복식 전자궁 절제술 환자에서 경피적 Fentanyl 첩포와 통증자가조절법에 의한 정맥내 Ketorolac의 병용에 의한 진통효과

단국대학교 의과대학 마취과학고실

김 동 회 · 민 혜 라 · 박 남 훈

= Abstract =

The Analgesic Efficacy of Transdermal Fentanyl Patch with Intravenous Ketorolac by Patient Controlled Analgesia after Total Abdominal Hysterectomy

Dong Hee Kim, M.D., Hye Ra Min, M.D. and Nam Hoon Park, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Dan Kook University, Cheon An, Korea

Background: The analgesic efficacy and safety of transdermal fentanyl patch(TDFP) combined with intravenous ketorolac administration were evaluated.

Methods: TDFP releasing 75 mcg/h (Group 1) or 50 mcg/h (Group 2) or placebo (Group 3) were applied to 60 women at 2 hours before abdominal gynecologic surgery. Postoperatively, patients self-administered intravenous ketorolac as required using patient controlled analgesia. Each group was assessed following 48 hours with respect to vital signs, VAS pain score, satisfaction score, side effects, and cumulative ketorolac use.

Results: After operation, pain score and ketorolac demand were significantly lower and satisfaction score and side effects were significantly higher in TDFP group (Group 1, 2) than control group (Group 3).

Conclusions: If TDFP is applied 2 hour before surgery, combined with a bolus dose of 200 mcg i.v. fentanyl at induction of anesthesia and ketorolac i.v. infusion in the postoperative period, it provides a significant degree of background analgesia without respiratory depression. (*Korean J Anesthesiol* 1996; 31: 232 ~ 238)

Key Words: Analgesia: patient-controlled; postoperative; transdermal delivery. Analgesics: fentanyl; intravenous. Pain: postoperative.

서 론

경피적 fentanyl 첩포(transdermal fentanyl patch: TDFP, Duragesic[®], Janssen pharmaceutica, U.S.A.)는

1987년 Sebel¹⁾에 의해 처음 고안된 fentanyl 투여 방법으로 투여방법이 편리하고, 장시간 혈중 fentanyl 농도를 지속적이며 안정성 있게 유지시켜 효과적인 진통효과를 얻을 수 있으나^{2,3)}, 부착후 14시간이 지나야 혈중 농도가 고평부(plateau)에 도달하고, 탈착후 혈중농도의 말기 소실반감기 (terminal elimination half life)가 17 ± 2.3 시간(mean $\pm$ SD)으로

정맥 주사시의 6.1 ± 2.0 시간 보다 상당히 길기 때문에⁴⁾ 술후 급성통증 치료시 통증자가조절을 통한 morphine의 정맥투여에 비하여 잇점이 없다고 보고 되었다⁵⁾. 또한 Janssen 제약회사에서는 357명의 술후 급성통증 환자에게 TDFP를 사용한 결과 13명의 환자에서 저환기증이 발생하였다는 보고와 함께 외래 수술환자를 포함한 급성 술후 통증에서의 사용을 금하고 만성 암성통증에만 사용하도록 제한하였다 [Duragesic (fentanyl transdermal system) CII package insert. Titusville, NJ, Janssen pharmaceuticals, January 1994].

