

## 정맥내 자가통증조절시 Morphine, Ketorolac, Nalbuphine 사용에 따른 효과 비교

중앙대학교 의과대학 마취과학고실

오수원 · 박충희 · 이보령 · 구길희

**서 론:** 진통 효과에 있어 morphine은 탁월한 효과를 인정받고 있으나 한편으로는 드물지만 치명적인 부작용의 가능성이 있다. 이로 인하여 길항성 마약이나 비마약성 진통제 등 타약제를 사용하여 마약의 부작용을 피하면서도 마약만큼 만족스러운 진통 효과를 가져오기 위한 처방을 많이 모색하고 있다. 이에 본 고실에서는 정맥내 자가 통증 조절(IV-PCA, patient controlled analgesia by intravenous route) 처방에 많이 쓰이고 있는 ketorolac과 nalbuphine을 대상으로 동일 효능 용량(equipotent dose)에서의 효과와 부작용의 발현을 비교, 임상 적용에 도움이 되고자 연구를 계획하였다.

**방 법:** IV-PCA를 신청한 환자 60명을 대상으로 무작위로 morphine군(M군), ketorolac군(K군), nalbuphine군(N군)으로 나누어 시행하였다. 수술후 통증 정도가 상대적으로 크리라 예상되는 개흉 및 상복부 수술은 제외하였다. 통증 조절기는 Baxter basal bolus infusor를 사용하였으며, basal infusion rate는 시간당 0.5 ml, lock out interval은 15분이었으며 demand dose는 0.5 ml이었다. 1일 투여 용량은 M군에서 morphine 20 mg, K군에서는 ketorolac 90 mg, N군에서는 nalbuphine 20 mg 으로 하였다. 수술이 끝나갈 무렵 마취상태에서 회복되기전에 정맥내 통증 조절을 시작하였으며 회복실로 이송하고 의식 회복이 된 후 loading dose를 투여하였다. PCA 시행 24시간 후와 48시간 후에 환자를 방문하여 활력 징후의 변화나 부작용의 유무를 살폈고 통증 점수와 visual analogue scale(VAS)을 측정하였다.

**결 과:** 임상적 통증 점수와 VAS는 각 군간의 유의한 차이는 없었으나 군내 비교에서는 24시간 후보다 48시간 후 유의한 감소가 있었다. 또 시간에 따른 변화 정도도 각 군간의 유의한 차이는 없었다. 세 군 모두에서 부작용으로 오심의 발현이 있었으며, 그 발생 빈도는 M군에 비해 N군에서 유의하게 낮았다. 그 외 부작용으로 M군에서 뇨저류 1예, K군과 N군에서 구토 각 1예, 2예가 있었으며 활력 징후의 저하나 호흡 억제 및 기타의 소견은 나타나지 않았다.

**결 론:** IV-PCA에 morphine 20 mg, ketorolac 90 mg, nalbuphine 20 mg을 사용하여 효과 및 부작용을 비교한 결과 통증 점수와 VAS는 차이가 없었으며 부작용은 세 군 모두 오심의 발현이 있었으나 M군보다 N군에서 유의하게 낮았다.

**핵심 용어:** Analgesia: intravenous. Analgesics: ketorolac, morphine, nalbuphine.

### 서 론

심한 통증, 특히 암성 통증이나 수술 후 통증처럼 통증의 유발 요인이 명확한 경우에 통증 조절은 많은 개념의 변화를 거친 후, 이제는 통증은 당연히 치료되어야 하는 것으로 인식되었으며, 그 진통 정도도 보다 완벽하도록 요구받고 있다<sup>1)</sup>. 최근 널리 시술되

는 정맥로를 이용한 자가 통증 조절은 방법의 간편성과 환자의 심리적 안정성에 있어 우수하기 때문에 빠른 속도로 보편화되어 가고 있는 실정이다<sup>2)</sup>. 그러나 이에 사용되고 있는 약제의 처방은 병원마다 차이가 있으며, 아편양 제제, 중추성 진통제, 비스테로이드성 진통제 등이 많이 투여되고 있다<sup>3)</sup>. 그 중에서도 진통 효과에 있어 morphine이 탁월한 효과를 나타내므로 많이 투여되고 있으나 치명적인 부

작용의 가능성이 있을 수 있으므로 길항성 마약이나 비마약성 진통제 등을 사용하여 마약의 부작용을 피하면서 마약만큼 만족스러운 진통 효과를 가져오기 위한 처방을 많이 모색하고 있는 실정이다. 이에 본 교실에서는 정맥내 자가 통증 조절(IV-PCA, patient controlled analgesia by intravenous route) 처방에 많이 쓰이고 있는 ketorolac과 nalbuphine을 대상으로 morphine과 동일 효능 용량(equipotent dose)에서의 효과와 부작용의 발현을 비교하여 임상 적용에 도움이 되고자 본 연구를 계획하였다.

