수술 후 진통을 위한 경막외 Tramadol과 Clonidine의 병용투여 효과

조선대학교 의과대학 마취과학교실

정 용 훈 · 임 경 준

= Abstract =

The Combined Effect of Epidural Tramadol and Clonidine for Postoperative Analgesia

Yong Hun Chung, M.D., and Kyung Joon Lim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Background: The efficacy of epidurally administered tramadol hydrochloride, a weak centrally acting analgesic, was studied for the relief of postoperative pain. Clonidine, an α_2 adrenergic agonist, has nonopioid antinociceptive properties which might be an alternative for postoperative analgesia free of undesirable effects from opioids. The aim of this study was to evaluate the postoperative analgesic effects of an epidural administration with a combination of tramadol and clonidine.

Methods: Sixty patients undergoing lower abdominal surgery were randomly allocated to three treatment groups to be given the following agents by the epidural route: group 1, 10 ml of bupivacaine 0.125%; group 2, 10 ml of bupivacaine 0.125% with tramadol 50 mg; group 3, 10 ml bupivacaine 0.125% with tramadol 50 mg and clonidine 100 μ g. In the recovery room, postoperative analgesia was assessed by the visual analogue scale (VAS) at 30 min, 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hour. Vital signs, sedation score and side effects were also checked.

Results: VAS scores were significantly lower in group 3 than group 1. In addition, VAS scores were significantly lower in group 3 than group 2 at 4 and 5 hours. Blood pressure, heart rate and sedation scores were not significantly different among the three groups.

Conclusions: The combination of epidural 0.125 % bupivacaine, tramadol 50 mg and clonidine 100 μ g produces more profound and longer postoperative analgesic effects than 0.125% bupivacaine and tramadol 50 mg or only 0.125% bupivacaine for the lower abdominal surgery. (**Korean J Anesthesiol 2001; 40: 503 ~ 508**)

Key Words: Analgesia: epidural; postoperative. Pharmacology: clonidine; tramadol.

논문접수일 : 2001년 3월 23일

책임저자 : 임경준, 광주광역시 동구 서석동 588번지, 조선대학교 의과대학 마취과학교실, 우편번호: 501-717

Tel: 062-220-3223, 3555, 3227, Fax: 062-223-2333, E-mail: kjlim@mail.chosun.ac.kr

석사학위 논문임.

본 연구는 1999년도 조선대학교 학술 연구비의 지원으로 이루어졌음.

서 론

수술과 같은 급성손상은 통증뿐만 아니라 지속적인 교감신경자극에 따른 카테콜아민 방출과 폐기능 저하로 인한 심폐이환율의 증가, 스트레스반응에 의한 응혈성 증가, 면역기능약화 및 불면증, 우울증 등 정신과적 문제들을 일으킨다. 술후 적절한 통증치료는 환자들을 극심한 통증에서 해방시켜 편안하게 해 줄 뿐만 아니라 이러한 바람직하지 않는 스트레스 반응들을 차단시켜 술후 이환율을 감소시키고 회복을 촉진한다.^{1,2)} 따라서, 술후 적절한 제통효과를 얻기 위해 많은 연구가 시도되고 있지만 부작용 없이 완전한 제통효과를 얻는 방법은 아직까지는 없다.

최근에는 수막강내, 경막외강내 마약제제의 투여가 널리 이용되고있다. 특히 모르핀의 경막외강내 주입은 척수의 아편양 수용체에 결합하여 효과적이고 오래 지속되는 진통작용을 제공한다.^{3,4)} 그러나, 경막외강 모르핀은 구역과 구토, 소양증, 요저류, 뒤늦게 발생하는 호흡억제를 동반한다.^{5,6)} 새로운 합성 마약 진통제인 tramadol은 정맥내 투여로 탁월한 진통효과가 있고, 마약제제를 사용할 때 전형적으로 발생하는 구역과 구토를 유발하지 않는다.⁷⁾ 임상적으로 경막외강내로 사용되는 tramadol은 특별한 부작용 없이 탁월한 진통효과를 가진다. α_2 아드레날린성 작용물질인 clonidine은 척수 혹은 경막외강내로 투여되었을 때 특별한 진통작용을 나타낸다.⁸⁾ Clonidine은 척수에서 α_2 아드레날린성 수용체의 접합전 후에서 통증 정보의 전달을 차단하여 substance P의 분비와 척수후각 신경세포의 발화를 순차적으로 억제한다.⁹⁾ 따라서 저자들은 각각 술후 진통작용의 특성을 갖는 두 약물을 경막외강내로 혼합 투여하였을 때 술후 제통의 증강효과가 있는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법

