척수강내 Morphine의 진통효과와 부작용에 대한 Ondansetron의 영향

울산대학교 의과대학 마취과학교실

심 지 연 · 이 소 영 · 최 인 철

- Abstract -

The Effects of Ondansetron on the Analgesic and Side Effects of Intrathecal Morphine

Ji Yeon Sim, M.D., So Young Lee, M.D. and In Cheol Choi, M.D.

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

Background: Intrathecal morphine provides good pain relief after anorectal surgery, but often associated with unpleasant side effects. Ondansetron, a selective 5-hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) receptor antagonist, have been introduced for the prevention and treatment of emesis after chemotherapy in cancer patients and after general anesthesia.

Methods: Thus we studied the effect of ondansetron on the postoperative analgesic and side effects of spinal morphine in 60 patients. The patients were given subarachnoid injection of 0.5% tetracaine 5 mg mixed with morphine 0.3 mg and positioned to jack-knife after fixation of anesthetic level. Either simple 5% dextrose solution 1000 ml or dextrose solution 1000 ml mixed with ondansetron 8 mg was injected intravenously in a rate of 100 ml/hr. The visual analog scale (VAS) of pain and incidence and severity of postoperative nausea, vomiting, pruritus and urinary retention were evaluated at 12 hour, 24 hour and 48 hour after injection of spinal morphine.

Results: The number of patients who became nauseated or vomited did not differ significantly between groups. Also, the VAS and the incidence and severity of other side effects such as pruritus and urinary retention did not differ significantly between groups.

Conclusion: Ondansetron administered intravenously, did not prevent side effects of intrathecal morphine. (Korean J Anesthesiol 1997; 32: 996~1002)

Key Words: Analgesics: spinal; morphine. Antagonist: serotonin; ondansetron.

서 론

척수강내 morphine은 소량으로도 뇌기능 저하없이 강력한 진통작용을 긴 시간동안 지속시킨다. 또 다른 국소마취제와 같이 척수강내로 주입하여도 그

작용을 방해하지 않는다¹⁾. Morphine은 척수의 substantia gelatinosa에 있는 아편양 수용체에 작용하여 진통효과를 나타낸다고 알려져 있다²⁾. 그러나, 척수강내 morphine은 지연성 호흡 억제, 뇨저류, 소양증, 오심, 구토 등의 심각한 합병증을 가져올 수 있으며 이러한 합병증의 예방 및 치료가 척수강내 morphine의 임상적용에 관건이 되고 있다. 이해성등³⁾의 연구에서 propofol이 척수강내 morphine의 부작용을 예방

할 수 있는가가 논의된 바 있다.

Ondansetron은 tropisetron과 함께 선택적 5-hydroxy-triptamine₃(5-HT₃) 수용체 길항제로 최근 임상에서 항암 화학요법 및 방사선요법시 유발되는 오심, 구토를 감소시키는데 효과가 인정되어 사용되고 있다⁴⁾. 또한 전신마취후 발생하는 오심 및 구토의 예방, 치료에도 효과가 있다고 보고된 바 있다. Ondansetron은 선택적으로 5-HT₃ 수용체를 차단하므로 dopamine 수용체를 차단했을 때 생기는 추체외로 증후군 등 다른 약제들과 같은 부작용은 보이지 않는 장점이 있다⁵⁾. 마찬가지로 5-HT₁, 5-HT₂, α 1, β 1, muscarinic, nicotinic, GABA 수용체에도 효과를 나타내지 않는다. 또한 ondansetron은 척수에 작용하여 통증지각을 방해하는 serotonin을 차단하여 진통효과를 길항시키는 반면, 말초에서는 serotonin수용체에 의해 유발되는 화학적, 염증성 통증을 감소시키는 작용을 한다고도 알려져 있다⁶⁾.

그러나, 이러한 ondansetron이 morphine과 같은 척수강내 아편양제제에 대해 어떤 영향을 미치는지는 아직 보고된 바 없다. 척수와 뇌의 화학수용체 방아쇠 영역(chemoreceptor trigger zone, CTZ)과 같은 area postrema와 nucleus tractus solitarius에 고농도의 5-HT₃ 수용체가 존재하므로⁷⁾ 이곳에 ondansetron을 주입한다면 강력한 항오심효과를 나타내리라고 기대할 수 있겠다. 그러나, 항암 화학요법시 상용되는 ondansetron의 용량으로 척수강내 morphine에 의한 오심, 구토에 효과가 있는지, morphine의 다른 부작용에는 어떤 효과가 있는지는 의문이다.