그러나 TDFP를 이용한 대부분의 연구에서 술후 통증 치료를 위하여 사용되는 morphine의 투여량 감소효과를 얻기위하여 통증자가조절을 통한 morphine의 정맥투여⁵⁾, 불안정한 진통효과를 보완하기 위한 pethidine 정맥투여를 병용하였으므로⁶⁾ 이에 의하여 호흡 저하 효과가 증대되었음을 무시할 수 없다. 더불어 수술 2시간전에 TDFP를 부착하고, 마취유도시 200 mcg의 fentanyl을 정맥 투여하는 경우 부착 4시간후에는 혈중 fentanyl농도가 1 ng/ml 정도에 도달하여 술 후 통증조절에 유용하다는 보고³⁾와 TDFP가 동량의 정맥투여시와 진통효과는 같으나 작용발현이 느리게 나타나는 만큼 부작용과 중독 증상의 발생도 서서히 이루어지는 잇점을 고려하여⁷⁾ 본 연구를 실시하였다. 본 연구의 목적은 복식 전자궁 절제술 환자의 술후 통증 치료시 비 스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal antiinflammatory drug: NSAID) Ketorolac tromethamine (Tarasyn^R)⁸⁾의 통증자가조절장치(PCA pump, Walkmed^R, Medex, U.S.A.)를 이용한 정맥투여와 더불어 각 용량의 TDFP 부착 여부시 진통효과, 안전성, 만족도, 부작용등에 차이가 있는지 알아보아, TDFP의 술후 급성통증 치료제로서의 유용성을 재평가하고 술후 통증 조절에 적절한 두 약제의 투여용량 및 투여방법을 결정하기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

본 병원 산부인과 병동에 입원하여 자궁근종으로 복식 전자궁 절제술을 받은 ASA I, II, 체중 50 kg 이상, 25~55세까지의 여자환자 60명을 대상으로

하여 환자의 동의를 얻은 후 무작위로 3군으로 나누어 수술시작 2시간 전에 제 1 군은 20 cm²의 TDFP (TDFP-20: fentanyl 50 mcg/h)와 10 cm²의 TDFP (TDFP-10: fentanyl 25 mcg/h), 제 2 군은 TDFP-20과 10 cm²의 placebo 첩포, 제 3 군은 20 cm²와 10 cm²의 placebo 첩포를 환자 앞가슴에 부착하였다.

환자가 수술장에 도착 한 후 PCA pump 작동법을 환자에게 설명하여 숙지시킨 후, fentanyl 200 mcg, thiopental 3~5 mg/kg으로 마취를 유도하고 succinylcholine 1.5 mg/kg 투여 후 기관내 삽관을 시행하였으며 50% N₂O와 0.5~2% enflurane으로 전신마취를 유지하였고, 근육이완제로 pancuronium을 사용하여 기계적 호흡을 실시하였다. 수술 종료 후 neostigmine과 atropine을 투여하여 신경근 차단제의 작용을 길항하였다.

수술 종료후 회복실에서 환자의 의식이 완전히 회복된 후 VAS 통증점수를 기록하고 fentanyl 100 mcg을 정주한 후 정맥로를 통하여 PCA pump에 연결된 ketorolac을 처음 5 mg 주입 후 통증을 느낄 때마다 1 mg 씩 매 6분 간격으로 술 후 48시간 동안 자가 주입 할 수 있도록 하였고 처음 24시간과 다음 24시간 투여된 총량을 기록하였으며, 모든 첩포는 부착 48시간 후에 제거하였다.

진통효과는 환자의 통증점수를 VAS(visual analogue scale)로 통증이 전혀 없는 경우를 0점, 가장 극심한 경우를 10점으로하여 numeric pain score로 평가하고, 오심과 구토, 소양증, 졸림 등은 4 point scale(no symptom, mild, moderate, severe)로, 호흡수, 혈압, 맥박, 말초동맥 산소 포화도 (SpO₂) 등과 함께 각성후 0, 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48 시간마다 기록하였으며 기타 발생된 합병증들도 함께 조사하였다.

진통효과에 대한 환자의 만족도는 자기가 속한 군을 알지 못하는 환자가 TDFP 제거 후 평가 하였는데, 최우수(superior), 우수(good), 보통(fair), 불량(poor)으로 나누었다.

오심, 구토가 매우 심하여 환자가 치료를 원하는 경우에는 droperidol 0.5 mg 을 정주하였고, 호흡수가 분당 8회 이하시에는 naloxone 0.04 mg을 투여하고, 통증 치료를 멈추도록 하였다.