본 연구는 전신마취 하에 선택적인 하복부수술을 받는, 미국마취과학회 신체등급 분류에 의한 전신상태가 1, 2 군에 해당하고 경막외 마취 금기증이 없는 18-60세 환자 60명을 대상으로 하였으며 모든 환자에게 실험 목적과 방법에 대하여 충분한 설명을

Table 1. Demographic Data

	Age (yr)	Body weight (kg)	Height (cm)
Group 1	38 $\pm$ 9.8	64 $\pm$ 6.6	158.8 $\pm$ 7.5
Group 2	33 $\pm$ 9.2	63 $\pm$ 6.2	158.2 $\pm$ 5.0
Group 3	34 $\pm$ 9.3	63 $\pm$ 10.0	160.5 $\pm$ 5.8

Values are mean $\pm$ SD. There are no significant differences among the three groups. Group 1: 0.125% bupivacaine alone were received, Group 2: 0.125% bupivacaine with tramadol 50 mg were received, Group 3: 0.125% bupivacaine with tramadol 50 mg and clonidine 100 μ g were received.

하고 동의를 얻었다. 대상환자는 무작위로 20명씩 선정하여 술후 통증조절을 위한 약제로서 0.125% bupivacaine을 단독 투여한 군을 제1군, 0.125% bupivacaine에 tramadol 50 mg을 병용 투여한 군을 제2군, 0.125% bupivacaine에 tramadol 50 mg과 clonidine 100 μ g을 병용 투여한 군을 제3군으로 분류하였다. 대상환자의 연령, 체중, 그리고 키는 각 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

마취 전 투약은 midazolam 0.07 mg/kg을 수술 시간 전에 근육주사하였고, 환자가 수술실에 도착하면 좌 측와위에서 제 2-3, 또는 3-4 요추간을 2% lidocaine으로 피부 차단하고, 18 G Tuohy 침을 정중법으로 삽입후 저소실법으로 경막외강을 확인한 다음 경막외 카테터(Perfix[®] catheter, Malaysia)를 두부 방향으로 2-3 cm 전진시킨 후 피부에 고정하였다. 마취유도는 thiopental sodium 4-5 mg/kg을 정주 하여 안검반사의 소실을 확인한 후, succinylcholine 1-1.5 mg/kg을 정주하여 근이완이 적절히 이루어지면 경구 기관내 삽관을 시행하였다. Enflurane-N₂O(50%)-O₂로 마취를 유지하였고 수술 중 근이완제로는 vecuronium bromide를 사용하였다. 수술 종료시 근이완을 길항시키고 자발호흡이 충분히 돌아온 후 발판하였다. 회복실에서 환자의 의식이 충분히 각성되고 통증을 호소하기 시작할 때 각 군의 정해진 약물과 용량에 따라 약물을 투여하였다. 약물 투여 후 1시간동안 경피적 산소포화도를 지속적으로 측정하였고, 혈압과 맥박은 5분 간격으로 측정한 후 활력징후에 이상이 없는 것을 확인하고 병실로 옮겼다. 제통효과는 VAS를 이용하여 통증이 전혀 없는 경우를 0

점, 도저히 참을 수 없는 극심한 통증을 10점으로 하여 평가하였고, 진정작용은 완전히 깨어있는 상태를 0점, 졸린 상태를 1점, 질문에 의해 깨어나는 수면상태를 2점, 신체적 자극에 의해 깨어나는 수면상태를 3점, 신체적 자극에도 반응하지 못하는 수면상태를 4점으로 하여 평가하였다. 또한 저혈압은 경막 외차단전 혈압의 20% 이상 감소된 경우로 정의하였다. 약제 투여 후 6시간 동안 환자의 활력징후, 통증 점수, 진정점수, 경피적 산소포화도, 그리고 부작용

을 평가하였다.

모든 검사결과는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였고, parametric data는 repeated-measured ANOVA test를 하였으며 사후검증은 Bonferroni's test를 시행하였고, non-parametric data는 chi-square test를 시행하였다.