**대상 및 방법**

정맥내 자가통증조절을 신청한 환자 60명을 대상으로 morphine군(M군), ketorolac군(K군), nalbuphine군(N군)으로 각각 20명씩 무작위로 나누어 시행하였다. 미국마취과학회 신체 분류 1-2급에 해당하는 환자로 수술 후 통증 정도가 상대적으로 크리라 예상되는 개흉 및 상복부 수술은 제외하였다. 통증 조절기는 Baxter Basal Bolus Infusor(PC1955, Baxter Healthcare Corporation, USA)를 사용하였으며, basal infusion rate는 시간당 0.5 ml, lock out interval은 15분이었으며 demand dose는 0.5 ml이었다. 본 연구에서 통증 조절은 36시간 동안 실시하였는데, 수술이 끝나갈 무렵 아직 마취제를 투여하고 있을 때 조절기를 부착하여 정맥내 통증 조절을 시작하였으며 회복실로 이송하여 의식이 회복된 후 loading dose를 투여하였다. Loading dose는 M군에서 morphine 5 mg, K군에서 ketorolac 30 mg, N군에서 nalbuphine 5 mg이었다. Basal infusion dose는 1일 투여 용량이 12 ml로써, M군에서 morphine 20 mg, K군에서 ketorolac 90 mg, N군에서 nalbuphine 20 mg이 되게 하였다.

회복실 퇴실시 환자와 보호자에게 PCA사용 방법을 다시 교육시켰으며, PCM(Patient controlled module)을 누를 때마다 누른 회수를 기록하게 하였다. 수술 후 통증 담당 의사가 PCA 시행 24시간 후와 48시간 후에 환자를 방문하여, PCM 사용 기록지를 회수하였고, 임상적 통증 점수와 visual analogue scale(VAS)을 측정하였으며, 활력 징후의 변화나 부작용의 유무를 살폈다.

임상적 통증 점수의 판정은 0점~3점으로 하여, 0점은 전혀 통증을 못 느낄 때, 1점은 아프다는 대

답은 하지만 표정으로는 나타나지 않을 때, 2점은 아프다는 대답과 함께 회피하는 행동이 동반될 때, 3점은 얼굴을 찡그리며 눈물을 흘리는 등 강한 통증을 호소할 때로 하였다. VAS는 가장 극심한 통증을 10점, 전혀 통증이 없는 경우를 0점으로 하여 환자 스스로 통증 정도를 표시하도록 하였는데, VAS 측정에서는 전면에 통증 정도를 나타내는 그림이 그려져 있고, 이면에는 눈금이 매겨져 있는 일자형의 보조 기구를 사용하였다.

통증 점수의 군간 비교는 Kruskal-Wallis test, 시간에 따른 변화는 Wilcoxon signed rank test로, 각 군내 시간에 따른 변화는 Chi square/Fisher's exact test option으로, 투여 용량 및 VAS의 군간 비교는 ANOVA의 Duncan-Tukey grouping으로, 각 군내 시간에 따른 변화는 paired t-test로, 시간에 따른 변화의 군간 비교에는 repeated measures ANOVA로 유의성 검정을 하였으며 부작용 발현의 군간 비교는 unpaired t-test를 하였다. 모든 경우에 P값이 0.05 미만일 때를 유의하다고 보았다.

**결 과**

**1) 투여 용량(표 1)**

수술 후 36시간에 투여된 총 용량은 M군에서 평균 20.9 ml(morphine 34.7 mg), K군에서 21.9 ml(ketorolac 163.9 mg), N군에서 21.3 ml(nalbuphine 35.4 mg)가 소요되어 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 수술 후 36시간 동안 PCM를 누른 회수는 M군에서 평균 5.7회, K군에서 7.7회, N군에서 6.6회로 각 군에서 PCM을 누른 회수는 통계적으로 유의한 차이가

표 1. 술후 36시간 동안 투여된 약제의 평균 용량과 demand 용량

	M군 (Morphine)	K군 (Ketorolac)	N군 (Nalbuphine)
총 basal infusion 용량(mg)	30.0	135.0	30.0
PCM을 누른 총 횟수(회)	5.7	7.7	6.6
총 demand 용량(mg)	4.7	28.9	5.4
총 투여 용량(ml)	20.9	21.9	21.3
총 투여 용량(mg)	34.7	163.9	35.4