본 연구의 모든 측정치는 평균 $\pm$ 표준오차(mean SEM)로 표기하였고 모수적 자료(parametric data) 인

나이, 성별, 수술시간, 마취회복시간, ketorolac 소요량 등은 one way ANOVA를 이용하여 비교한 뒤 $p < 0.05$ 인 경우 Scheffe'검정과 함께 post hoc 분석을 시행하였다. 비 모수적 자료(nonparametric data)인 VAS 통증 점수, 4 point scale, 환자의 만족도 등은 Kruskal-Wallis one way ANOVA를 이용하여 비교한 뒤 $p < 0.05$ 인 경우 각 군간의 차이를 비교하기 위하여 Mann-Whitney rank sum test를 하였다. 각 군간의 기타 합병증 발생 빈도의 비교는 χ^2 test와 Fisher's exact test를 시행하였으며 $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로는 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

각군 대상 환자의 나이, 체중, 수술시간, 마취회복시간 등은 각 군간 유의한 차이가 없었다(Table 1).

술후 24시간과 48시간 동안 PCA pump를 통하여 투여된 ketorolac 총량은 1군(TDFP 75 mcg/h)과 2군(TDFP 50 mcg/h)이 3군(placebo)에 비하여 의미있게 적었으며, 술후 24~48 시간 사이에는 1군과 2군 간에도 의미있는 차이를 보여 1군이 다른 군에 비하여 의미있게 적었다($p < 0.05$). 결과적으로 술후 48시간 동안 1군은 시간당 평균 1.8회, 2군은 2.3회, 3군은 3.2회의 PCA button을 눌러 통증자가조절을 하였다(Table 2).

Table 1. Patient Characteristics

	Group 1	Group 2	Group 3
Age(years)	39.0 ± 1.6	40.1 ± 1.6	40.5 ± 1.2
Weight(kg)	56.0 ± 1.3	56.2 ± 1.2	57.0 ± 1.3
Time from patch application to end of surgery (min.)	254.0 ± 5.5	250.5 ± 6.3	255.6 ± 4.8
Time from patch application to awakening (min.)	274.5 ± 6.0	269.7 ± 6.7	273.2 ± 4.7

Values are mean ± SEM. Group 1(n=20): TDFP 75 mcg/h, Group 2(n=20): TDFP 50 mcg/h, Group 3(n=20): placebo. No significant difference between the groups.

VAS 통증점수는 전군에서 각성직후 6~8정도였으나, fentanyl 100 mcg과 ketorolac 5 mg을 투여하고 PCA pump 작동시킨 후 부터는 대체로 1~3 정도로 통증조절이 비교적 잘 되었는데 이중 각성 시와 각성 1시간 후, 24시간 후, 48시간 후에서 1, 2군이 3군에 비하여 의미있게 낮은 통증 점수를 보였으며, 36시간에서는 2군이 나머지 두군과 의미있는 차이를 보였다($p < 0.05$)(Fig. 1).

환자들의 진통효과에 대한 만족도는 1, 2군이 3군에 비하여 의미있는 우수한 평가를 받았다($p < 0.05$)

Table 2. Total Infusion Doses and Hourly Bolus Doses of PCA Ketorolac

	Group 1	Group 2	Group 3
First 24h:			
TID(mg)	56.8 ± 5.4*	67.5 ± 4.9*	93.8 ± 7.9
HBD(mg/h)	2.3	2.8	3.9
Second 24h:			
TID(mg)	29.8 ± 2.5*†	45.2 ± 2.4*	61.7 ± 4.7
HBD(mg/h)	1.2	1.8	2.5
Total 48h:			
TID(mg)	86.8 ± 6.2*†	112.8 ± 5.6*	153.9 ± 6.8
HBD(mg/h)	1.8	2.3	3.2

Values are mean ± SEM. Group 1(n=20): TDFP 75 mcg/h, Group 2(n=20): TDFP 50 mcg/h, Group 3(n=20): placebo. TID: total infusion doses, HBD: hourly bolus doses. * $p < 0.05$ compared with group 3, † $p < 0.05$ compared with group 2.

