

부인과 수술 환자에서 경막외 Morphine-Bupivacaine 및 정맥 내 Morphine-Ketorolac을 이용한 자가진통요법의 비교 연구

서울대학교 의과대학 마취통증의학교실

서정훈 · 박금숙 · 윤정연 · 도상환

A Comparison of Epidural Morphine-Bupivacaine with Intravenous Morphine-Ketorolac in Patient-Controlled Analgesia after Gynecologic Operation

Jeong-Hun Suh, M.D., Kum-Suk Park, M.D., Jung-Yeon Yun, M.D., and Sang-Hwan Do, M.D.
Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Background: Postoperative pain control is provided for humanitarian reasons and to alleviate nociception-induced responses, such as endocrine metabolic responses, autonomic reflexes, which have adverse effects on organ function, and other undesirable results. Of the various methods of treatment, patient-controlled analgesia (PCA) is considered the gold standard for the of control postoperative pain. PCA can be administered via intravenous, epidural, or subcutaneous routes. Although patient-controlled epidural analgesia (PCEA) has been compared to IV-PCA, there is no optimal administrative route for the treatment of postoperative pain. This randomized study compared the effectiveness of PCEA and IV-PCA on postoperative pain and the side-effects after gynecologic surgery.

Methods: Ninety-seven patients undergoing gynecologic surgery were randomly assigned to receive either IV-PCA using a mixture of morphine and ketorolac or PCEA using 0.1% bupivacaine and morphine. Pain intensity was tested using a visual analog scale (VAS) until postoperative day 2. Nausea, vomiting, sedation, and pruritus were also measured.

Results: Among the 97 patients, 12 patients were excluded during study. Pain relief was better at rest and after coughing in the PCEA group during the 2 postoperative days, except at the first visit. Additional analgesics were used significantly less in the PCEA group, whilst the incidence of other complications was comparable in the IV-PCA and PCEA groups.

Conclusions: After gynecologic surgery, PCEA using bupivacaine and morphine provides better pain relief than IV-PCA using morphine and ketorolac. (Korean J Anesthesiol 2004; 46: 560~564)

Key Words: bupivacaine, ketorolac, morphine, patient-controlled analgesia.

서 론

술 후 통증의 치료는 단지 인도적인 차원에서만이 아니라 통증으로 인해 발생하는 여러 반응들이 신체에 미치는 악영향을 제거하기 위해 행하여진다. 수술로 인한 통증은 수술 후 폐합병증을 증가시키고,¹⁾ 교감 신경계 반응에 의한 심혈관계 항진으로 인한 심근 허혈 및 심근 경색의 위험을

증대시키며,²⁾ 장운동의 저하로 인한 장폐색의 원인이 될 수 있다.³⁾ 또한 스트레스 반응에 의한 정맥혈류의 정체 및 혈소판 응집에 의해 심부정맥 혈전증, 폐색전증 등의 발생률이 높아지는 원인이 된다.^{4,5)}

과거와는 달리 술 후 통증은 불가피한 것으로 여겨지고 있지는 않지만, 아직도 그 충분한 술 후 진통 방법이 없는 것이 사실이다. Andersen 등은⁶⁾ 이상적인 술 후 진통은 다음과 같은 5가지 요소 만족하는 방법으로 제시하고 있다. 첫째, 안정 시나 운동 시 완전한 통증의 제거를 가져와야 하고, 둘째, 부작용이나 합병증이 적어야 한다. 셋째, 환자 개개인에 따른 치료가 가능하며, 순응도가 높아야 한다. 넷째, 쉽고 빠르게 투여할 수 있어야 하며, 마지막으로 비용이 적게 들어야 한다.

이러한 조건에 부합하는 많은 방법들이 연구되어 왔는데,

논문접수일 : 2003년 12월 29일
책임저자 : 도상환, 서울시 종로구 연건동
서울대병원 마취통증의학과, 우편번호: 110-744
Tel: 02-760-2466, Fax: 02-747-5639
E-mail: shdo@snu.ac.kr
석사학위 논문임.