PCM; Patient Controlled Module

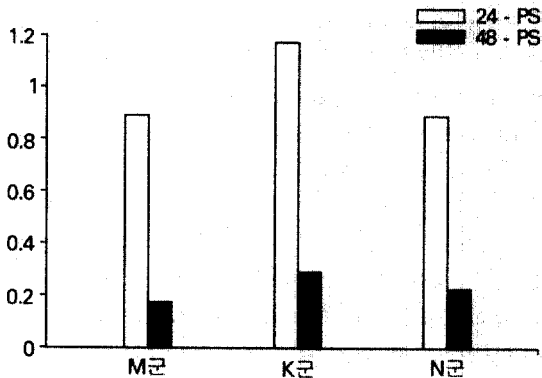


그림 1. 각 군에서의 수술후 24시간과 48시간의 통증 점수의 변화. 세 군간의 의미있는 차이는 없었다. 각 군에서 술후 24 시간에 비해 48시간에는 통계적으로 의미있는 통증 점수의 감소가 있었다.

M군: 통증 조절 약제로 morphine을 20 mg/day로 basal infusion 한 군

K군: 통증 조절 약제로 ketorolac 90 mg/day로 basal infusion 한 군

N군: 통증 조절 약제로 nalbuphine 20 mg/day로 basal infusion 한 군

24-PS: 술후 24시간에 측정된 통증 점수

48-PS: 술후 48시간에 측정된 통증 점수

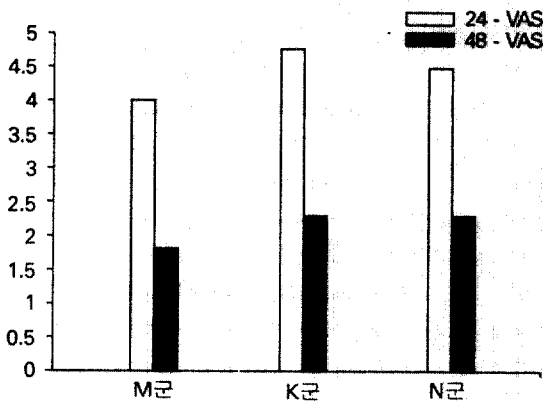


그림 2. 각 군에서의 수술후 24시간과 48시간의 Visual Analogue Scale(VAS)의 변화. In each 세 군간의 의미있는 차이는 없었다. 각 군에서 술후 24시간에 비해 48시간에는 통계적으로 의미있는 VAS의 감소가 있었다.

M군: 통증 조절 약제로 morphine을 20 mg/day로 basal infusion 한 군

K군: 통증 조절 약제로 ketorolac 90 mg/day로 basal infusion 한 군

N군: 통증 조절 약제로 nalbuphine 20 mg/day로 basal infusion 한 군

24-VAS: 술후 24 시간에 측정된 visual analogue scale

48-VAS: 술후 24 시간에 측정된 visual analogue scale

없었다.

### 2) 임상적 통증 점수(그림 1)

각 군내 비교에서는 24시간 후(평균 0.9~1.2/3)보다 48시간 후(평균 0.2~0.3/3)에 유의한 감소가 있었으나, 시간에 따른 변화 정도는 각 군간에 유의한 차이가 없었다.

### 3) VAS(그림 2)

각 군내 비교에서는 24시간 후(평균 4~5/10)보다 48시간 후(평균 2~2.5/10)에 점수가 유의하게 감소되었다. 이러한 시간에 따른 변화는 각 군간에 유의한 차이가 없었다.

### 4) 부작용(그림 3)

세군 모두에서 부작용으로 오심의 발현이 있었으

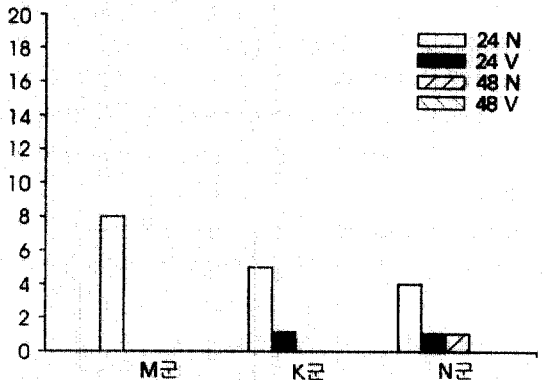


그림 3. 정맥내 자가 통증 조절 동안 발생한 부작용과 합병증의 종류와 빈도. 세 군 모두에서 오심의 발현이 있었으나 N군에서의 빈도가 M군에서의 빈도보다 의미있게 낮았다. 뇨저류가 1예 M군에서 발현되었으며, 구토가 N군과 K군에서 각각 1예씩 총 2예 발현되었다. 그러나 모든 경우에서 호흡 곤란, 기면, 의식 저하나 다른 주 부작용은 발현되지 않았다.