결 과

제통효과는 제1군에 비해 제2군과 제3군이 VAS가

Table 2. Changes in Visual Analogue Scale (VAS)

	At arrival	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr
Group 1	5.2 $\pm$ 1.6	2.8 $\pm$ 1.3	2.7 $\pm$ 2.0	4.3 $\pm$ 1.4	4.4 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 1.4	4.5 $\pm$ 1.5	4.3 $\pm$ 1.6
Group 2	5.0 $\pm$ 1.0	2.5 $\pm$ 1.2	1.5 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.7*	2.7 $\pm$ 1.7*	4.2 $\pm$ 1.4	4.3 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 1.5
Group 3	5.3 $\pm$ 0.8	1.7 $\pm$ 0.7 [†]	1.2 $\pm$ 0.5 [†]	1.1 $\pm$ 0.3 [†]	1.4 $\pm$ 0.5 [†]	2.1 $\pm$ 0.7 [†] *	2.5 $\pm$ 0.7 [†] *	3.4 $\pm$ 0.8

Values are mean $\pm$ SD. *P < 0.05 for comparisons between group 1 and group 2, [†] P < 0.05 for comparisons between group 1 and group 3, [‡] P < 0.05 for comparisons between group 2 and group 3.

Table 3. Changes of Sedation Score

	At arrival	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr
Group 1	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0
Group 2	1.0 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0
Group 3	1.0 $\pm$ 0.5	1.0 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0

Values are mean $\pm$ SD.

Table 4. Changes in the Blood Pressure and Heart Rate

		At arrival	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr
Group 1	SBP	125 $\pm$ 13.8	120 $\pm$ 13.0	124 $\pm$ 13.7	126 $\pm$ 8.4	154 $\pm$ 9.3	126 $\pm$ 8.8	123 $\pm$ 9.0	125 $\pm$ 9.5
	DBP	79 $\pm$ 10.8	79 $\pm$ 9.5	78 $\pm$ 9.5	79 $\pm$ 6.4	79 $\pm$ 7.5	78 $\pm$ 9.5	79 $\pm$ 7.7	78 $\pm$ 4.5
	HR	79 $\pm$ 11.9	75 $\pm$ 11.4	76 $\pm$ 11.2	77 $\pm$ 6.1	78 $\pm$ 4.5	77 $\pm$ 4.5	78 $\pm$ 5.5	77 $\pm$ 4.7
Group 2	SBP	128 $\pm$ 14.9	126 $\pm$ 13.7	120 $\pm$ 12.9	124 $\pm$ 10.8	123 $\pm$ 8.5	123 $\pm$ 8.0	124 $\pm$ 5.7	125 $\pm$ 9.3
	DBP	78 $\pm$ 8.8	75 $\pm$ 9.2	75 $\pm$ 11.4	75 $\pm$ 7.8	75 $\pm$ 6.6	76 $\pm$ 7.5	75 $\pm$ 10.2	75 $\pm$ 6.5
	HR	79 $\pm$ 10	75 $\pm$ 8.4	74 $\pm$ 8.3	76 $\pm$ 6.3	78 $\pm$ 5.9	77 $\pm$ 4.5	78 $\pm$ 5.5	78 $\pm$ 4.7
Group 3	SBP	127 $\pm$ 11.3	124 $\pm$ 9.0	125 $\pm$ 13.1	123 $\pm$ 8.7	124 $\pm$ 10.1	124 $\pm$ 5.9	126 $\pm$ 6.5	124 $\pm$ 8.5
	DBP	79 $\pm$ 9.9	75 $\pm$ 9.0	74 $\pm$ 10.8	76 $\pm$ 6.1	77 $\pm$ 6.1	76 $\pm$ 6.5	76 $\pm$ 6.9	77 $\pm$ 5.4
	HR	78 $\pm$ 8.5	74 $\pm$ 8.1	73 $\pm$ 10.5	74 $\pm$ 5.4	76 $\pm$ 4.7	77 $\pm$ 5.7	78 $\pm$ 7.6	76 $\pm$ 5.6

Values are mean $\pm$ SD. SBP: systolic blood pressure (mmHg), DBP: diastolic blood pressure (mmHg), HR: heart rate (beat/min)

의의 있게 낮게 나타나 더 우수한 제통효과가 있음을 보여 주었다($P < 0.05$). 그러나 제2군과 제3군의 비교에서는 3시간까지는 유의한 차이가 없었으나 4, 5시간 사이에 제3군에서 VAS가 의의 있게 낮게 나타났다(6시간에서는 차이가 없었다)(Table 2). 진정 작용은 모든 군에서 별 차이가 없었다(Table 3).