이에 본 연구에서는 항문 수술을 받는 환자를 대상으로 tetracaine에 morphine을 혼합하여 척추마취를 한후, ondansetron을 정맥내 지속 주입하고 척추마취에 미치는 영향 및 그 부작용에 대한 예방 및 치료 효과에 대해 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

항문 수술을 받는 미국 마취과 학회(ASA) 신체분류 I 또는 II에 해당하는 환자 60명을 대상으로 하였다. 임의로 선택하여 30명은 대조군, 30명은 ondansetron군으로 하였다(Table 1).

모든 환자에서 수술전 투약은 하지 않았다. 수술실에 도착하여 심전도, 혈압계를 부착하고 활력징후

Table 1. Demographic Data

	Control (n=30)	Ondansetron (n=30)
Age	43.8±12.5	44.3±12.1
Wt (kg)	62.3±9.7	62.1±11.5
Ht (cm)	164.3±6.8	162.4±6.8
Op. time (min)	21.3±11.9	21.8±11.3
Sex M	17	16
F	13	14

Values are mean ± SD. No significant difference between groups.

를 확인한 다음 좌 또는 우측와위 상태에서 25G 척추천자 바늘로 L4-5 척추간을 정중접근법으로 천자하였다. 뇌척수액이 자유롭게 점적되는 것을 확인한 후 1% tetracaine 5 mg에 10% 포도당 용액 0.5 ml와 morphine 0.3 mg을 혼합하여 척수강내로 주입하였다. Pinprick test로 마취높이를 확인한 후 jack-knife 위에서 수술을 시행하였다. 이후 정맥내로 5% 포도당 용액 1000 ml를 투여하거나(대조군), 또는 5% 포도당 용액 1000 ml에 ondansetron 8mg을 혼합한 용액을 100 ml/hr의 속도로 투여하였다(ondansetron군). 수술후 회복실에서 비침습적 혈압 측정, 심전도, 말초동맥 산소 포화도를 감시하며 지속적으로 관찰하였다. 환자 면담은 실험내용을 모르는 다른 마취과 의사에 의해 병실에서 술후 12시간, 24시간, 48시간에 시행되었고 진통효과와 오심, 구토, 소양증, 뇨저류 그리고 두통, 현기증, 진정효과 등의 부작용이 평가되었다.

통증의 정도 평가는 0에서 10까지의 눈금이 그려져 있는 visual analog scale(VAS)을 사용하여 시행하였다. 부작용의 정도 평가 기준은 다음과 같다.

grade 0 : 아무렇지도 않다.

1 : 약간 증상이 있다.

2 : 증상은 있지만 견딜 수 있다.

3 : 증상이 매우 심해서 치료가 요구된다.

구토의 경우 내용물이 있는 경우로 오심과 구별하였고 여러번 계속되어 metoclopramide나 droperidol의 진토제를 복용한 경우를 grade 3으로 하였다. 뇨저류의 경우 배뇨술을 시행한 경우를 grade 3으로 하였다. 항문 주위에 감각이 돌아오고 힘을 줄수 있는

시간과 처음으로 통증을 느낀 시간을 기억하도록 교육하여 각각 마취시간 및 통증발현시간으로 하였다.

통계분석은 환자의 체중, 신장, 수술시간, VAS 등의 각 군간 비교는 t-test를 시행하였고 각 부작용의 발생빈도 및 그 중증도 분석은 각 군 및 시간에 따라 Redit 분석법(MH chi-square)을 이용하였으며 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1) Visual analog scale(VAS)

양 군의 시간대에 따른 VAS는 Fig. 1과 같다. 양 군 모두에서 VAS는 3이하였고 술후 12시간에 대조군에서는 1.3, ondansetron군에서는 2.3으로 통계적 유의성은 없었다. 24시간후와 48시간후도 역시 양 군간의 차이는 없었다. 양 군 모두 시간이 지남에 따라 VAS의 유의한 변화는 없었다.