\*p<0.05

M군: 통증 조절 약제로 morphine을 20 mg/day로 basal infusion 한 군

K군: 통증 조절 약제로 ketorolac 90 mg/day로 basal infusion 한 군

N군: 통증 조절 약제로 nalbuphine 20 mg/day로 basal infusion 한 군

24N: 술후 24 시간 동안 발현된 오심

24V: 술후 24 시간 동안 발현된 구토

48N: 술후 48 시간 동안 발현된 오심

48V: 술후 48 시간 동안 발현된 구토

며, 그 발생 빈도는 M군(8%)에 비해 N군(4%)에서 유의하게 낮았다. 그 외 부작용으로 M군에서 뇨저류 1예, K군과 N군에서 구토 각 1예, 2예가 있었으며, 활력 징후의 저하나 호흡 억제 및 기타의 소견은 나타나지 않았다.

## 고 찰

적절한 통증 조절은 전체적인 삶의 질을 향상시킨다<sup>4)</sup>. 자가 조절 방식의 통증 조절은 수술 후나<sup>5)</sup> 분만시 효과적으로 이용되어 왔다<sup>6)</sup>. PCA라는 개념이 의학 문헌에 등장한지는 20여년 전의 일이다. 그러나, pump기술의 발전과 opiate의 약동학 지식의 발전으로 최근에 이르러서야 통증 조절에 적절히 사용하게 되었다<sup>7)</sup>. 이 방법은 통증 관리에 있어 간호사나 가족에게 부담이 훨씬 줄어들 뿐만 아니라, 사용하는 환자 자신들의 만족도도 매우 크다고 한다<sup>8,9)</sup>. 그러나 마약제를 사용하는 경우 치명적인 호흡계 합병증이 일어날 가능성이 있으며 Ashburn등<sup>10)</sup>은 그 확률이 0.1% 라고 하였다. 그러므로 양질의 통증 관리를 위해서는 의사와 간호사들에게 부작용의 발생을 경각시키는 지속적인 교육 프로그램이 제공되어야 하였다.

Morphine은 prototype opioid agonist로서 mu 수용체를 점유하여 진통 효과를 나타내는데 소량 투여로도 통증에 대한 역치가 상승되며 아픈 자극을 더 이상 통증으로 지각하지 않게 된다<sup>3)</sup>. 그러나 진통 작용과 함께 진정 작용이 나타나며 집중력이 감퇴된다.

진통효과에 있어 morphine의 우월성은 널리 알려져 있어서<sup>11)</sup> 타 진통제 및 아편양제조비보다 월등하여 선호되고 있으나 뇨저류, 소양증, 오심 등의 부작용과 호흡중추 억제라는 심각한 부작용 때문에, 이러한 부작용을 없애고도 morphine만큼의 진통 효과를 가져오기 위한 약물 처방에 부심하고 있는 실정이다. 제왕절개 후 경막외강에 morphine을 투여한 연구에서는 85%가 소양증을, 59%가 오심을 호소했다고 한다<sup>12)</sup>. 또 Egbert<sup>1)</sup>는 마약제의 부작용이 특히 노인에게서는 치명적이므로 마약의 요구량과 함께 부작용을 줄이기 위해 비스테로이드계 항염증제(NSAIDs)를 필요에 따라 사용하는 처방이 아닌 필수 처방으로 할 것을 추천하고 있기도 한다.