자가조절진통법에 의한 지속적 약물 투여가 현재 가장 선호되고, 효과적인 방법으로 여겨지고 있다.^{7,8)}

이중 경막의 아편양 제제의 투여가 아편양 제제의 정수에 비해 우월한 효과를 지니는 것에 대해서는 아직 논란의 여지가 있지만,^{9,10)} 아편양 제제의 단독 투여보다는 국소 마취제와 함께 경막외로 투여한 경우 진통 효과가 더 우월하다는 보고가 있다.^{11,12)}

이에 이번 연구에서는 부인과 수술을 받은 환자를 대상으로 morphine과 bupivacaine을 이용한 경막외 자가조절진통법과 기존의 morphine과 ketorolac의 정수를 이용한 자가조절진통법의 진통 효과와 그로 인한 부작용에 대해 비교하여 보고자 한다.

대상 및 방법

본원 산부인과에서 오전 8시 첫수술로 전자궁 적출술, 근치적 전자궁 적출술 또는 난소절제술을 받는 환자 중 미국 마취과 학회에서 정한 신체 등급이 1 혹은 2에 해당하는 환자를 대상으로 하였다. 수술 전 아편양제제 또는 비스테로이드성 항소염제를 복용하거나, 항암용법을 받거나 척추 또는 경막외마취를 받는 환자는 제외하였다. 위와 같은 기준에 부합하는 97명을 대상으로 하였으며, 무작위 배정에 의해 각각 51명의 경막외 자가조절진통군(이하 경막외군)과 46명의 정맥 자가조절진통군(이하 정맥군)으로 나누었다.

경막외군에 대해서는 마취 전 투약없이 수술실에 도착한 후 우측 혹은 좌측와위 또는 좌위에서 경막외 카테터 삽입을 시행하였고, 흉추 12번과 요추 1번 사이 공간에서 일차 시도 후 실패할 경우 요추 1번과 2번 사이에서 시행하였다. 카테터 거치 후 thiopental sodium 5 mg/kg, vecuronium bro-

mide 0.1-0.15 mg/kg, fentanyl 100 mcg을 정주하고, enflurane과 산소로 용수 환기한 후 기관 내 삽관을 시행하였다. 기관 삽관 후 산소 1.5 l/min, 소기 1.5 l/min와 흡입마취제를 이용하여 마취 유지하였으며, 체중당 8 내지 10 ml의 일회용적과 분당 10 내지 12회의 호흡수로 호기말 이산화탄소 분압이 35에서 40 mmHg가 되도록 조정하였다. 수술이 끝나기 전 이미 거치된 경막외 카테터로 1% mepivacaine 5 ml을 주입하고, ondansetron 8 mg을 정주하였다. 근이완은 glycopyrrolate 0.4 mg과 pyridostigmine 15 mg을 정주하여 가역하였다. 자가진통에 사용된 약제는 0.5% bupivacaine 40 ml, morphine 20 mg, 생리 식염수 178 ml이며, 지속주입장치(Automed 3300, Acemedical, Korea)를 사용하여 기저투여량 4 ml/hr, 일회투여량 2 ml, 잠금 시간 20분으로 설정하여 연결하였다.

이후 수술 당일 오후 1시, 6시, 수술 후 1일째 오전 7시와 오후 1시, 6시, 수술 후 2일째엔 오전 7시와 오후 1시에 환자를 방문하여 통증의 정도를 VAS (visual analog scale)로 측정하고, 동반된 부작용의 유무, 즉 호흡억제, 과다진정, 가려움증, 오심, 구토, 감각이나 운동 이상 등을 확인하였다. 또한 추가적으로 사용한 진통제와 항구토제의 양을 파악하였다.

정맥군에서도 위와 같은 방법으로 마취 유도과 유지, 각성을 시행하였다. Morphine 50 mg, ketorolac 120 mg, 생리 식염수 51 ml를 혼합하여, 이중 2 ml을 수술 종료 시 ondansetron 8 mg과 함께 정주하였다. 나머지 혼합액은 지속주입장치(Automed 3200, Acemedical, Korea)을 이용하여 기저용량 1 ml/hr, 일회 투여량 1 ml, 잠금시간 15분으로 설정하여 연결하였고, 환자 방문은 경막외군과 같이 시행하였다.