Table 3. Patient Assessment of Effectiveness of Therapy

	N(%)		
	Group 1	Group 2	Group 3
Superior	3 (15)	5 (25)	0 (0)
Good	8 (40)	8 (40)	5 (25)
Fair	8 (40)	5 (25)	10 (50)
Poor	1 (5)	2 (10)	5 (25)

Group 1(n=20): TDFP 75 mcg/h, Group 2(n=20): TDFP 50 mcg/h, Group 3(n=20): placebo. N: number. Significantly different among groups except group 1 and group 2 ($p < 0.05$).

Fig. 1. Patient's assessment of pain is described as VAS score after awakening. Data are expressed as mean $\pm$ SEM. Group 1(n=20): TDFP 75 mcg/hr, Group 2(n=20): TDFP 50 mcg/hr, Group 3(n=20): placebo. *p<0.05 compared with group 3.

Table 4. Incidence of Adverse Events

	N (%)		
	Group 1	Group 2	Group 3
Nausea and Vomiting*	18 (90)	9 (45)	2 (10)
Drowsiness	10 (50)	11 (55)	10 (50)
Dizziness	4 (20)	4 (20)	1 (5)
Urinary retention	1 (5)	1 (5)	1 (5)
Pruritus	10 (50)	7 (35)	1 (5)
Headache	2 (10)	1 (5)	1 (5)
Erythema [†]	10 (50)	12 (60)	0 (0)
Rash	2 (10)	2 (10)	0 (0)

Group 1 (n=20): TDFP 75 mcg/h, Group 2 (n=20): TDFP 50 mcg/h, Group 3 (n=20): placebo. N: number. *Significantly different among groups(p<0.05), [†]Significantly different among groups except group 1 and group 2 (p<0.05).

(Table 3).

부작용 발생 비율은 1, 2군이 3군에 비하여 전반적으로 높았으며 1, 2군의 대부분 환자들은 적어도

한가지 이상의 부작용을 경험하였는데 이중 가장 빈도가 높은 것이 오심, 구토였으며 각 군간 의미있는 차이를 보여 1군에서 가장 발생빈도가 높았다 (p<0.05). 이들 중 4 point scale 2 이상의 증상을 나타낸 경우가 1, 2군 각각 3명이었고 이중 각군 2명에서 droperidol 0.5 mg이 정주되었는데 이는 TDFP 부착 10~18시간후에 주로 증상이 나타났다. 그 다음으로는 졸립, 소양증, 현기증, 두통등의 순이었고, 1, 2군에서만 첩포 부착부위의 홍반과 발진이 발생되었는데 모두 증상이 경미하여 별다른 치료없이 호전되었다(Table 4). 본 연구중 분당 호흡수 8회 이하로 되거나, SpO₂가 90 이하로 되는 호흡저하 현상은 나타나지 않았고, 저혈압, 빈맥, 서맥, 술후 출혈 증대 등의 부작용도 발생되지 않았다.

고 찰

술후 통증은 많은 환자에게 불편함을 줄 뿐 아니라 호흡기적 합병증, 말초혈관 수축, 심부담 증가, 산소소모량 증가등의 여러 생리학적인 부작용을 가져오게 된다⁹⁾. 이러한 통증의 치료로 주로 아편양 제제의 간헐적 근육 투여가 보편화되어 있지만 투여시간의 지연, 약물 흡수도의 다양성, 환자간의 반

응도 차이등으로 만족할 만한 성과를 거두기 어렵고, 최근 그 빈도가 증가되고 있는 척수, 경막외, 흉막간 마취법등의 침습성 시술방법(invasive technique) 또한 출혈, 감염, 기흉등과 투여약물에 의한 합병증을 피할 수는 없다.