10 mg의 morphine을 근육주사 또는 피하 주사했을 때의 진통 효과와 같은 정도의 통증 조절 효과를 나타내는 용량은 meperidine 75 mg, fentanyl 0.1 mg, buprenorphine 0.4 mg, pentazocine 30~60 mg, nalbuphine 10 mg, butorphanol 2 mg이라 한다. 이에 근거하여 본 연구에서는 morphine 10 mg의 진통 효능 용량과 nalbuphine에서는 10 mg을 동일 효능 용량으로 잡았으나 ketorolac의 경우에는 결정하기 쉽지 않았다. Ketorolac의 진통 효능 용량에 대하여는 Brown등<sup>13)</sup>은 ketorolac 30 mg이 morphine 12 mg과 거의 효능이 같다고 하였고, Gin등<sup>14)</sup>은 ketorolac 30 mg이 meperidine 75 mg과 같은 효과를 나타내었다고 하였으며 Koenig등<sup>15)</sup>은 ketorolac 60 mg이 meperidine 100 mg과 거의 효과가 같으면서도 부작용을 줄였다는 보고를 하였다. 이는 morphine 10 mg을 기준으로 생각하면 ketorolac 45 mg 정도에 해당하므로 본 연구에서는 일일 용량으로 ketorolac 90 mg을 사용하였다. 그러나 Mandema 및 Stanski<sup>16)</sup>는 수술 후 통증 치료에 ketorolac 30 mg이면 충분하다 하였고, Fredman등<sup>17)</sup>과 Ramirez-Ruiz등<sup>18)</sup>은 ketorolac 60 mg으로도 만족할 만한 진통 작용을 볼 수 없었다고 하며, 정확한 용량 결정이 용이하지 않았던 바, 이는 임상 실험의 한계로 생각하며 정확한 동일 효능 용량에 대하여는 앞으로의 연구가 계속되어야겠다.

Ketorolac은 prostaglandin biosynthesis를 억제하여 진통 작용을 나타내는 것으로 알려져 있으나<sup>19)</sup>, Miranda등<sup>20)</sup>은 prostaglandin biosynthesis와는 무관하다고 주장하였고, Bustamante와 Paicile<sup>21)</sup>는 이를 지지하는 결과를 발표했으며 중추성 기전의 가능성을 주장하였다. 그렇지만 prostaglandin biosynthesis를 억제하는 기전에 의해 항염증 작용과 해열 작용이 나타나며, 혈소판 응집을 방해하고, 위궤양을 촉진시키는 작용이 있다고 알려져 있다.

진통 효과에 대한 상반된 주장이 있으면서 ketorolac의 단독 사용만으로는 만족할 정도의 진통 효과를 가져오기 힘들다는 보고들이 있으며<sup>22,23)</sup>, Cordell등<sup>24)</sup>은 ketorolac 단독 사용만으로는 효과를 확실하게 예측하기 힘들기 때문에, ketorolac-meperidine 혼합 사용이 추천된다고 하였으나, McGuire등<sup>25)</sup>의 연구에 의하면 ketorolac을 사용한 통증 조절을 meperidine이나 morphine을 사용했을 때와 비교해 본 결과 진통 효과가 비슷하며 부작용이 적었을 뿐 아니라 입

원 일자를 단축시킬 수 있어 환자의 병원비도 경감시켰다고 하였다. 또한 ketorolac 사용으로 위험성 있는 환자들의 수술 후 심근 허혈을 막을 수 있었다는 보고들이 있다<sup>26,27</sup>.

Ketorolac의 부작용에 대하여는 많은 보고가 있었는데, 위장관계 와/혹은 신장 혹은 혈액계 기능의 이상이다. 이러한 부작용은 5일 이상 투여하는 경우, 과량 투여하는 경우, 특히 노인의 경우에 더욱 잘 발생한다고 하였으며<sup>28,29</sup>, Patel Landercasper<sup>30</sup>는 부작용이 일어날 수 있는 위험 인자로 기존의 신장 질환, 체액 부족 상태, 다른 신독성 약제와 병용 투여하는 경우라 하였다. 또한 Bean-Lijewski와 Hunt<sup>31</sup>는 ketorolac 사용으로 술후 구토를 줄이거나 재원 기간을 단축시킬 수 없었으며 출혈의 위험성 때문에, meperidine 사용할 때보다 장점이 없다고 하였다. 출혈의 위험성은 여러 보고가 있으며<sup>32,33</sup> Thwaites등<sup>34</sup>은 전신마취 때와는 달리, 척추마취 시에는 혈소판 기능의 장애가 초래되므로 수술 중 일회의 ketorolac 통상 용량 정주 만으로도 bleeding time과 platelet 기능 이상이 나타날 수 있다고 하였다. Judkins등<sup>35</sup>은 편도 절제술을 시행하는 환자에 있어서는 ketorolac 사용을 피해야만 한다고 주장하였으므로 출혈성 경향이 없는 환자들에게서도 사용할 때 주의가 필요하다.