환자의 통증 정도에 따라 기저용량이나 일회 투여량을 다소 변경하였으며, 통증이 심한 경우 ketorolac 30 mg을 정

Table 1. Causes of Interruption

Number	Group	Cause
1	IV	Nausea, vomiting, respiratory depression
2	IV	Nausea, vomiting
3	IV	Nausea, vomiting
4	IV	Unknown
5	Epidural	Nausea, vomiting
6	Epidural	Nausea, vomiting
7	Epidural	Nausea
8	Epidural	Vomiting
9	Epidural	Catheter-related problem
10	Epidural	Catheter-related problem
11	Epidural	Catheter-related problem
12	Epidural	Misdescription

Table 2. Demographic Data

	IV group	Epidural group
Age (yrs)	45 ± 9	44 ± 12
Weight (kg)	58 ± 7	59 ± 7
Height (cm)	158 ± 23	154 ± 16
Operation time (min)	178 ± 60	196 ± 61
Operation type		
TAH	33	28
Radical hysterectomy	4	7
Oophorectomy	5	8
ASA P.S. (1/2)	28/14	18/25

Data are mean ± SD. TAH: total abdominal hysterectomy, ASA P.S.: American society of anesthesiology physical status.

Table 3. Pain Scores at Rest and on Coughing on 100-mm Visual Analog Scale

Time	Resting		Coughing		
	IV	Epidural	IV	Epidural	
Op.	1 p.m.	50±25	40±22	75±25	71±20
	6 p.m.	51±24	28±19*	76±22	55±28*
POD1	7 a.m.	29±17	11±13*	55±19	38±21*
	1 p.m.	22±19	10±15*	52±23	38±23*
POD2	6 p.m.	22±20	7±11*	50±26	34±18*
	7 a.m.	21±25	9±17*	48±27	29±22*
	1 p.m.	16±19	7±14*	44±23	29±23*

Data are mean ± SD. Op.: the day of operation, POD1: postoperative 1 day, POD2: postoperative 2 day. *: P < 0.05 compared with IV group.

주하였다. 오심이나 구토가 심할 경우에는 granisetron 4 mg 을 투여하였으며, 가려움증이 심할 경우 pheniramine maleate 25 mg을 투여하였다.

두 군 사이의 비교에는 SPSS 9.0을 사용하여 unpaired t-test와 chi-square test를 이용하였고, P 값이 0.05 미만인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였다.

결 과

총 97명의 환자를 대상으로 시행하였고, 정맥군 46명, 경막외군 51명이 각각 무작위로 할당되었다. 이중 정맥군에서 4명(8.7%), 경막외군에서 8(15.7%)명이 투여 도중 중단하여 연구 대상에서 제외되었다(Table 1). 중단 이유는 경막외군에서 카테터 관련 요인에 의한 중단이 4명에서 있었으며, 오심 구토에 의한 경우는 정맥군에서 3명과 경막외군에서 4명으로 유의한 차이가 없었다.

이들을 제외한 정맥군 42명, 경막외군 43명을 대상으로 결과를 비교 분석하였다. 두 군 사이에 신장, 체중, 연령, 수술 시간 등에 유의한 차이는 없었다(Table 2). 수술 당일 오후 1시에 처음 방문 시에는 안정 시나 기침 시 통증에 있어 경막외군에서 다소 낮은 VAS score를 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 하지만 이후 수술 당일 오후 6시 이후부터 수술 후 2일째까지는 경막외군에서 안정 시나 기침 시 모두 현저히 통증치가 감소되는 양상을 관찰할 수 있었다(Table 3).

두 군에서 부작용에 대한 연구에서 진정 효과는 정맥군에서 술 후 2일째 오전에 유의하게 높았고(P < 0.05), 다른 시간대에는 비슷한 양상을 보였다. 오심, 구토는 모든 시간대에서 차이가 없었으나 술 후 1일째 오후 6시대에 측정한

Table 4. Side Effects

	IV group (n = 42)	Epidural group (n = 43)
Nausea	32	27
Vomiting	12	8
Pruritus	1	16*
Sedation	27	25
Micellaneous	0	13*

Values are number of subjects presenting the events at least once during IV-PCA or PCEA. Micellaneous: motor weakness and/or paresthesia. *: P < 0.05 IV group versus Epidural group.

Table 5. Additional Analgesics and Antiemetics

	IV group (n = 42)	Epidural group (n = 43)
Analgesics	23/13/6	35/7/1*
Antiemetics	23/10/9	25/8/10

Values are the number of patients requiring 0/1/2 or more dose (s) of each drug. *: P < 0.05 between the two groups.

치에서만 유의하게 정맥군에서 구토의 발생이 많았는데(P < 0.05), 전반적으로 진정, 오심, 구토의 빈도는 양 군에서 차이가 없는 것으로 볼 수 있겠다. 다만 소양증의 경우는 술 후 1일째 오전부터 2일 오전까지의 기간 동안 경막외군에서 유의하게 높은 발생률을 보였다(Table 4).

