

치과 수술후의 통증 관리: Myprodol 대 Ibuprofen 대 Codeine

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 통증관리센터 및 ¹치과진료부

한 태 형·신 병 섭·김 정 혜¹

= Abstract =

Pain Control after Dental Surgery: Myprodol Versus Ibuprofen Versus Codeine

Tae Hyung Han, M.D., Byung Seop Shin, M.D. and Jeong Hye Kim, M.D.¹

SungKyunKwan University, College of Medicine, Samsung Medical Center,
Pain Management Center, ¹Institute of Oral Health Science

Background: Myprodol, a newly introduced combination analgesics with codeine, ibuprofen and paracetamol was evaluated in the dental surgery patients for its efficacy and side effects.

Methods: Total 60 ASA I or II outpatients dental surgical patients were randomly assigned into three groups(n=20 each). After various oral procedures, one of three oral analgesics, myprodol, ibuprofen or codeine, was prescribed to each patients in double blind fashion for three days. Each patient was followed carefully by daily phone calls for verbal analog pain scale, side effects and patient's satisfaction level.

Results: Demographic data and duration of surgery revealed no statistical differences in all three groups. Myprodol group showed better verbal analgesic scores consistently for the study period than ibuprofen or codeine group. Adverse effects were minimal. Patients' satisfaction level was high in all three groups.

Conclusion: We conclude that myprodol is an excellent oral analgesic for day-surgery based dental procedure patients. This effect appears to be synergistic among different analgesics rather than additive.

Key Words: Myprodol, Postoperative pain control, Dental surgery

서 론

다양한 진통제의 개발에도 불구하고 수술후 통증은 현재까지도 외래 수술후의 중요한 문제점의 하나로 남아 있다. 전통적으로 이는 필요에 따라 마약성 진통제를 근주하는 방법으로 관리되어 왔으나, 약물에 대한 의존성, 호흡계 및 심혈관계의 억압 작용, 진정 작용, 오심 및 구토 등의 위험성에 대한 과도한 염려 때문에 적절히 사용되지 못하고 있다.¹⁾ 특히 술후 당일로 귀가해야 하는 외래 수술 환자들

에게 생길 수 있는 위와 같은 부작용들은 본의 아니게 퇴원을 지연시켜 의료비의 상승을 야기시킬 수도 있다.²⁾

그에 비해 경구용 비스테로이드성 소염 진통제는 cyclo-oxygenase의 작용을 제한하여 통증을 매개하고 염증을 유발시키는 prostaglandin의 합성을 억제하여 통증을 감소시킬 뿐만 아니라 척수에서 침해 수용체의 작용 기전을 직접적으로 억제한다는 증거가 늘어나고 있다.^{3,4)} 또한 이들은 심혈관계에 대한 억압 작용을 유발시키지 않을 뿐만 아니라 아편양 제재에 비해 오심 및 구토의 발생 빈도가 훨씬 낮아

외래 통원 수술의 경우 유용한 진통제가 될 수 있다.

최근에는 비스테로이드성 소염 진통제를 codeine 과 같은 아편양 제제와 같이 투여하는 것이 각각의 진통제를 단독으로 두 배로 늘려 투여했을 때 보다 진통 효과가 훨씬 더 좋게 나타나는 것으로 평가되고 있다. 진통제를 두 가지 이상 혼합하여 투여하였을 경우 진통제 각각의 작용 기전에 따른 진통 효과의 상승 작용, 부작용의 감소 및 아편양 제제와 같이 의존성 및 내성이 생기는 것을 방지할 수 있다는 장점이 있다.^{5,6)}

근래 국내에 새로이 소개된 myprodol은 codeine 10 mg, ibuprofen 200 mg 그리고 paracetamol 250 mg이 복합 처방된 진통제로서 장경인대 마찰 증후군 (Iliotibial band friction syndrome),⁷⁾ 발치(wisdom tooth extraction)⁸⁾ 환자들에서 우수한 진통 효과가 있다고 보고되고 있다.