그러나 진통제로 ketorolac을 사용하면 장점으로 마약제에서 보이는 술후 오심 구토를 줄일 수 있다는 보고들이 있고<sup>36,37</sup>, 술후 ileus를 예방 혹은 완화할 수 있다고 하며<sup>38,39</sup>, 또 진통 효과의 질을 높이면서 내분비-대사 과정에 큰 영향을 주지 않았다고 하였다<sup>40</sup>.

본 연구에서는 PCA를 수술이 완전히 끝나기 전에 시작하여 preemptive effect를 가져오려 하였다<sup>41</sup>. 그러나 가장 효과적인 PCA의 투여시기에 대해서는 의견의 일치를 보지 못하고 있다. 수술 전 투여로 술후 진통제 요구량을 줄일 수 있었다고 하는 보고들도 있는가 하면<sup>42,43</sup> Vaniersberghe등<sup>44</sup>은 수술 전 투여가 술후 통증 조절에 더 도움을 주지 않았다고 했다.

Nalbuphine은 강력한 길항성 진통제이며 부분적인 kappa와 mu agonist의 성질을 가지고 있으며 morphine에 비해 습관성이 되거나 호흡곤란을 일으킬 확률이 낮다<sup>45</sup>. 진정 효과가 주된 부작용이며 투여받은

환자의 약 1/3에서 나타난다고 하나 10 mg이하의 소량 사용할 때에는 별 문제가 되지 않으며 morphine의 equianalgesic dose에서는 같은 정도의 호흡 억제가 일어나지만 30 mg 이상의 용량에서는 천정 효과(ceiling effect)로 인하여 더 이상의 호흡 억제는 일어나지 않는 것으로 되어 있다. 또한 장점으로는 관상동맥이 안정되어 있는 환자에서는 심근지수(cardiac index), 폐동맥압, 심근일(cardiac work)을 증가시키지 않아 급성 심근 경색 환자에게서 비교적 안전하게 사용할 수 있다<sup>3</sup>. 길항성 약제이므로 opioid agonist와 같이 사용하면 금단 현상이 초래될 수 있으므로 사용에 주의를 해야 한다.

PCA에 morphine과 nalbuphine을 비교한 Niv등<sup>46</sup>의 연구에 의하면 진통 작용과 부작용의 발현, 환자의 만족도에서 차이가 없었으며 morphine을 사용했을 때 호흡 횟수의 유의한 감소가 있었다. 또한 한 연구<sup>47</sup>에서는 morphine의 부작용을 역전시키는데 naloxone보다 nalbuphine이 더 효과적이었다고 한다. 본 연구의 결과에서도 nalbuphine 사용군과 morphine 사용군 사이의 진통 효과에서의 차이는 보여지지 않았으며 nalbuphine을 사용하면 오심의 빈도를 낮출 수 있는 것으로 나타났다.

본 연구에서는 동일 효능 용량을 결정하기 위하여 단일 약제를 사용하였으나 실제 임상 사용할 때에는 약제를 혼합하여 사용하는 것이 추천된다. Forgathy등<sup>48</sup>, Maves등<sup>49</sup>이 혼합 사용의 장점을 보고 하였다.

혼합 사용할 때 각 약제의 용량을 결정하는데 있어 본 연구의 결과가 어느 정도 도움을 줄 수 있다고 생각하며 결국 질 높은 통증 관리를 위해서 근거 있는 용량 결정이 필요하다 하겠으나 요구에 대한 약제의 투여 용량 비율과 시간당 사용량은 수술 전후의 감정적 상태와 유의한 관련이 있으므로 수술 전후 동안 불안, 보고 듣는 것, 기대감 등을 잘 관리해 주면 재통 효과와 만족도를 크게 향상시킬 수 있을 것이다<sup>50</sup>.

이상으로, 1일 투여 용량을 nalbuphine 20 mg, ketorolac 90 mg을 사용하여 정맥내 자가 통증 조절을 시행하여 morphine 20 mg을 사용하였을 때와 진통 효과 및 부작용을 비교해 본 결과 nalbuphine 사용할 때 오심의 빈도가 적게 나타났으며 진통 효과는 유의한 차이가 없었으므로 morphine 대체 처방

