전신마취에 비해 유의있게 연장시켰다고 하였고, 마약성 진통제 전 처치와 병행시 그 시기를 더욱 연장시켰다고 하였다. Wall²⁹⁾ 역시 전신마취에 비해 부위마취가 수술 중의 중추로의 자극 전도를 차단하여 통각과민상태를 예방한다고 하였다. Dirkes등은³⁰⁾ 0.2ms의 전기 자극에 대한 감각 역치는 척추마취에 의해 현저히 증가되며, 경막외마취를 추가시 이 효과는 더욱 증가되었다고 보고하였다. 이상의 보고처럼 척추마취는 수술 과정 중 조직 손상에 의해 발생하는 중추로의 자극 전도를 차단하여, 중추감작에 의한 통각과민상태의 발생을 예방하는 효과를 지닌다. 그러나 이같은 자극 전도의 차단은 척추마취만으로 완전하지 않아 추가 약제의 투여나 다른 마취 방법에 의해 더욱 완전한 선행진통효과를 기대할 수 있다.

본 연구에서는 ketorolac 30 mg을 수술 전과 후에 투여한 양 군 모두에서 생리 식염수 투여 군에 비

해 수술 후 통증의 정도와 12시간까지의 진통제 요구량을 유의 있게 감소시켰다. 이는 척추마취가 일부 선행진통효과를 가지나, ketorolac의 투여에 의해 조직 손상에 의한 수술 후 통각과민상태를 일부 예방하였을 가능성을 시사한다. 또한, ketorolac을 수술 전과 후에 투여한 군간에서 VAS가 통계학적으로 유의있는 차이를 보이지 않았으나 대체로 수술 자극 전 투여한 군에서 일정하게 낮은 통증점수를 보였으며, 술 후 36~48시간에는 ketorolac을 자극 전 투여한 군에서 자극 후 투여한 군에 비해 통증 정도의 차이 없이 morphine 소모량을 감소시켰다. 이는 자극 전 투여가 자극 후 투여에 비해 술 후 통각과민상태의 발생을 예방하는 효과가 있으나, 자극 후 ketorolac 투여 역시 조직 손상 후 발생하는 염증 반응에 의한 말초감작과 중추감작을 억제하는 효과를 지니므로 술전과 술중 투여의 차이는 명확하지 않았다.

또한 수술 후 통증의 정도를 평가하는 방법이 적절하지 못하여 그 선행 진통효과를 확실하게 판별하기 어려웠을 가능성도 있다. Wilson등은³¹⁾ 수술 후 통각과민상태의 예방 효과를 판별하는 데는 운동시 통증 점수를 비교하는 것이 적절하다고 하였다. 따라서 앞으로 이와 같은 연구를 행함에 있어서 운동시 통증 점수를 측정함이 적절하리라 사료되며 통증의 역치 등을 같이 측정하는 것이 보다 더 민감한 검사가 된다 하겠다.

결론적으로 척추마취와 고관절 수술을 시행받는 환자에서 수술 전 혹은 후에 정주한 ketorolac 30 mg은 조직 손상에 의한 중추 혹은 말초 감작을 일부 예방하는 효과를 지니며, 자극 전 투여가 자극 후 투여보다 조금 더 효과적이라 하겠다.

참 고 문 헌

1. 안은경, 윤덕미, 김종훈, 이운우, 김종래, 석미자: 선제 무통법에 의한 술 후 통증 완화. 대한마취과학회지 1996; 30: 479-86.
2. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA: Post-operative orthopaedic pain; the effect of opiate premedication and local anesthetic blocks. Pain 1988; 33: 291-5.
3. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ: Preoperative morphine pre-empto postoperative pain. Lancet 1993; 342: 73-5.