구강 시술은 이러한 진통제의 효과에 대한 미세한 차이점을 분석하는데 있어 환자 개개인이 느끼는 통증의 정도가 일정하며 암성 통증에 비교될 만큼 예민하고 염증과 부종이 대부분 동반되므로 진통제의 효능을 비교하는데 적절한 통증 모델 군으로 평가되고 있다.^{9,10)}

이에 저자들은 본 의료원 치과 진료부에서 외래로 다양한 치과적 수술받는 환자들을 대상으로 myprodol의 임상 효과 및 부작용을 ibuprofen 및 codeine 등과 비교하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

본 의료원 치과 진료부 외래에서 치주 질환 등 때문에 국소 마취하에 구강 시술을 받은 20세에서 73세 사이의 미국 마취과 학회 신체 분류 1~2급에 해당되는 남녀 환자 총 60명을 대상으로 하였다. 본 연구는 본원 임상 시험 윤리위원회의 인가를 받았으며 모든 환자는 동의서에 서명한 후 연구에 포함시켰다.

다른 비스테로이드성 소염 진통제에 대한 과민성 반응이 있거나 천식, 위장관계의 소화성 궤양, 쿠마린계 항응고제를 투여 받거나 출혈성 경향 혹은 병력, 호흡 예비력 저하 및 만성 폐질환, 갑상선 및 부신피질 기능 장애, 신장이나 간 기능에 장애가 있거나 기타 연구 수행에 문제가 있다고 연구자가 판

단하는 환자들은 대상에서 제외하였다.

총 60명의 환자를 무작위로 추출하여 20명씩 3군으로 나누어 이중 맹검의 방법으로 진행하였다. 환자들에게는 진통제라고만 알려졌으며 1군에서는 myprodol을, 2군에서는 ibuprofen 400 mg을, 3군에서는 codeine 20 mg을 각각 한 정씩 하루 4회 3일간 경구로 복용하도록 처방하였다. 각 환자는 통증의 정도, 부작용의 발생, 만족도 등에 대해 평가하도록 퇴원 전에 연구자에 의해 간단한 지시를 받았다. 복용하고 남은 약제는 외래 방문시 다시 가져와서 확인 받도록 하였다.

3일간 하루 한 차례씩 연구에 맹검된 조사자에 의해 전화 방문하여 통증의 정도, 환자의 만족도, 부작용의 여부 등을 추적하였다. 통증의 정도는 11 단계의 시각 통증 등급(0~10; 0=통증이 없음, 10=극심한 통증)을 이용하여 조사하였으며 환자의 만족도는 5단계(대단히 만족, 만족, 그저 그렇다, 불만족, 대단히 불만족)로 나누어 3일째 투약 종료시 환자가 느끼는 만족도를 표시하였다. 부작용의 종류 및 빈도는 오심, 구토, 과민증, 소화 불량, 위부부통, 변비, 현기증, 서맥, 저혈압, 부종의 항목으로 나누어 조사하였다.

통계 처리 프로그램은 Sigma Stat(Jandel Scientific, San Rafael, U.S.A.)을 이용하였으며 그 결과는 평균 ± 표준 편차로 나타내었다. 인구 통계학적인 비교, 수술의 종류 및 소요 시간에 대한 비교는 일원 비교 분산 분석(Kruskal-Wallis ANOVA with Dunnett's method)로, 통증 점수에 대한 각 군간의 비교는 일원 비교 분산 분석(Kruskal-Wallis ANOVA with Tukey test)으로, 환자의 만족도에 대한 비교는 Chi square test를 사용하였으며 통계적 유의성은 p값이 0.05 이하일 때 의의있는 것으로 간주하였다.