2) 오심 및 구토

오심의 발생율은 술후 12시간에 대조군에서는 47%, ondansetron군에서는 50%로 양 군간에 유의한 차이가 없었고 24시간, 48시간후에도 양 군간에 발생율의 유의한 차이는 없었다. 양 군 모두에서 시간이 지남에 따라 오심의 발생율이 의미있게 감소하였고, 중증도 역시 감소하였으며 양 군간의 유의한 차이는 없었다.

구토의 발생율은 오심에 비해 전반적으로 낮아,

수술후 12시간에 대조군 33%, ondansetron군 23%에서 구토가 발생하였고 양 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 24시간, 48시간후에도 양 군간에 유의한 차이는 없었다. 시간이 지남에 따라 양 군 모두에서 구토의 발생율이 감소하였고 중증도 역시 감소하였다(Table 2).

3) 소양증 및 뇨저류

소양증은 수술 12시간후에 대조군에서 16명(53%), ondansetron군에서 23명(77%)이 발생하였고, 각 시간별로 양 군간의 발생율은 차이가 없었다. 시간이 지남에 따라 소양증의 발생율은 감소하였고, 양 군간의 차이는 없었다.

뇨저류의 발생율은 수술 12시간후 대조군과 on-

Fig. 1. There are no significant differences of VAS pain scores between control and ondansetron group at post-operative 12hr, 24hr and 48hr. Values are mean $\pm$ SD.

Table 2. Incidence and Severity of Nausea and Vomiting

		Control			Ondansetron		
		12hr	24hr	48hr	12hr	24hr	48hr
Nausea	grade 0	16	24	30	15	22	25
	1	6	4	0	3	2	3
	2	3	2	0	3	3	2
	3	6	0	0	9	3	0
	grade 0	20	28	30	23	25	29
Vomiting	1	2	1	0	0	1	0
	2	1	0	0	0	1	1
	3	7	1	0	7	3	0

Values are numbers of patients.

Table 3. Incidence & Severity of Pruritus and Urinary Retention

		Control			Ondansetron		
		12hr	24hr	48hr	12hr	24hr	48hr
Pruritus	grade 0	14	13	21	7	11	15
	1	7	8	4	9	13	15
	2	6	5	5	10	6	0
	3	3	4	0	4	0	0
Urinary retention	grade 0	10	19	27	10	21	28
	1	5	6	3	0	0	0
	2	4	5	0	4	1	0
	3	11	0	0	16	8	2

Values are numbers of patients.

dansetron군 모두 67%로 높았으며 양 군간의 차이는 없었다. 시간이 지남에 따라 중증도와 발생률 모두 감소하였다(Table 3).

4) 기타 부작용

기타 부작용으로는 두통, 현기증, 진정작용 등이 있었고, 48시간내에 발생한 환자수는 두통이 대조군과 ondansetron군에서 각각 4명, 6명, 현기증이 3명, 5명, 그리고 진정작용이 3명, 1명으로 10% 전후의 낮은 발생률을 보였으며 양 군간에 유의한 차이를 나타내지 않았다. 술후 진통제 사용 횟수도 대조군 2명, ondansetron군 1명으로 적었고 양 군간에 차이가 없었다.

고 찰

본 연구는 정맥 투여된 ondansetron이 척수강내 morphine 사용에 따른 오심, 구토, 소양증 등의 부작용과 진통효과에 미치는 영향을 알아보려고 한 것이다. Ondansetron 8 mg은 항암 화학요법후 또는 전신마취후 유발되는 오심, 구토의 예방 및 치료에 현재 임상에서 사용되고 있는 용량에 근거하였다^{5,7)}. Ondansetron은 척수강내 morphine 투여후 30분 이내에 투여하기 시작하였으므로 morphine이 구토와 호흡중추에 도달하는데 최소한 60분이 걸리는 것을 생각한다면 예방적으로 투여된 것으로 볼수 있다.

오심의 발생률은 양 군에서 46%, 53%로 구토의 발생률보다 높았다. Morphine이 오심을 일으키는 중

요한 기전은 area postrema에 있는 화학수용체 방아쇠영역의 dopamine 수용체에 대한 직접적인 작용과 위장운동의 감소, 위경련, 소장 윗부분의 비추진성 수축운동에 의한 전신작용 그리고 vestibular component가 있다⁶⁾. 사용된 척수강내 morphine이 0.3 mg으로 소량인 것을 생각하면 morphine의 혈중농도는 너무 작아서 전신효과를 일으킬 수 없을 것으로 생각되고 환자들이 24시간 계속 침대에 누운 상태로 있으므로 vestibular component가 어떤 중요한 역할을 할 것 같지는 않다. 그러므로 morphine이 척수강에서 제4뇌실의 ependymal floor를 통해서 직접 확산하여 area postrema에 도달하고 화학 수용체 방아쇠영역으로 천천히 이동하여 이 부위에 풍부한 dopamine 수용체를 자극함으로써 오심을 유발한다고 볼 수 있다.