경막외군에서만 보이는 부작용으로 하지의 감각 이상이나 운동저하가 13명(30%)에서 관찰되었으나, 자연적으로 회복되거나 술 후 1일째에도 지속되는 경우 통증의 정도에 따라 기저투여량을 감량하여 쉽게 해소되었다.

필요 처방에 의한 약제 투여에서는 항구토제의 사용 빈도에 있어 유의한 차이를 보이지 않았으나, 진통제의 사용량에서는 경막외군이 유의하게 낮은 사용량을 보였다(Table 5). 반면 소양증으로 pheniramine을 투여한 경우는 경막외군에서만 4명이 있었다.

고 찰

수술 후 통증은 다만 인간애적인 측면만이 아니라, 침해성 자극에 대한 인체의 반응으로 인한 여러 가지 합병증을 낮추고 방지한다는 측면에서 중요하게 다루어지고 있다. 이러한 수술 후 통증을 경감시키는 방법으로 고전적인 진통제의 간헐적 근주보다 지속정주가 보다 나은 유효 혈장농

도를 유지함으로써 통증 조절 효과가 좋음을 알게 되었고, 그 후 자가조절진통법이 지속정주보다 더 나은 진통 효과와 더 적은 부작용을 보여 현재 수술 후 통증의 기본 치료법으로 자리잡게 되었다.¹³⁾ 가장 많이 사용되는 방법들인 정맥로를 통한 방법과 경막의 주입을 통한 방법에 대해서는 많은 비교 논문들이 발표되었고, 아직도 그것의 비교 우위에 대해서는 논란의 여지가 있다.^{9,10)} 경막외로 아편양제제만을 투여하는 것보다는 국소마취제와 아편양제제의 혼합 사용이 더 나은 진통 효과와 더불어 적은 부작용을 보이므로,^{11,12)} 이번 논문에서는 경막외로 국소 마취제와 아편양제제를 투여하는 것과 아편양제제의 정주의 진통 효과와 부작용에 대해 비교해보고자 하였다.

이번 연구에서는 부인과 수술을 받는 환자를 대상으로 하였는데, 흉곽수술이나 상복부 수술에 대해 경막의 자가조절진통법이 많은 연구가 이뤄진데 비해 부인과 수술에 대해서 많은 연구들이 시행되지는 않았다. 부인과 수술을 받는 환자가 다른 수술을 받는 환자와 보이는 차이점을 들자면 이들이 수술 후 오심, 구토의 고위험군이라는데 있다.¹⁴⁾ 이들에 대해 오심, 구토의 한 유발인자인 아편양제제를 기본으로 하므로 통증의 제거뿐만 아니라 오심, 구토의 빈도를 줄이는 것도 자가조절진통법의 시행 시 중요하게 고려해야 할 사항이 된다.

결과에서 보인 바와 같이 진통 효과에서는 안정 시와 기침 시 모두 경막외군에서 통계적으로 유의하게 우월한 진통 효과를 보였다. 또한 추가적으로 사용한 진통제의 양도 경막외군에서 유의하게 적은 것을 볼 때 경막외군의 진통 효과가 우월함을 알 수 있다. 다만 수술 직후 통증에 있어서는 양군간에 차이가 없이 높은 통증치를 보여 이의 조절을 위해 좀더 새로운 시도가 있어야 할 것으로 생각된다. 이에 연관되어 일부에서는 선행진통(preemptive analgesia)이라는 개념이 도입되어 경막의 카테터를 통해 수술이 시작되기 전부터 여러 약제들을 이용하여 수술 후 통증을 줄이려는 시도들이 이루어지고 있으나 아직 그 유용성이 증명된 바는 없다.¹⁶⁾ 하지만 Wu 등은¹⁷⁾ morphine, bupivacaine과 더불어 ketamine의 경막의 사용으로 좋은 결과를 보고하여 NMDA 수용체의 차단이 대뇌피질의 감각을 감소시키는 효과를 제시하였다.

경막의 자가조절진통법으로 이번 연구에서 아편양제제로서 0.1 mg/ml의 morphine과 국소마취제로 0.1% bupivacaine을 사용하였는데, 다양한 용량과 더불어 다른 약제들에 의한 연구가 많이 시행되고 있다. 아편양제제와 같이 사용하는 경우 bupivacaine의 농도가 0.1% 나 그 이하의 경우가 가장 적절하다고 보고되어지고 있다. 최근 ropivacaine을 이용한 연구가 시행되고 있는데 Bertini 등의¹⁸⁾ 연구에서는 ropivacaine의 경우 진통효과는 비슷하나 운동차단이 덜해 환자

의 만족도가 높은 것으로 보고하는 반면, Berti 등은¹⁹⁾ 슬하 진통에 사용하는 낮은 농도에서는 두 약물에 의한 차이가 없다고 주장하는 등 논란의 여지가 있다.