결 과

대상 환자들의 연령, 성별, 체중 및 신장 등의 인구 통계학적인 비교 및 수술 시간에 대한 비교에 있어서 각 군간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

환자들의 진단명은 만성 치주염, 치아 우식증, 치아 상실, 치아 균열 등이었으며 이들의 비교에 있어서 각 군간의 차이는 없었다. 만성 치주염의 치료에는 개방 관막 소파술, 재생형 수술, 치료 용선 증강

Table 1. Comparison of Demographic Data in Each Study Groups

	Group M (n=20)	Group I (n=20)	Group C (n=20)
Age(Years)	43.8±10.5	48.5±11.5	44.6±12.0
Sex(M/F)	10/10	11/9	10/10
Weight(kg)	59.1±11.8	63.4±7.7	64.9±8.4
Height(cm)	164.8±7.2	165.4±5.9	165.9±5.2
Duration(min)	78.0±26.5	87.0±9.2	76.3±20.4

(Values are Mean±Standard Deviation)

There were no statistical significances in demographic data and duration of operating time in all three study populations. Group M: Myprodol given 1 capsule four times a day, Group I: Ibuprofen 400 mg given 1 tablet four times a day, Group C: Codeine 20 mg given 1 tablet four times a day.

Table 2. Operative Diagnosis and Procedures in the Study Groups

Diagnosis	Treatment	Group M (n=20)	Group I (n=20)	Group C (n=20)
Chronic periodontitis	Open flap curettage	4	11	7
	Regenerative surgery	5	1	4
	Ridge augmentation	1	0	0
	Implant first surgery	1	0	0
	Root resection	0	0	3
	Bicuspidization	1	1	0
Dental caries	Crown lengthening	6	5	6
Tooth crack	Crown lengthening	1	0	0
Loss of tooth	Implant first surgery	1	1	0
	Ridge augmentation	0	1	0

There were no statistically significant differences in the diagnosis and the procedures performed in the study populations.

술식, 1차 인공 치아 매식술, 치근 절제술, 치아 분리술 등이 이용되었으며, 충치와 치아 균열은 치관 연장술 등으로, 치아 상실은 1차 인공 치아 매식술 및 치료 유선 증강술식 등으로 치료받았으며 시술의 종류에 있어서도 각 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

시각 통증 점수의 각 군간 비교에 있어서는 수술 후 1일째 myprodol군은 다른 두 군에 비해 통계적으로 유의하게 낮은 통증 점수를 나타냈으나 codeine군과 ibuprofen군 사이의 통계학적인 의미는 없었다. 수술 후 2일째 myprodol군과 codeine군의 비교에서만 통계적으로 유의한 차이가 있었고, myprodol군과 ibuprofen군, codeine군과 ibuprofen군과의 비교에서는

통계학적인 의미가 없었다. 수술 후 3일째 myprodol군과 codeine군의 비교에서 통계학적으로 유의한 차이가 있었으나, myprodol군과 ibuprofen군 및 codeine군과 ibuprofen군과의 비교에서는 통계학적인 의미는 없어서 수술 후 2일째와 같은 양상을 나타내었다(Fig. 1).

환자의 만족도에 대한 평가에 있어서는 “대단히 만족”한 경우를 비교하였을 때 myprodol군에서 30%, codeine군에서는 전혀 없었으며, ibuprofen군에서는 10%로 나타나서 myprodol군에서 유의하게 높았으나, “대단히 만족”과 “만족”을 합하여 비교하였을 때에는 75% 내지 85%로서 모든 군에서 차이 없이 높은 만족도를 나타내었다(Fig. 2).

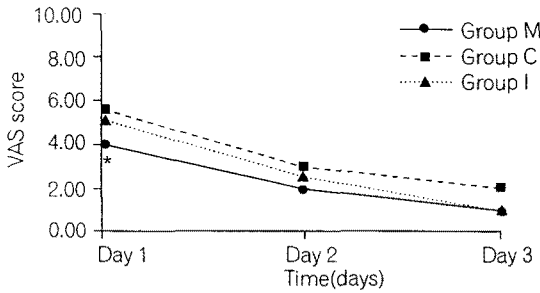


Fig. 1. Comparison of VAS scores among three groups for three days. *This figure shows that Group M showed less VAS scores compared to other groups in day 1.