대부분의 진토제는 중추신경계의 피질하구조에 있는 dopamine(D2), histamine (H1), cholinergic, muscarinic, serotonin 수용체에 길항함으로써 진토효과를 나타낸다. 이러한 진토제로는 phenothiazine계, butyrophenone계, scopolamine, diphenylhydramine, amitriptyline, metoclopramide 등이 있다. Serotonin은 화학요법으로 유발되는 오심, 구토의 매개체로서 그 수용체는 교감, 부교감 신경섬유, 지각신경, 장신경계 등에 위치한다. 전체 serotonin의 80%는 위장관내 점막층의 enterochromaffin cell의 손상으로 유리되는데, 이때 구심성 신경섬유가 자극되어 medulla oblongata를 거쳐 구토 중추에 도달하여 오심, 구토를 일으키게 된다. 이러한 serotonin3 수용체 길항제인 ondansetron은 위장관내 serotonin3 수용체에 길항하여 오심을 유발하는 것을 억제한다.

setron은 경구 또는 정맥내로 사용하는데 4 mg 또는 8 mg을 일회 용량으로 한다. 약리학적 특성을 살펴 보면 혈장단백과 75% 정도 결합하고 160L 정도의 큰 분포용적(Vd)을 가지며 혈장 반감기는 3시간이고 간에서 hydroxylation과 glucuronide 또는 sulfate conjugation을 통해 대사된다⁷⁾.

최근 ondansetron은 그 사용에 관한 연구가 다수 보고되고 있다. 항암 화학요법에 의한 오심·구토의 치료제로서의 ondansetron은 그 비용-효과(cost-effectiveness) 면에서 이미 metoclopramide보다 우수하다고 보고된바 있다⁸⁾. 전신마취후의 사용에서도 ondansetron이 소아 구강수술에 사용된 경우 droperidol과 비교하여 입원기간을 단축시킨다는 보고가 있다⁹⁾. 또 dexamethasone과 병용하였을 때 ondansetron 단독이나, 다른 약제를 사용했을 때보다 오심·구토 예방에 효과적이라는 보고도 있다¹⁰⁾.

Ondansetron이 placebo나 다른 진토제에 비해 효과적이라는 보고는 상당히 많다¹¹⁻¹⁴⁾. Malins등¹¹⁾은 부인과 복강수술의 경우 마취전투약으로 ondansetron 4 mg을 구강으로 투여했을 때가 metoclopramide 10 mg이나 placebo를 투여했을때보다 오심·구토의 발생율이 훨씬 감소(26% vs 42%)하였다고 보고하였고, Raphael등은¹²⁾ 역시 ondansetron 사용시 metoclopramide를 사용할 때보다 오심·구토의 발생율이 크게 감소(18% vs 53%)하였다고 보고하여 예방적 효과의 우수성을 강조하였다. Gan과 Collis등¹³⁾은 ondansetron 사용군에서 17%, droperidol 사용군에서 18%, saline 사용군에서 45%로 ondansetron과 droperidol군이 별 차이가 없다고 보고하였고, Grond등¹⁴⁾은 오심의 예방효과는 droperidol 2.5 mg이 ondansetron 8 mg보다 더 우수하나, 기면, 불안, 현기증 등의 부작용이 ondansetron군보다 더 많이 발생한다고 보고하여 ondansetron이 다른 약제에 비해 부작용이 적음을 시사하였다.