시 용량 결정에 본 결과를 적용할 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Egbert AM: Postoperative pain management in the frail elderly. *Clin Geriatric Med* 1996; 12: 583-99.
2. 송선옥, 지대립, 구본업: 정맥내 통증자가조절법에 의한 슬술통증관리 1,590예에 대한 분석. *대한통증학회지* 1996; 9: 354-62.
3. Reisine T, Pasternak G: Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York, McGraw-Hill company. 1996, pp 529-35.
4. Cleeland CS: The impact of pain on the patient with cancer. *Cancer* 1984; 54: 2635-41.
5. White PF: Patient-controlled analgesia: a new approach to the management of postoperative pain. *Semin Anesth* 1985; 4: 255-66.
6. Evans JM, Rosen M, MacCarthy J, Hogg MIJ: Apparatus for patient controlled administration of intravenous narcotics during labour. *Lancet* 1976; 1: 17-8.
7. Graves DA, Foster TS, Batenhorst RL: Patient-controlled analgesia. *Ann Intern Med* 1983; 99: 360-6.
8. Swanson G, Smith J, Bulich R, New P, Schiffman R: Patient-controlled analgesia for cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1903-8.
9. Bennett RL, Batenhorst RL, Biven BA, Bell RM, Graves DA, Foster TS, et al: Patient-controlled analgesia: a new concept of postoperative pain relief. *Ann Surg* 1982; 195: 700-4.
10. Ashburn MA, Love G, Pace NL: Respiratory-related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain* 1994; 10: 52-6.
11. Rice AS, Whitehead EM, O'Sullivan G, Lloyd J, Bullingham RE: Speed of onset of analgesic effect of intravenous ketorolac compared to morphine and placebo. *Eur J Anesth* 1995; 12: 313-7.
12. Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern J: Analgesia after cesarean delivery: patient evaluation and costs of five opioid techniques. *Reg Anesth* 1991; 16: 141-9.
13. Brown CR, Mazzulla JP, Mok MS, Nussdorf TN, Rubin PD, Schwesinger WH: Comparison of repeated doses of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 455-50S.
14. Gin T, Kan AF, Lam KK, O'Meara ME: Analgesia after caesarean section with intramuscular ketorolac or pethidine. *Anesth Analg* 1993; 21: 420-3.
15. Koenig KL, Hodgson L, Kozak R, Jordan K, Sexton TR, Leiken AM: Ketorolac vs meperidine for the management of pain in the emergency department. *Acad Emerg Med* 1994; 1: 544-9.
16. Mandema JW, Stanski DR: Population pharmacodynamic model for ketorolac analgesia. *Clin Pharm Therap* 1996; 60: 619-35.
17. Fredman B, Olsfanger D, Flor P, Jedeikin R: Ketorolac does not decrease postoperative pain in elderly men after transvesical prostatectomy. *Can J Anaesth* 1996; 43: 438-41.
18. Ramirez-Ruiz M, Smith I, White PF: Use of analgesics during propofol sedation: a comparison of ketorolac, dezocine, and fentanyl. *J Clin Anesth* 1995; 7: 481-5.
19. Reisine T, Pasternak G: Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York, McGraw-Hill company. 1996, p 636.
20. Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G: Previous administration of indomethacin or naloxone did not influence ketorolac antinociception in mice. *Anesth Analg* 1993; 77: 750-3.
21. Bustamante D, Paeile C: Ketorolac tromethamine: an experimental study of its analgesic effects in the rat. *Gen Pharm* 1993; 24: 693-8.
22. Parke TJ, Millett S, Old S, Goodwin AP, Rice AS: Ketorolac for early postoperative analgesia. *J Clin Anesth* 1995; 7: 465-9.
23. Cepeda MS, Vargas L, Ortegon G, Sanchez MA, Carr DB: Comparative analgesic efficacy of patient-controlled analgesia with ketorolac versus morphine after elective intraabdominal operations. *Anesth Analg* 1995; 80: 1150-3.
24. Cordell WH, Wright SW, Wolfson AB, Timerding BL, Maneatis TJ, Lewis RH, et al: Comparison of intravenous ketorolac, meperidine, and both (balanced analgesia) for renal colic. *Ann Emerg Med* 1996; 28: 151-8.
25. McGuire DA, Sanders K, Hendricks SD: Comparison of ketorolac and opioid analgesics in postoperative ACL reconstruction outpatient pain control. *Arthroscopy* 1993; 9: 653-61.
26. Beattie WS, Warriner CB, Etches R, Badner NH, Parsons D, Buckley N, et al: The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgesic morphine regime reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997; 84: 715-22.
27. Chavez E, Tellez F, Pichardo J, Milan R, Cuellar A,