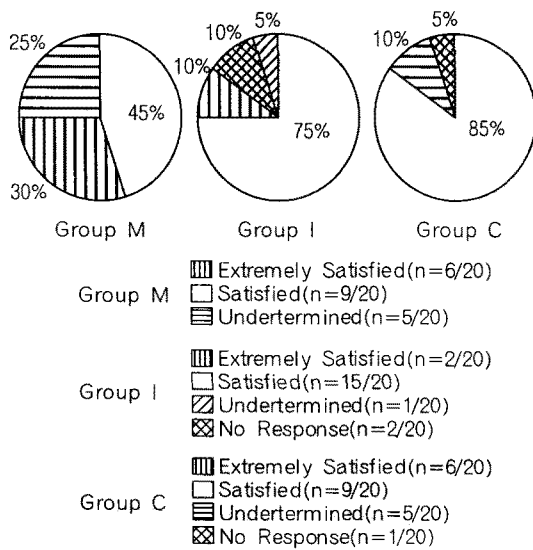


Fig. 2. Comparison of patient's satisfaction among three groups. in all study groups, it showed high patient's satisfaction.

부작용의 종류 및 빈도의 항목에서는 오심, 구토, 과민증, 소화 불량, 위복부통, 변비, 현기증, 서맥, 저혈압, 부종의 항목으로 나누어 조사하였다. 조사 대상 중 myprodol을 투여한 환자 1명에서 현기증(글씨를 쓸 때 글씨가 늡는다, 세밀한 일을 손으로 하기 힘들다.)이 일시적으로 나타났으나 약물의 투여 중단이나 다른 약제의 투여를 필요로 하지는 않았다. codeine을 투여 받은 환자들에게서는 변비(4명)와 현기증(4명), 메스꺼움(6명) 등이 보고되었다.

고찰

치과적 통증 모델은 복합적 구강 시술, 치주 수술, 그리고 매복지치 시술 등의 세가지로 나누어 볼 수 있다. 이들의 가장 중요한 차이점은 술후 통증의 강도에 있는데 전자의 두가지가 중증도의 통증을 평가하는데 유용한 반면, 후자는 주로 강한 정도의 통증을 유발한다고 알려져 있다. 특히 매복지치 시술에 의한 통증은 Melzack의 통증 질문에 의한 평가에서 양성이나 극심한 만성 요통에 필적할 만한 정도로 보고되어 있다.¹¹⁾

이러한 치과적 통증 모델의 장점으로서서는 대부분의 구강 시술이 정규 예정에 의한 선택적 시술이며 복잡한 수기가 불필요하다는 점이다. 또한 수술 소요 시간이 대개 30분에서 한시간 정도로 일정하고 시술 과정상 연부 조직과 골 조직에 대한 조작이 함께 이루어지며 대개 한 두개의 봉합을 시행하여야 한다. 그리고 수술후 한 내지 세시간 사이에 진통제의 처방이 요구될 만한 강한 통증이 나타난다는 공통점이 있다. 상기한 점들 때문에 종종 경증 내지 중증의 통증 치료를 위한 진통제의 효과에 대한 임상 연구에 많이 이용된다.¹²⁾

Myprodol은 최근에 국내에 소개되었으며 비스테로이드성 소염 진통제인 ibuprofen, 비마약성 진통제인 paracetamol, 마약성 진통제인 codeine 등의 각기 다른 진통 작용 기전을 가진 세가지 약물로 되어 있으며 상품화된 혼합 제재로서는 국내 최초라고 할 수 있다. 이러한 특성 때문에 약물 부작용의 증가 없이 통증 수용체의 활성화를 상승적 혹은 부가적으로 억제하는 진통 효과를 기대해 볼 수 있겠다. 각각의 구성 약물에 대해 살펴보면 우선 ibuprofen은 propionic acid 유도체로써 주로 관절염으로 인한 경증 및 중증도의 통증 완화 및 치료제로 사용되고 있다. 대부분의 다른 비 스테로이드성 소염 진통제와 비교하여 위장관 장애를 덜 일으키는 것으로 알려져 있으며 다른 propionic acid 유도체는 대조적으로 신 독성이나 간 독성도 거의 없는 것으로 알려져 있다. 단 처음에 일시적으로 transaminase가 상승하나 지속적으로 사용할 때 다시 정상으로 회복된다.