특히 ondansetron은 구토가 흔히 발생할 수 있는 외래수술과 소아의 악안면 또는 구강수술의 경우 그 효과가 우수하다고 보고된 연구들이 다수 있다¹⁵⁻²¹⁾. Scuderi등¹⁵⁾을 비롯한 여러 연구에서, 부인과 외래수술의 경우 ondansetron 8mg이 안전하면서도 효과적인 항오심제로서의 용량이라고 말하고 있다¹⁶⁻¹⁷⁾. Rose등¹⁸⁾과 Litman등¹⁹⁾, 그리고 Furst등²⁰⁾은 소아 편도선 절제술의 경우 ondansetron 0.15 mg/kg의 용량

에서 droperidol이나 다른 약제보다 진토효과가 우수하고 부작용도 적다고 보고하고 있다. 반면 Watcha등²¹⁾은 소아에서 정맥내 ondansetron 50 µg/kg의 용량에서 그 진토효과가 100 µg/kg과 비교하여 나쁘지 않다고 보고하였다.

이상에서와 같이 항오심, 진토효과를 가지는 ondansetron이, 본 연구에서는 척수강내 morphine으로 인한 오심, 구토 및 다른 부작용의 발생을 줄이지는 못하였다. 이는 척수강내 morphine이 구토중추인 화학수용체 방아쇠 영역의 dopamine 수용체에 작용하여 오심 및 구토를 나타내는 반면, ondansetron은 말초의 5-HT₃ 수용체를 차단하여 항오심 효과를 가져오므로 그 기전을 생각한다면 당연한 결과라고 볼 수 있겠다.

Ondansetron의 척수강내 opioid와 관련한 진통효과에 관한 연구는 그리 많지 않다. Glaum등²²⁾은 쥐를 사용한 연구에서 ondansetron이 척수강내 주입된 serotonin의 항진통작용을 길항시킨다는 결과를 얻어, 5-HT₃ 수용체가 척수의 침해감각(nociception) 반응에 중요한 역할을 수행함을 시사하였다. 또, Yaksh²³⁾는 일찌기 척수강내 opioid는 periaqueductal gray matter에 주입시 척수 매개 반응을 차단하는데, 이는 중추신경계내 opioid는 아마도 spinopetal inhibitory pathway를 활성화시켜 serotonin과 noradrenaline을 방출하여 antinociception을 나타내고, 또 이것은 척수감각과정을 modify하는 descending system과 유해자극에 대한 동물의 척수정보와 상관없는 행동반응을 변화시키는 척수상위기전에 의해 매개된다고 발표하였다. 최근에 Sell등²⁴⁾은 5-HT₃ 수용체 길항제가 nucleus accumbens에 존재하는 여러 수용체에 작용하여 opioid의 reinforcing potential을 줄일수 있다는 가정하에 opiate addict의 치료로서 ondansetron 4mg을 구강내 투여했으나, opiate addict의 craving을 감소시키지는 못했다고 발표하였다. 이는 아직 밝혀지지 않았지만 5-HT₃ 길항제인 ondansetron이 중추신경계에 작용하여 진통작용 및 opioid 관련작용을 modulation 할 수 있는 약제로서의 가능성을 제공해주고 있다.

Ondansetron은 중추신경계에서 진정 작용에도 관여하는 것으로 알려져 있는데, Cheng등²⁵⁾은 쥐의 뇌의 전두엽에서 실험한 결과 항불안 효과를 가진 ondansetron과 yohimbini serotonin의 분비유도를 억제

하는 것을 보고하였다. 이처럼 ondansetron은 그 중추성 작용이 복잡하고 아직 명확하게 밝혀지지 않아 척수강내 morphine에 대한 효과를 단정하기란 어려우리라 사료된다.

이상에서와 같이 본 연구에서 척수강내 morphine 투여에 대한 ondansetron의 효과를 살펴본 결과, morphine의 진통작용을 가역시킨다는 증거는 없었고, morphine의 부작용인 오심, 구토의 발생율이 감소하지는 않는 것으로 보아, 이는 5-HT₃ 수용체 길항제인 ondansetron의 상용량은 아마도 주로 복부 장기의 구심성 신경에 존재하는 말초 5-HT₃ 수용체에 작용하여 항오심효과를 나타내므로, 뇌의 화학수용체 방아쇠 영역에 존재하는 dopamine 수용체에 작용하는 척수강내 morphine의 부작용을 감소시키지는 못하는 것으로 사료된다. 향후 중추신경계내 opioid와 5-HT₃ 수용체 길항제인 ondansetron간의 연구를 더욱 활발히 진행하여, 통증 감지 및 진통작용에 관한 기전을 밝히고 그 임상적 유용성에 관해 논의하여야 할 것이라고 본다.