TDFP의 특징은 비교적 간편한 방법으로 일정한 fentanyl 혈중 농도를 유지 할 수 있으나 최소 유효혈중농도(minimum effective blood concentration: MEC)인 0.63 ± 0.25 ng/ml(mean $\pm$ SD) (0.23 ng/ml $\sim$ 1.18 ng/ml)¹⁰⁾에 도달하기 위하여 부착후 12~16시간이 지나야 한다는 것, 그리고 탈착후 혈중농도가 MEC이하로 되기위하여는 16시간이 경과되어야한다는 점 등⁶⁾이다. Gourlay등¹¹⁾은 TDFP가 술후 통증조절에 유효한 fentanyl의 기본 혈중농도를 유지시켜 복부 수술후 통증조절에 유용하나, 술후 갑자기 발생하는 우발적인 통증에는 보조적인 아편양 제재의 투여가 필요하다고 하여 pethidine을 보조적으로 정주하였다. Sevarino등⁵⁾은 PCA pump를 이용한 morphine정주를 병용하였는데, 이들 모두 morphine 단독 투여에 비하여 별다른 잇점을 발견하지 못하였고, 이러한 아편양 제재보다는 비 마약성 진통제가 호홉저하나 오심, 구토등의 마약성 진통제의 부작용을 증대시키지 않으므로 TDFP와의 병용투여제로 더 적합할 것이라는 제안을 하였다. 본 연구는 이들이 제시한 TDFP 부착후 시간 경과에 따른 fentanyl농도, 보조 fentanyl 정주 용량, 통증 자가조절을 통한 진통제 보조투여등을 참고로 하여, ketorolac을 보조제로 선택하여 PCA pump를 통하여 투여하였다.

더불어 TDFP 50 mcg/h 용량 이상에서만 병용투여 morphine 소요량 감소 효과가 나타나고, 진통효과가 증진된다는 보고⁵⁾와 Nimmo등¹²⁾이 자궁 절제술후 통증조절시 86 mcg/h의 fentanyl 정주가 적절하다고 한 점, Holly등⁷⁾이 100 mcg/h fentanyl이 최대 안전용량(maximum safe dose)으로 125 mcg/h에서는 호홉저하 증상이 증대된다고 한 점을 고려하여 TDFP 50 mcg/h와 75 mcg/h만을 투여 하였는데, 두 용량 모두 호홉저하 없이 우수한 진통효과를 보였으나, 부작용으로 오심, 구토의 빈도가 상당히 높았다.

Varel등⁴⁾의 연구에서 TDFP 100 mcg/h의 실제 흡수율은 91.7 ± 25.7 mcg/h이고, 부착후 12~14시간 동안 혈중 농도가 서서히 증대되어 탈착시까지 혈중

농도가 1.8 ± 0.8 ng/ml로 일정하게 유지되었는데 이는 술후 진통에 적절하고 부작용을 최소화 하는데 적절한 농도였다. 그러나 탈착후 말기소실반감기가 17.0 ± 2.3 시간으로 정맥투여시의 6.1 ± 2.0 시간보다 길었고, 이는 부착부위 피부에 남아 있는 약제의 축적물(depot)로부터 서서히 계속적인 약물 흡수가 일어나기 때문인데, 복부 수술후 3~4일간 통증이 계속되는 점을 감안할때 부착 48시간 후에 제거하면 술후 60~72시간 동안 진통효과를 볼 수 있는 잇점이 있을것으로 사료된다.