Paracetamol은 para-aminophenol 유도체로써 중추

신경계에 작용하여 우수한 해열 진통효과를 나타내나 aspirin에 비해 말초의 소염 효과는 약하며 경구 투여시 신속히 대부분이 흡수된다. 혈장 에스테라제에 의해 propacetamol로 대사, 30분에서 1시간 내에 혈장내 농도가 최고치에 도달한다. 혈장내 반감기는 약 2시간이며 ibuprofen과 같이 투여하였을 경우 작용 기전이 달라 각각의 생물학적 이용률에 상호 영향을 미치지 않는다. 마약성 진통제와 같이 투여하였을 경우 상승 작용을 나타낸다. 부작용은 매우 경미한 편이나 과량을 복용하였을 경우 치명적인 간 조직의 괴사가 나타나기도 한다.

Codeine은 morphine과 달리 경구적으로 투여하였을 때 정맥 주사의 경우에 비해 약 60% 정도의 효능을 나타내며 일단 흡수되면 주로 간에서 대사되며 혈장내 반감기는 2시간 내지 4시간이다. Codeine은 다른 마약성 진통제와 달리 아편양 수용체에 대해 낮은 친화도를 나타내며 그의 진통 효과는 혈장내에서 morphine으로의 전환에 의해서 나타난다.¹³⁾

Myprodol의 진통 효과에 대해 평가한 보고들을 살펴보면 Lownie등⁸⁾은 구강 시술에 있어서 myprodol과 mefenamic acid 500 mg의 효능을 비교하였을 때 말초뿐만 아니라 중추적으로 작용한다는 점에서 비슷한 약리학적인 성질을 가지며 수술후 통증 치료에 적합하고 훌륭하게 작용함을 알 수 있으나 myprodol은 환자 평가의 지표들, 진통 효과의 지속시간 및 통증 경험의 강도 면에서 mefenamic acid에 비해 우수함을 나타내었다고 하였다. 또한 Schwellnus등⁷⁾은 장경인대 마찰 증후군 환자에서 시행한 조기 치료시 myprodol군, diclofenac군과 placebo군간의 효능 비교에 있어서 myprodol군에서 통증 수치가 유의하게 감소하였고 달리기 거리에서도 유의하게 증가함을 볼 수 있다고 하였다.

구강 시술과 관련된 통증에 대한 여러 연구를 살펴보면, 몇몇 종류의 통증은 codeine처럼 중추에 작용하는 아편양 제제보다는 aspirin이나 ibuprofen 등과 같이 말초적으로 작용하는 진통제에 의해 더 빨리 그리고 효과적으로 반응함을 알 수 있다. 비스테로이드성 소염 진통제는 prostaglandin의 합성을 억제하여 외과적 손상에 대한 말초에서의 염증 반응 및 침해 수용성 자극과 통증에 대한 인지를 감소시킨다.¹⁴⁾ 이들은 또한 NMDA수용체가 활성화된 후 뇌 척수액에서 prostaglandin의 증가를 방지하는 작용이

있다.¹⁵⁾ 이에 비해 아편양 제제의 통증 조절의 기능은 주로 중추 신경계에 작용하는 것으로 알려져 있다. 즉 비스테로이드성 진통 소염제는 효소 작용의 억제를 통하여 이루어지며 아편양 제제는 세포막의 수용체에 작용을 하여 진통 효과를 나타낸다.