또한 아편양제제에 대해서도 지질용해도에 따른 약동학적 차이점 때문에 많은 비교가 이루어지고 있는데, Smith 등의¹⁵⁾ 연구에 따르면 진통작용이나 오심, 구토, 진정 등의 부작용에 있어 그 차이가 없다고 보고되고 있다.

아편양제제와 국소마취제를 같이 사용하는 경우 상호 작용에 의해 각각의 용량을 줄이고, 그로 인해 각각의 약제에 의한 부작용을 줄이는데 기여한다. bupivacaine의 경우 척수의 마약성 수용체, 특히 kappa 수용체에 작용하여 그 구조의 변화를 야기하여 아편양제제와의 결합을 용이하게 함으로써 시너지 효과를 일으킨다고 한다.²⁰⁾ 따라서 아편양제제나 국소마취제 단독으로 사용하는 경우보다 더 나은 진통 효과를 보임을 알 수 있다.

한편 수술 후 오심, 구토는 그 발병률이 평균 20-30%, 고위험군에서는 60-80%까지 이를 정도로 비교적 빈도가 높은 합병증 중 하나이며, 적극적으로 치료해야 할 대상으로 인식되고 있다.²¹⁾ 이는 다양한 원인 인자에 의해 발생되며, 그 위험 요인이 많을수록 발생률이 증가하는 비례관계를 보이기도 한다. 이번 연구의 대상이 되는 앞서 밝힌 바와 같이 부인과 수술 자체가 이런 부작용의 위험 인자 중 하나이며, 여성이라는 점도 마찬가지로이다. 또한 아편양제제의 사용도 위험 인자가 된다.¹⁴⁾ 즉, 이번 연구의 대상 환자들이 모두 수술 후 오심, 구토의 고위험 대상 환자라고 볼 수 있겠다. 따라서 예방적으로 ondansetron을 수술 종료 시 투여하였으나 정맥군에서 76%, 경막외군에서 63% 가량의 환자에서 관찰기간 중 오심, 구토의 증상을 경험하였으며, 이들 중 반 가량의 환자에서 추가적인 치료를 요하였다. 위험 인자 중 하나인 morphine의 투여방법에 따른 차이에 대해서는 논란의 여지가 있으나 투여 방법에 관계없이 비슷한 발생률을 보이는 것으로 보여진다.²²⁾ 하지만 이번 연구에서 보듯이 경막외군에서 적은 용량의 morphine을 사용하였음에도 유의한 차이가 없는 발생을 보이는 점에서 투여 방법에 따른 차이가 있을 가능성도 짐작해 볼 수 있으며, 진통 작용을 유지하는 범위에서 용량을 줄여서 사용해 볼 필요가 있을 것으로 보여진다. 또한 예방적 요법으로 5-HT₃ 수용체의 길항제와 dexamethasone 또는 droperidol을 함께 사용하는 경우 그 효과가 우수하다고 보고되므로,²³⁾ 이들의 사용을 고려해보는 것도 한 방안이 될 수 있을 것이다.

기타 부작용에 있어서 소양증의 경우 경막외군에서 유의하게 많이 나타나는 합병증으로 그 기전은 분명치 않고, 히스타민의 역할 또한 모호하다.²⁴⁾ 이번 연구에서는 소양증을 보이는 환자의 경우 항히스타민제를 일차적으로 사용하고,

불응성인 경우 naloxone과 같은 길항제를 사용하고자 하였으나 실제로 소양증 때문에 naloxone을 사용한 예는 없었다. 하지만 치료뿐 아니라 naloxone의 예방적 투여도 효과적인 것으로 보고되고 있어 경막외 아편양제제의 투여 시 소량의 길항제를 첨가하는 것도 소양증의 빈도를 낮추는데 기여할 수 있을 것으로 보여진다.²⁴⁾ 또한 Smith 등의¹⁵⁾ 연구에서 경막외 아편양제제 중 pethidine을 사용한 군에서 소양증의 발생이 적게 관찰된 것을 볼 때 pethidine의 사용도 고려해 볼 가치가 있을 것으로 보여진다.