복부 수술후 통증치료를 위하여 첫 6시간동안은 83.9 ± 30.1 mcg/h, 다음 6시간에는 37.3 mcg/h에서 63 mcg/h정도의 fentanyl 투여가 필요한데⁵⁾ TDFP 100 mcg/h 부착후 10~20시간이 지나기 전에는 이 농도에 도달하지 못하므로 마취유도시와 환자 각성시의 fentanyl 정맥 보조 투여가 불가피 할것으로 사료된다. 본 연구에서는 마취유도시 200 mcg, 각성시 100 mcg을 보조 투여하여, 심각한 부작용 없이 좋은 진통효과와 환자의 만족감을 얻었다. fentanyl은 1~3 ng/ml의 혈중 농도에서 호홉기능의 저하없이 진통효과가 우수한데²⁾, 정맥투여만으로 이 농도에 도달하기 위하여는 100 mcg의 일시 투여와 지속적인 100 mcg/h 투여가 필요하므로¹³⁾ 상당히 많은 fentanyl 정맥투여 용량이 요구된다. 그러나 TDFP의 경우 최고 혈중 농도는 25 mcg/h가 $0.3 \sim 1.2$ ng/ml, 50 mcg/h가 $0.6 \sim 1.8$ ng/ml정도이므로, 효과적으로 혈중 fentanyl 농도를 유지 할 수 있다.

Ketorolac은 opioid계 약물과 병용투여시 진통효과 증대로 opioid계 사용량을 줄임으로서 부작용을 줄일 수 있고¹⁴⁾, 심폐 기능 저하, 오심, 구토등을 일으키지 않으며¹⁵⁾, 술후 통증치료시 fentanyl과도 대치시킬 수 있는 우수한 진통제이나¹⁶⁾, 술후 출혈 증대를 일으킨다는 보고가 있는데¹⁷⁾, 본 연구에서 각 군 모두 각 24시간 동안 투여량이 하루 최대 허용용량인 150 mg을 넘지 않았으며, 출혈 증대등의 부작용도 나타나지 않았다.

본 연구의 결과 TDFP 75 mcg/h와 ketorolac 정주의 병용시 오심, 구토등의 부작용 발생 비율이 높고, ketorolac 단독 투여시는 합병증 발생은 가장 적으나 진통효과와 환자의 만족도가 떨어지는 점을 감안 할때, 복식 전자궁 절제술 환자의 술후 통증치

료로 TDFP의 사용시에는 50 mcg/h 용량을 사용하고 ketorolac 정주를 병용하는 것이 적절하다고 사료된다. 또한 48시간동안 ketorolac이 112.8 ± 5.6 mg(mean $\pm$ SEM)정도 소요된다는 점을 감안하여 6 ampule 정도의 ketorolac을 생리 식염수에 혼합하여 술후 2일간 PCA pump를 이용하여 투여하고, 수술 2시간전에 TDFP를 부착하고 마취유도시와 회복시에 fentanyl정주를 병용하여 TDFP의 느린 작용 발현을 보완하며, TDFP 탈착후 24시간동안은 환자 감시를 계속 유지시키는 것이 합병증 발생을 줄이고 안전하게 TDFP를 사용할 수 있는 방법으로 제안된다. 그러나 본 연구에서 술후 48시간 동안 TDFP 사용시 ketorolac을 이용한 PCA button을 시간당 2번내외, ketorolac만을 단독 투여시는 3번 내외를 눌렀으므로 실제 투여량에서는 큰 차이가 있다고 볼 수 없으며, TDFP의 경우 작용시간이 느리기 때문에 수술전과 후에도 fentanyl 정맥투여를 병행해야 하고, 여기에 PCA까지 보완해야 하므로 자궁 절제술 환자의 술후 통증치료에 가장 효과적인 방법이라고 할 수는 없다. 그리고 ketorolac의 증량이나 fentanyl이나 morphine을 PCA에 혼합시켜 투여하는 방법도 PCA만으로 좋은 진통효과를 얻을 수 있는 편리한 방법으로 사료된다. 또한 최근 술후 급성 통증에 사용할 수 있도록 고안된 TDFP-40, 60이 morphine 소모량 감소와 통증 조절에는 효과적이나 호흡저하 빈도가 증가되어 사용에 안전성이 결여되어 있다는 보고¹⁷⁾와 본 연구에 사용된 TDFP-10, 20도 환자의 사망을 포함한 심각한 합병증이 대두되어 술후 통증치료제로서 부적합하다는 판정을 받은 바 있는 만큼, 이의 사용에는 대상환자의 엄격한 제한과 합병증에 대한 세심한 환자 관리등이 뒤따라야 하겠다.