- Carbajal K, et al: On the protection by ketorolac of reperfusion-induced heart damage. *Comp Biochem Physiol* 1996; 115C: 95-100.
28. Gillis JC, Brogden RN: Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs* 1997; 53: 139-88.
  29. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H, et al: Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A post-marketing surveillance study. *JAMA*. 1996; 275: 376-82.
  30. Patel NY, Landercasper J: Ketorolac-induced postoperative acute renal failure: a case report. *Wisc Med J* 1995; 94: 445-7.
  31. Bean-Lijewski JD, Hunt RD: Effect of ketorolac on bleeding time and postoperative pain in children: a double-blind, placebo-controlled comparison with meperidine. *J Clin Anesth* 1996; 8: 25-30.
  32. Gunter JB, Varughese AM, Harrington JF, Wittkugel EP, Patankar SS, Matar MM et al. Recovery and complications after tonsillectomy in children: a comparison of ketorolac and morphine. *Anesth Analg* 1995; 81: 1136-41.
  33. Splinter WM, Rhine EJ, Roberts DW, Reid CW, MacNeill HB: Preoperative ketorolac increases bleeding after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1996; 43: 560-3.
  34. Thwaites BK, Nigus DB, Bouska GW, Mongan PD, Ayala EF, Merrill GA: Intravenous ketorolac tromethamine worsens platelet function during knee arthroscopy under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82: 1176-81.
  35. Judkins JH, Dray TG, Hubbell RN: Intraoperative ketorolac and posttonsillectomy bleeding. *Arch Otolaryn Head Neck Surg* 1996; 122: 937-40.
  36. Purday JP, Reichert CC, Merrick PM: Comparative effects of three doses of intravenous ketorolac or morphine on emesis and analgesia for restorative dental surgery in children. *Can J Anaesth* 1996; 43: 221-5.
  37. Munro HM, Riegger LQ, Reynolds PI, Wilton NC, Lewis IH: Comparison of the analgesic and emetic properties of ketorolac and morphine for paediatric outpatient strabismus surgery. *Brit J Anaesth* 1994; 72: 624-8.
  38. See WA, Fuller JR, Toner ML: An outcome study of patient-controlled morphine analgesia, with or without ketorolac, following radical retropubic prostatectomy. *J Uro* 1995; 154: 1429-32.
  39. Kelley MC, Hocking MP, Marchand SD, Sninsky CA: Ketorolac prevents postoperative small intestinal ileus in rats. *Am J Surg* 1993; 165: 107-11; discussion 112.
  40. 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.
  41. 고성훈, 최훈, 한영진, 김동찬, 이상귀, 송희선: 하복부 수술 환자에서 수술전과 수술후에 투여한 경막의 morphine의 진통 효과의 비교. *대한마취과학회지* 1995; 29: 895-902.
  42. Forse A, El-Beheiry H, Butler PO, Pace RF: Indomethacin and ketorolac given preoperatively are equally effective in reducing early postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Surg* 1996; 39: 26-30.
  43. Jahr JS, Montalvo HM, Holton R, Liukkonen J: Does ketorolac tromethamine, a new analgesic, decrease postoperative recovery time, narcotic requirements, nausea and/or vomiting, and unscheduled hospital admissions: a retrospective analysis. *Acta Anaesth Belgica* 1993; 44(4): 141-7.
  44. Vanlersberghe C, Lauwers MH, Camu F: Preoperative ketorolac administration has no preemptive analgesic effect for minor orthopaedic surgery. *Acta Anaesth Scand* 1996; 40: 948-52.
  45. Tyres MB: A classification of opiate receptors that mediate antiception in animals. *Br J Pharm* 1980; 69: 503-12.
  46. Niv D, Alon WE, Weinbroum A, Rudick V, Varrassi G, Geller E: Morphine versus nalbuphine for postoperative pain relief using the patient-controlled analgesia method. *Eur J Pain* 1995; 16: 1-2.
  47. Cohen SE, Ratner EF, Kreitzman TR, Archer JH, Mignano LR: Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine. *Anesth Analg* 1992; 75: 742-52.
  48. Fogarty DJ, O'Hanlon JJ, Milligan KR: Intramuscular ketorolac following total hip replacement with spinal anaesthesia and intrathecal morphine. *Acta Anaesth Scand* 1995; 39: 191-4.
  49. Maves TJ, Pechman PS, Meller ST, Gebhart GF: Ketorolac potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat. *Anesthesiology* 1994; 80: 1094-101.
  50. Jamison RN, Taft K, O'Hara JP, Ferrante FM: Psychosocial and pharmacologic predictors of satisfaction with intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 121-5.