4. Hill CM, Carroll MJ, Giles AD, Pickvance N: Ibuprofen given pre and post-operatively for the relief of pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 420-4.
5. Nissen I, Jensen KA, Ohstrom JK: Indomethacin in the management of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1992; 69: 304-6.
6. Isolaz J, Astorga J, Laredo M: Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985; 64: 1161-2.
7. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB: Effect of systemic N-methyl-D-Aspartate receptor antagonist(ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1996; 76: 829-34.
8. Tverskoy M, Cozakov C, Ayache M, Bradley EL, Kissin I: Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70: 29-35.
9. Heard SO, Edwards WT, Ferrari D, Hanna D, Wong PD, Liland A, et al: Analgesic effect of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery: a randomized, prospective, double-blind study. *Anesth Analg* 1992; 74: 822-6.
10. Kavanagh B, Katz J, Sandler A, Nierenberg H, Roger S, Boylan J, et al: Is postoperative pain reduced by preoperative multi-modal nociceptive blockade? A randomized, prospective, double-blind placebo controlled study. *Can J Anaesth* 1992; 39: A76.
11. Shapiro LA, Hoffman S, Jedeikin R, Kaplan R: Single-injection epidural anesthesia with bupivacaine and morphine for prostatectomy. *Anesth Analg* 1981; 60: 818-20.
12. Buggedo GJ, Carcamo CR, Mertens RA, Dagnino JA, Munoz HR: Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. *Reg Anesth* 1990; 15: 130-3.
13. Yee JP, Koshiver JE, Allban C, Brown CR: Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 253-61.
14. O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D: Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 556-61.
15. Jung D, Mroszczok E, Bynum L: Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 423-5.
16. Mroszczok EJ, Lee FW, Combs D, Sarnquist FH, Huang BL, Wu AT, et al: Ketorolac tromethamine absorption, distribution, metabolism, excretion and pharmacokinetics in animals and humans. *Drug Metab Dispos* 1987; 15: 618-26.
17. Comfort VK, Code WE, Rooney ME, Yip RW: Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. *Can J Anaesth* 1992; 39: 349-52.
18. Rosenblum M, Weller RS, Conard PL, Falvey EA, Gross JB: Ibuprofen provides longer lasting analgesia than fentanyl after laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 1991; 73: 255-9.
19. Gillberg LE, Harsten AS, Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40: 406-8.
20. Higgins MS, Givorge JL, Marco AP, Blumenthal PD, Furman WR: Recovery from outpatient laparoscopic tubal ligation is not improved by preoperative administration of ketorolac or ibuprofen. *Anesth Analg* 1994; 79: 274-80.
21. Crocker S, Paech M: Preoperative rectal indomethacin for analgesia after laparoscopic sterilization. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20: 337-40.
22. Edwards ND, Barklay K, Catling SJ, Martin DG, Morgan RH: Day case laparoscopy: a survey of postoperative pain and an assessment of the value of diclofenac. *Anaesthesia* 1991; 46: 1077-80.
23. Hutchison GL, Crofts SL, Gray IG: Preoperative piroxicam for postoperative analgesia in dental surgery. *Br J Anaesth* 1990; 65: 500-3.
24. Jurna I, Brune K: Central effect of the non-steroidal anti-inflammatory agents, indomethacin, ibuprofen, and diclofenac, determined in C fibre-evoked activity in single neurones of the rat thalamus. *Pain* 1990; 41: 71-80.
25. Sorkin LS: IT ketorolac blocks NMDA-evoked spinal release of prostaglandin E₂ (PGE₂) and thromboxane B₂ (TXB₂). *Anesthesiology* 1993; 79: A909.
26. Malmberg AB, Yaksh TL: Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology* 1993; 79: 270-81.
27. Malmberg AB, Yaksh TL: Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 136-46.
28. Kissin I: Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-9.
29. Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain*

1988; 33: 289-90.

30. Dirkes WE, Rosenberg J, Lund C, Kehlet H: The effect of subarachnoid lidocaine and combined subarachnoid lidocaine and epidural bupivacaine on electrical thresholds. *Reg Anesth* 1991; 16: 262-4.
 31. Wilson RJ, Leith S, Jackson JJ, Hunter D: Pre-emptive analgesia from intravenous administration of opioids. No effect with alfentanil. *Anaesthesia* 1994; 49: 591-3.
-