본 연구에서 실시하지 못한 시간별 혈중 fentanyl 농도 측정과 지속적 fentanyl정맥 투여군의 도입이 이루어진 새로운 연구가 조속히 실시되어, 본 연구의 미비점을 보완 할 수 있게 되기를 기대 하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Sebel PS, Barrett CW, Kirk CJC, Heykants J: Transdermal absorption of fentanyl and sufentanyl in man.

- Eur J Clin Pharmacol 1987; 32: 529-31.
2. Duthie DJR, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS: Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. Br J Anaesth 1988; 60: 614-8.
3. Rosbotham DJ, Wyld R, Peacock JE, Duthie DJR, Nimmo WS: Transdermal fentanyl for the relief of pain after upper abdominal surgery. Br J Anaesth 1989; 63: 56-9.
4. Varel JR, Shafer SL, Hwang S, Coen PA, Stanski DR: Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. Anesthesiology 1989; 70: 928-34.
5. Sevarino FB, Naulty JS, Sinatra R, Chin ML, Paige D, Conry K, et al: Transdermal fentanyl for postoperative pain management in patients recovering from abdominal gynecologic surgery. Anesthesiology 1992; 77: 463-6.
6. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cherry DA, Gaukroger P, Cousins MJ: The transdermal administration of fentanyl in treatment of postoperative pain: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. Pain 1989; 37: 193-202.
7. Holley FD, Steenis CV: Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant rate i.v. and transdermal delivery. Br J Anaesth 1988; 60: 608-13.
8. 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.
9. Cousins MJ: Management of postoperative pain: In: International Anesthesia Research Society (IARS) Review Course Lectures. Cleveland Ohio: International Anesthesia Research Society(IARS) 1986; 32-9.
10. 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.
11. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cherry PA, Szekely SM, Mather LE, et al: The efficacy of transdermal fentanyl in treatment of postoperative pain: a double-blind comparison of fentanyl and placebo systems. Pain 1990; 40: 21-8.
12. Nimmo WS, Todd JG: Fentanyl by constant rate i.v. infusion for postoperative analgesia. Br J Anaesth 1985; 250-4.
13. Duthie DJR, McLaren AD, Nimmo WS: Pharmacokinetics and fentanyl during constant rate i.v. infusion for the relief of pain after surgery. Br J

Anaesth 1986; 58: 950-6.

14. 이광수, 이강창, 송윤강, 김태요, 윤재승: Morphine과 morphine-ketorolac tromethmine의 지속적 정주에 의한 술후 통증치료 효과 비교. 대한통증학회지 1995; 8: 37-42.
 15. 윤명하, 유경연, 정성수, 정창영, 임용모, 박찬진등: Ketorolac 정주 요량에 따른 술후 제통효과 비교. 대한통증학회지 1995; 8: 43-50.
 16. 이재상, 정영표, 이강창, 김태요: 제왕절개술환자에서 fentanyl-ketorolac-droperidol과 nalbuphine-ketorolac-droperidol의 술후 진통효과 비교. 대한통증학회지 1995; 8: 251-6.
 17. Gunter JB, Varughese AM, Harrington JF, Wittkugel EP, Patankar SS, Matar MM: Recovery and complications after tonsillectomy in children: a comparison of ketorolac and morphine. Anaesth Analg 1995; 81: 1136-41.
 18. Miguel R, Kreitzer JM, Reinhart D, Sebel PS, Bowie J, Freedman G, et al: Postoperative pain control with new transdermal fentanyl delivery system. Anesthesiology 1995; 83: 470-7.
-