따라서 상기한 점 등을 고려해 볼 때 본 연구에서 myprodol이 ibuprofen과는 거의 유사하며 codeine의 단독 투여보다는 나은 진통 작용을 나타내었던 이유 또한 구강 외과적 시술들이 주로 말초에서 일차적으로 prostaglandin의 유리에 의해 매개되는 염증 반응에 의한 통증을 유발하기 때문에 뇌수준에서 주로 작용하는 codeine보다는 말초 및 척수 수준에서 prostaglandin의 생성에 주로 작용하는 ibuprofen에 의한 진통 효과가 더 우수한 것으로 사료되었다. 그러나 말초와 중추에 모두 함께 작용하는 myprodol이 적어도 수술 1일째 다른 두 약제보다 더욱 낮은 통증 점수를 나타낸 것을 생각할 때 혼합 진통제만이 최소량으로 최대의 효과를 기대할 수 있는 방법이라 하겠다.

이러한 각기 다른 진통제들의 작용 기전의 차이점으로 인해 혼합 제제를 사용하였을 경우 나타나는 진통 효과가 단순히 부가적인 작용인가 혹은 약물 상호간의 상승 작용에 의한 것인가는 중요한 문제라고 할 수 있다. Watcha등¹⁶⁾은 소아과 수술에서의 ketorolac과 morphine의 효능 비교에서 두 진통제의 작용 부위의 차이점으로 인해 부가적인 작용이 있다고 언급하였고, Nuutinen¹⁷⁾은 고관절 치환술을 받고 fentanyl을 이용한 자가 통증 조절 장치를 사용하고 있는 환자에게 diclofenac을 함께 사용하였을 때 diclofenac의 통증 효과는 혈장내의 농도보다는 조직내에 존재하는 농도와 더 연관이 있었으며 diclofenac을 투여한 환자에게서 fentanyl의 사용량은 줄었으나 fentanyl만을 사용한 경우보다 의미가 있을 정도로 더 나은 진통 효과를 나타내지는 않았다고 하여 부가적인 작용임을 암시한 바 있다.

Montgomery등¹⁸⁾은 부인과적 수술을 받은 환자들을 대상으로 한 연구에서 diclofenac과 paracetamol을 각각 morphine과 함께 투여하였을 때 보다 세 가지 진통제를 함께 투여하였을 때 더 좋은 진통 효과가 나타나나 그 이유에 대해 paracetamol과 diclofenac이 서로 다른 작용 기전을 가지고 있어 부가적일 수도 상승 작용일 수도 있다고 하였다.

Maves등¹⁹⁾은 동물 실험에서 직장에 압력을 가하여 발생한 내장성 통증에 대하여 ketorolac이 morphine의 효과를 상승시키고 이 상승 작용은 naloxone에 의해 완전히 길항 되는 것을 발표하였으며, Watanabe등²⁰⁾은 담낭 절제술 후에 나타나는 통증 조절시 indomethacine과 buprenorphine사이에서 상승 작용이 있음을, Solomon과 Gebhart²¹⁾는 척수 신경 내에서 비스테로이드성 소염 진통제와 아편양 제재사이의 상승 작용 뿐만 아니라 아편양 제재와 alpha-adrenergic agonist, 아편양 제재와 lidocaine 등 서로 다른 종류의 약제간에 나타나는 상승적 작용에 대해 전반적으로 기술을 하고 있으며 또한 그 기전에 대해서도 언급하고 있다. Eisenach²²⁾은 ketorolac과 아편양 수용체에 작용하는 제재들의 상승 작용이 일어나는 약리학적인 기전을 설명하고 있다.

이와 같이 혼합 제재가 나타내는 약물의 작용이 부가적인가 혹은 상승적인가는 아직도 더 연구되어야 할 과제이나 최근에 발표되는 여러 연구 결과에 따르면 상승적 기전에 따라 진통 효과가 더 좋게 나타난다는 보고들이 압도적으로 많다.