혈압과 심박수의 변화는 모든 군에서 유의한 차이를 보이지 않았지만 모든 군에서 약물 투여 후 30분 후에 수축기 및 이완기혈압, 심박수가 약간 감소하는 경향을 보였다(Table 4).

대상환자에서 저혈압, 서맥, 구역, 구토, 진정, 어지러움 및 소양증 등의 부작용은 발생하지 않았고, 호흡억제도 없었다. 측정기간 동안 도뇨관을 거치하였기 때문에 뇨저류에 대해서는 측정하지 않았다.

고 찰

수술 후 통증을 조절하는 방법으로 경막외강 또는 척수강내 국소마취제나 아편양제제의 투여, 신경 차단, 진통제의 정맥 및 근육주사 등 여러 가지 방법이 시행되고 있는데, 본 연구의 대상 환자와 같은 하복부 수술 후 통증 조절법으로는 경막외강의 약물 투여가 더 효과적인 제통효과를 나타내서 많이 이용되고 있으며, 투여 약물로는 아편양제제와 국소마취제의 단독 또는 혼합 투여로 수술 후 통증치료에 좋은 효과를 얻고 있다. 그러나 흔히 경막외강내로 투여되는 아편양제제는 구역, 구토, 소양증, 요저류 그리고 드물지만 호흡억제 등의 부작용이 발생한다.¹⁰⁾ 부작용의 발생은 특히 아편양제제의 지질용해도에 영향을 많이 받는데 모르핀과 같은 지질 용해도가 낮은 약물은 뇌척수액 속에서 장시간 체류하여 작용 시간이 길지만 뇌 쪽으로 상행하는 양도 많아져서 부작용의 발생 빈도도 더 증가한다. 경막외강내로 투여되는 국소마취제는 운동신경 마비, 저혈압, 구토, 요저류 등이 올 수 있으며 용량이 부족할 때는 부적절한 제통효과를 나타낸다. 따라서 경막외강의 아편양제제나 국소마취제의 합병증을 줄이고 제통효과를 증강시키기 위한 방법으로 이들 약제의 소량을 서로 혼합하여 사용하기도 한다.¹¹⁾

Tramadol은 중심성 작용 약물로 serotonin과 norepinephrine의 재섭취 억제로 통증의 신경전달을 변형시켜 뇌간 및 뇌교에서 시작하여 척수 후각까지 내려

오는 통증의 하행 억제회로에 관여하고, 또한 opioid μ receptor에 선택적으로 작용하여 진통작용을 갖는 비마약성 진통제이며,¹²⁾ 경막외 투여시에는 모르핀의 1/30 정도의 진통효과를 나타낸다.¹³⁾ 경막외강내 아편양제제는 국소마취제의 감각, 운동신경 차단 및 술후 진통효과의 상승작용과 연장효과를 갖는다. 따라서 본 연구에서도 경막외강내 tramadol은 bupivacaine의 감각, 운동신경 차단작용의 상승 및 연장효과가 있을 것으로 가정하고 실시하였다. Tramadol을 경막외강에 투여한 임상보고에서 Lewis 등은¹⁴⁾ tramadol이 meperidine과 같은 효과를 지니며, bupivacaine과 morphine의 중간정도의 효과를 보인다고 하였다. Fu 등에¹⁵⁾ 의하면 tramadol은 운동신경 차단효과가 없다고 하였다.

본 실험에서 제1군과 제2군을 비교하면, 제2군에서 더 좋은 진통 효과가 있었는데, 제2군의 VAS는 수술 후 3시간까지는 2.7 ± 1.7 이하였고, 회복실 도착 후 30분부터 제2군의 VAS가 제1군 보다 더 낮은 경향을 보였고, 4시간 이후는 두 군간에 차이가 없었으나, 2, 3시간에서는 제2군이 유의하게 낮았다. 따라서 tramadol을 첨가하면 bupivacaine 단독으로 투여했을 때보다 더 우수한 진통효과가 있다는 것을 뒷받침한다.