감각이상 혹은 운동 저하는 정맥군에서는 볼 수 없는 합병증이었으나, 투여량 조절로 쉽게 해결되어지므로 임상적인 유의성은 다소 떨어지는 것으로 볼 수 있겠다. 진정이 과다하게 나타나서 치료를 요하는 경우는 단 한예에 불과하였으며, 이 경우 경막외 투여의 중단과 함께 naloxone의 투여로 증상이 개선되었다.

결론적으로 morphine과 bupivacaine을 이용한 경막외 자가 조절진통법은 morphine과 ketorolac을 이용한 정맥 자가 조절 진통법에 비해 우수한 진통효과를 보이면서 비슷한 정도의 부작용을 보여 더 나은 술 후 통증치료법으로 보여진다. 이 연구에서 보여진 진통 효과는 적절한 국소 마취제의 농도의 사용과 적절한 아편양제제의 선택, 그리고 용량 조절 등으로 극대화할 수 있을 것으로 보여지며, 부작용은 전신적 작용이 적은 아편양제제의 투여나 기타 약제들의 첨가로 최소화할 수 있을 것으로 예상된다. 앞으로도 새로운 많은 약제나 적절한 용량에 대한 연구가 많이 이뤄져야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Craig DB: Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg* 1981; 60: 46-52.
2. Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153-84.
3. Furness J, Costa M: Adynamic ileus, its pathogenesis and treatment. *Med Biol Eng* 1974; 52: 82-9.
4. Rosenfield BA, Faraday N, Campbell D, Dise K, Bell W, Goldschmidt P: Hemostatic effects of stress hormone infusion. *Anesthesiology* 1994; 81: 1116-26.
5. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Delaria GA, Patel RV, Ivanovich AD: Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991; 73: 696-704.
6. Andersen G, Rasmussen J, Rosenstock C, Blemmer T, Engbaek J, Christensen M, et al: Postoperative pain control by epidural analgesia after transabdominal surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 2002; 44: 296-301.
7. Ferrante FM, Orav EJ, Rocco AG, Gallo J: A statistical model for pain in patient-controlled analgesia and conventional intramuscular opioid regimens. *Anesth Analg* 1988; 67: 457-61.

8. Hecker BR, Albert L: Patient-controlled analgesia: A randomized prospective comparison between two commercially available PCA pumps and conventional analgesic therapy for postoperative pain. *Pain* 1988; 35: 115-20.
9. Ellis D, Millar W, Reisner L: A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1990; 72: 981-6.
10. Glass P, Estok P, Ginsberg B, Goldberg J: Use of patient controlled analgesia to compare efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg* 1992; 74: 345-51.
11. Kaneko M, Saito Y, Kirihara Y, Collins JG, Kosaka Y: Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 137-50.
12. Kehlet H, Dahl JB: The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
13. Ferrante FM, VadeBoncouer TR: Postoperative pain management. New York: Churchill Livingstone, 1993, pp 255-73.
14. Gan TJ: Postoperative nausea and vomiting: Can it be eliminated? *JAMA* 2002; 287: 1233-6.
15. Smith AJ, Haynes TK, Robert DE, Harmer M: A comparison of opioid solution for patient-controlled epidural analgesia. *Anaesthesia* 1996; 51: 1013-7.
16. Wheatley RG, Schug SA, Watson D: Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 47-61.
17. Wu CT, Yeh CC, Yu CC: Pre-incisional epidural ketamine, morphine, and bupivacaine combined with epidural and general anesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 63-8.
18. Bertini L, Mancini S, Benedetto D, Ciaschi A, Martini O, Nava S, et al: Postoperative analgesia by combined continuous infusion and patient-controlled epidural analgesia following hip replacement: ropivacaine versus bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 782-5.
19. Berti M, Fanelli G, Casati A: Patient supplemented epidural analgesia after major abdominal surgery with bupivacaine/fentanyl or ropivacaine/fentanyl. *Can J Anaesth* 2000; 47: 27-32.
20. Tejwani GA, Rattan AK, McDonald JS: Role of spinal opioid receptors in the antinociceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1992; 74: 726-34.
21. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validation between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
22. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
23. Habib AS, Gan TJ: Combination therapy for postoperative nausea and vomiting—a more effective prophylaxis? *Ambulatory surgery* 2001; 9: 59-71.
24. Kjellberg F, Tramer MR: Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trial. *Eur J Anesth* 2001; 18: 346-57.