결론적으로 혼합 진통제인 myprodol은 구강 외과적 시술을 받은 환자들에게 투여시 마약성 진통제보다는 더 적은 부작용으로 보다 나은 진통 효과를 나타내었으며, 비스테로이드성 소염 진통제와는 술 후 1일째에만 우수한 효과를 나타내었다. 이러한 결과는 통증의 유발 기전에 따라 진통 효과가 다를 수 있고 서로 다른 약제 상호간의 상승 효과에 의한 것이라고 생각되었다.

참 고 문 헌

- Oden R: Acute postoperative pain: incidence, severity and the etiology of inadequate treatment. *Anaesthesiol. Clin North Am* 1989; 7: 1-15.
- Short SM, Rutherford CF, Sebel PS: A comparison between isoflurane and alfentanil supplemented anaesthesia for short procedures. *Anaesthesia* 1985; 40: 1160-4.
- Annika B, Malmberg MS, 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.
- McCormack K: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994; 59: 9-43.
- Anton JM, Guiseppe DG, Angela LS, Alphonso GHK, Jos K: Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *Bri Med J* 1996; 313: 321-5.
- Morgan J, Francois T, Blanloeil Y, Pinaud M: The efficacy of a nonsteroidal antiinflammatory drug(Ketoprofen) on the morphine respiratory depression: a double-blind, randomized study in volunteers. *Anesth Anal* 1997; 85: 400-5.
- Schwellnus MP, Theunissen L, Noakes TD, Reinach SG: Anti-inflammatory and combined anti-inflammatory/analgesic medication in the early management of iliotibial band friction syndrome. *SAMU* 1991; 79: 602-6.
- Lownie JF, Lownie MA, Reinach SG: Comparison of the safety and efficacy of a combination analgesic Myprodol and Ponstan in the treatment of dental pain. *J Den Asso South Africa* 1992; 47: 403-6.
- Cooper SA: Single dose analgesic studies: the upside and downside of assay sensitivity. In: M. Max, R. Portenoy and E. Laska(Eds). *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 18, Raven Press, New York, 1991, pp117-24.
- Forbes JA: Oral Surgery. In: M. Max, R. Portenoy and E. Laska(Eds). *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 18, Raven Press, New York, 1991, pp347-74.
- Desjardins P, Cooper SA, Foster M: Efficacy of zomepirac-codeine combinations in dental pain. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 234-48.
- Cooper SA: Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain. *Amer J Med* 1984; 40: 70-7.
- Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P: *Pharmacol Basis Ther* 1991; 11: 497-504, 656-9, 665-7.
- Souter AJ, Fredman B, Whiteman PF: Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesth Anal* 1994; 79: 1178-90.
- Sorkin LS: Intrathecal ketorolac blocks NMDA-evoked spinal release of PGE2 and TXB2. *Anesthesiology* 1993; 79: A909.
- Watcha MF, Jones MB, Laguereuela RG, Schweiger C, White PF: Comparison of ketorolac and morphine as adjuvants during pediatric surgery. *Anesthesiology* 1992; 76: 368-72.
- Nuutinen L: Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992; 76: 194-8.

- 18) Montgomery JE, Sutherland CJ, Kestin IG, Sneyd JE: Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J Anaesth* 1996; 77: 445-7.
- 19) Maves TJ, Pechman PS, Meller ST, Gebhart GF: Ketorolac potentiates morphine antinociception during visceral nociception. *Anesthesiology* 1994; 80: 1094-101.
- 20) Watanabe S, Kondo T, Asakura T, Inomata S: Intra-operative combined administration and buprenorphine suppositories as prophylactic therapy for post-open cholecystectomy. *Reg Anesth Pain Management* 1994; 79: 85-8.
- 21) Solomon RE, Gebhart GF: Synergistic antinociceptive interaction among drugs administered to the spinal cord. *Anesth Anal* 1994; 78: 1164-72.
- 22) Eisenach JC: Aspirin, the miracle drug: spinally, too? *Anesthesiology* 1993; 79: 211-3.