α_2 아드레날린성 작용물질인 clonidine은 중추와 말초에 있는 α_2 아드레날린성 수용체에 작용하여 척추마취나 경막외마취 시간을 연장시키며, 척수의 교양질(substantia gelatinosa)에 있는 접합부후부의 α_2 아드레날린성 수용체에 작용하여 척수의 하행항진회로의 자극 및 substance P 분비를 억제하여 진통효과를 나타낸다.^{16,17)} 이와 같이 clonidine이 아편양물질 수용체가 아닌 다른 부위에 작용하여 아편양제제로 인한 부작용의 발생없이 제통작용을 일으키는 것으로 알려지면서 균형마취와 균형제통제의 하나로써 연구들이 시행되고 있고, 척수강내투여, 경막외강내투여, 정맥투여 등으로 술후 제통효과가 많은 연구들에서 다음과 같이 증명되었다.

Clonidine을 단독으로 척수강내와¹⁸⁾ 경막외강으로⁸⁾ 투여하면 용량 의존적인 제통효과를 나타내어 용량이 증가할수록 제통효과도 증가된다고 한다. 그러나 작용시간이 짧기 때문에 술후 제통을 위해서는 지속적 투여가 필요하다. 또한 clonidine을 단독으로 투여하는 대신 아편양제제나 국소마취제를 경막외 투여

시 병용 투여하여도 제통효과를 더욱 증강시킨다고 하였다.⁸⁾ Mogensen 등은¹⁹⁾ bupivacaine과 모르핀의 지속적인 경막외 투여시 저 용량의 clonidine 지속투여로 술후 제통효과를 증강시켰다고 하였다.

본 연구에서 제1군과 제3군의 제통효과를 비교하면, 비록 약물 투여 후 6시간의 VAS는 통계적 차이가 없었지만 30분부터 5시간까지는 제3군에서 제1군보다 유의하게 낮은 것으로 보아서 clonidine을 첨가한 군의 제통효과가 더 길고 강하다고 할 수 있다. 제2군과 제3군의 비교에서 VAS는 차이를 보이지 않다가 4, 5시간 후에 제3군에서 유의하게 낮았으며 6시간에서는 두군간에 차이가 없었다. 이와 같은 결과는 clonidine을 첨가하면 제통 시간이 길어지며 효과도 더 강하다고 할 수 있다.

Tramadol 투여 후 발생한 구역과 구토는 Fu 등은¹⁵⁾ 75 mg 투여군에서 13.3%, 25 mg 투여군에서 20%라 하였고, Baraka 등은²⁰⁾ 20%라고 하였으나 본 연구에서 발생하지 않은 것은 구역과 구토의 발생기전인 내장으로부터 오는 감각이나 미주신경작용의 증가, 혹은 혈장 및 뇌척수액내 약물 농도 증가로 인한 화학수용체 유발 영역이나 구토중추가 자극되어 발생할 수 있다는 보고를²¹⁾ 고려할 때 경막외강내로 50 mg의 tramadol의 투여는 진통효과는 있지만 구역과 구토를 발생시킬 정도의 혈중 혹은 뇌척수액내 농도에 도달되지 않은 것으로 생각되고 있으나 보다 많은 경험이 필요할 것이다.

Clonidine의 경막외 투여에 따른 부작용은 저혈압, 서맥 그리고 진정작용을 들 수가 있으며 clonidine에 의한 혈액학적인 변화는 용량에 따라 다르다. 저혈압과 서맥은 주로 중추신경계에서 교감신경활동의 억압과 부교감신경활동의 강화작용에 의해 발생하고, 말초성으로는 신경종말에서 norepinephrine 분비의 억제와 심장에 대한 직접적인 작용에 의해 나타난다고 하며, 이 작용은 투여 후 1-2시간 사이에 최대로 나타나서 4-8시간 지속된다고 하였다.^{22,23)} 비교적 적은 용량에서는 혈압 하강을 나타내며, 용량을 조금 많이 사용하면 혈압 상승을 일으킨다. Gordh 등에²⁴⁾ 의하면 3 μ g/kg 이상 투여시 유의 있는 혈압 변동이 나타난다고 하였는데 본 실험에서는 clonidine의 용량을 100 μ g을 투여함으로 해서 혈액학적인 변화는 나타나지 않았다. 진정작용은 중추신경계의 청반에 위치한 α_2 아드레날린 수용체에 대

한 작용에 의해 용량 의존적으로 증가한다고 한다.²⁵⁾ 본 연구에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이 외에도 clonidine은 호흡저하를 일으키지 않고 아편양제제의 부작용을 더 악화시키지 않는다고 하는데 본 연구에서도 임상적으로 유의한 호흡저하를 일으키지 않았다.