참 고 문 헌

- Gjessing J, Tomlin PJ: Postoperative pain control with intrathecal morphine. *Anaesthesia* 1981; 36: 268-76.
- Kalso E: Effects of intrathecal morphine, injected with bupivacaine, on pain after orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 1983; 55: 415-21.
- 이해성, 최인철, 임정길, 이동명: 척수강내로 투여한 morphine의 부작용에 대한 propofol의 예방효과. *대한마취과학회지* 1995; 29: 701-8.
- Markham A, Sorkin EM: Ondansetron, an update of its therapeutic use in chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 1993; 45(6): 931-52.
- Hart LL, Schroeder DJ, Miyagi SL: Ondansetron for postoperative nausea and vomiting. *Annals Pharmacother* 1993; Feb.(27): 188-9.
- Pitkäänen MT, Niemi L, Tuominen MK, Rosenbery PH: Effect of tropisetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, on analgesia and nausea after intrathecal morphine. *Br J Anaesth* 1993; 71: 681-4.
- Russell D, Kenny GNC: 5-HT₃ antagonists in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69(Suppl. 1): 63S-8S.
- Cox F, Hirsch J: Ondansetron, a cost-effective advance in anti-emetic therapy. *Oncology* 1993; 50: 186-90.
- Davis PJ, McGowan FX, Landsman I, Maloney K, Hoffmann P: Effect of antiemetic therapy on recovery and hospital discharge time. *Anesthesiology* 1995; 83: 956-60.
- McKenzie R, Tantisira B, Karambelkar DJ, Riley TJ, Abdelhady H: Comparison of ondansetron with ondansetron plus dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 79: 961-4.
- Malins AF, Field JM, Nesling PM, Cooper GM: Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy, comparison of premedication with oral ondansetron, metoclopramide and placebo. *Br J Anaesth* 1994; 72: 231-3.
- Raphael JH, Norton AC: Antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron in laparoscopic surgery, randomized, double-blind comparison with metoclopramide. *Br J Anaesth* 1993; 71: 845-8.
- Gan TJ, Collis R, Hetreed M: Double-blind comparison of ondansetron, droperidol and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1994; 72: 544-7.
- Grond S, Lynch J, Diefenbach C, Altröck K, Lehmann KA: Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of nausea and vomiting after inpatient minor gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1995; 81: 603-7.
- Scuderi P, Wetchler B, Sung YF, Mingu SM, Dupen S, Claybon L, et al: Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology* 1993; 78: 15-20.
- McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gratz I, et al: Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993; 78: 21-8.
- Khalil SN, Kataria B, Pearson K, Conahan T, Kallar S, Zahl K, et al: Ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in women outpatients. *Anesth Analg* 1994; 79: 845-51.
- Rose JB, Brenn BR, Corrdry DH, Thomas PC: Preoperative oral ondansetron for pediatric tonsillectomy. *Anesth Analg* 1996; 82: 558-62.
- Litman RS, Wu CL, Catanzaro FA: Ondansetron decreases emesis after tonsillectomy in children. *Anesth Analg* 1994; 78: 478-81.
- Furst SR, Rodarte A: Prophylactic antiemetic treat-

- ment with ondansetron in children undergoing tonsillectomy. *Anesthesiology* 1994; 81: 799-803.
21. Watcha MF, Bras PJ, Cieslak GD, Pennant JH: The dose-response relationship of ondansetron in preventing postoperative emesis in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1995; 82: 47-52.
22. Glaum SR, Proudfit HK, Anderson EG: Reversal of the antinociceptive effects of intrathecally administered serotonin in the rat by a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Neuroscience Letters* 1988; 95: 313-7.
23. Yaksh TL: Direct evidence that spinal serotonin and noradrenaline terminals mediate the spinal antinociceptive effects of morphine in the periaqueductal gray. *Br. Research* 1979; 160: 180-5.
24. Sell LA, Cowen PJ, Robson PJ: Ondansetron and opiate craving, a novel pharmacological approach to addiction. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 511-4.
25. Cheng CHK, Costall B, Ge J, Naylor RJ: The profiles of interaction of yohimbine with anxiolytic and putative anxiolytic agents to modify 5-HT release in the frontal cortex of freely-moving rats. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 1079-84.
-