결론적으로 수술 후 통증조절을 위해 경막외강에 아편양제제를 대신하여 비마약성제제인 tramadol을 사용한 결과 호흡억제, 구역, 구토 등의 부작용이 없었으며, bupivacaine의 단독투여에 비해 탁월한 제통효과를 나타냈고, 작용시간도 길었다. 또, bupivacaine에 tramadol과 clonidine의 병합투여가 bupivacaine에 tramadol 만을 병합투여 했을 때 보다 탁월한 제통효과를 보이고 작용시간이 길었다. 따라서 경막외강내 아편양제제 투여시 나타나는 부작용을 줄이고, 제통효과를 증강시키기 위한 방법으로 아편양제제 대신에 비마약성제제인 tramadol을 사용하고, 여기에 clonidine을 병합하여 투여하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Kehlet H: Surgical stress: The role of pain and analgesia. Br J Anaesth 1989; 63: 189-95.
2. Weissman C: The metabolic response to stress: an overview and update. Anesthesiology 1990; 73: 308-27.
3. Yaksh TL, Rudy TA: Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science 1976; 192: 1357-8.
4. Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT: Epidural morphine in treatment of pain. Lancet 1979; 1: 527-9.
5. Morgan M: Epidural and intrathecal opioids. Anaesthesia and Intensive Care 1987; 15: 60-7.
6. Writer WD, Hurtig JB, Evans D, Needs RE, Hope CE, Forrest JB: Epidural morphine prophylaxis of post-operative pain: report of a double-blind multicentre study. Can Anaesth Soc J 1985; 32: 330-8.
7. Friderichs E, Felgenhauer F, Jongschaap P, Osterloh G: Pharmacological studies on analgesia, dependence on and tolerance of tramadol, a potent analgetic drug. Arzneimittelforschung 1978; 28: 122-34.
8. Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM: Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I. Anesthesiology 1989; 71: 640-6.
9. Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Hope PJ, Molony V, Iggo A: An alpha 2 receptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses

- of identified dorsal horn neurones. *Brain Res* 1985; 334: 243-54.
 10. 안은경, 윤덕미, 김종훈, 이윤우, 김종래, 석미자: 선제부 통법에 의한 술후 통증완화. *대한마취과학회지* 1996; 30: 479-86.
 11. Cousins MJ, Mather LE: Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.
 12. Driessen B, Reimann W: Interaction of the central analgesics, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 147-51.
 13. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM: Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46: 313-40.
 14. Lewis KS, Han NH: Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 643-52.
 15. Fu YP, Chan KH, Lee TK, Chang JC, Dai YP, Lee TY: Epidural tramadol for postoperative pain relief. *Ma Zui Xue Za Zhi* 1991; 29: 648-52.
 16. Marwaha J, Kehne JH, Commisaris RL, Lakoski I, Shaw W, Davis M: Spinal clonidine inhibits neural firing in locus coeruleus. *Brain Res* 1983; 276: 379-83.
 17. Probst A, Cortes R, Palacios JM: Distribution of α_2 -adrenergic receptors in the human brain stem: an autoradiographic study using [3H] p-aminoclonidine. *Eur J Pharmacol* 1984; 106: 477-88.
 18. Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V: Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology* 1992; 77: 267-74.
 19. Mogensen T, Eliassen K, Ejlersen E, Vegger P, Nielsen IK, Kehlet H: Epidural clonidine enhances postoperative analgesia from a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen. *Anesth Analg* 1992; 75: 607-10.
 20. Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A: A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1993; 40: 308-13.
 21. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB: Itching after epidural and spinal opiates. *Pain* 1988; 33: 149-60.
 22. Alojado ME, Ohta Y, Kemmotsu O: The effect of clonidine on the activity of neurons in the rat dorsal raphe nucleus in vitro. *Anesth Analg* 1994; 79: 257-60.
 23. Veith RC, Best JD, Halter JB: Dose-dependent suppression of norepinephrine appearance rate in plasma by clonidine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 151-5.
 24. Gordh T, Feuk U, Norlen K: Effect of epidural clonidine on spinal cord blood flow and regional and central hemodynamics in pigs. *Anesth Analg* 1986; 65: 1321-8.
 25. Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V: Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans. *Anesthesiology* 1994; 81: 591-601.
-