Gabapentin 전처치가 유방절제술 후 통증에 미치는 영향

순천향대학교 의과대학 마취통증의학교실

김순임 · 박대용 · 옥시영 · 김선종

Effects of Preemptive Gabapentin on Postoperative Pain after Mastectomy

Soon Im Kim, M.D., Dae Yong Park, M.D., Si Young Ok, M.D., and Sun Chong Kim, M.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Background: The aim of the present study was to investigate the effect of preemptive gabapentin on postoperative pain and opioid consumption in patients undergoing mastectomy.

Methods: In a randomized, double-blind study, 41 patients received a single dose of oral gabapentin 900 mg with routine premedication (GABA group, n = 21) or only routine premedication without gabapentin (control group, n = 20) 1 h before surgery. Patients received intravenous patient-controlled analgesia using fentanyl for postoperative analgesia. VAS scores for pain at rest and during movement, sedation scores, side effects, and fentanyl consumptions were assessed at 6 and 24 h after surgery.

Results: No significant differences were found between the two groups in terms of pain scores, side effects, or fentanyl consumptions for 24 h postoperatively. However, patients in the GABA group were more sedated at 6 h postoperatively than patients in the control group ($P < 0.05$).

Conclusions: The preemptive administration of oral gabapentin at 900 mg did not reduce postoperative pain or fentanyl consumption after mastectomy during the 24 h period following surgery. (Korean J Anesthesiol 2004; 47: 527~31)

Key Words: gabapentin, postoperative pain.

서 론

수술 후 통증조절을 위하여 아편유사제를 이용한 자가 통증 조절(patient-controlled analgesia, PCA)이 효과적인 제통 효과와 안전성으로 널리 사용되고 있다. 그러나 아편유사제들은 구역, 구토, 가려움증 및 호흡억제 등의 부작용들이 발생하는 단점이 있어, 이러한 부작용을 줄이면서 적절한 제통효과를 얻기 위하여 여러 약제들을 병용 사용하는 다각적 진통 방법이나,¹⁾ 수술절개 전에 약제를 투여하여 수술 후 통증을 감소시키는 선행진통 방법들이 시도되고 있다.²⁾

유해한 자극은 중추신경계의 일부를 감작시켜, 지속 유발되는 자극에 대하여 과민반응을 일으키게 된다. 따라서 수술절개와 같은 자극이 척수후각에 기능적 변화를 일으켜 수술 후 통증을 증폭시키는 중추감작의 유도를 억제하기

위하여 침해수용성 자극이 도달하지 못하도록 선행진통을 미리 실시하면 수술 후 통증 발생을 감소시킬 수 있다고 하나,³⁾ 그 유효성에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다.

Gabapentin은 γ -aminobutyric acid (GABA) 유사체로서 1993년에 간질 환자를 위한 항경련제로 임상에 소개되었으나, 당뇨병신경병증(diabetic neuropathy), 포진후신경통(postherpetic neuralgia) 등 신경병증성 통증에 효과가 탁월하고, 특히 이질통증과 자발통을 포함한 여러 증상들을 감소시키는 것으로 알려지면서, 현재는 신경병증성 통증의 치료약으로 널리 사용되고 있다.^{4,7)}

그러나 급성 통증에서는 만성통증 경우와는 다르게 gabapentin이 통각역치나 통증전달에 영향을 미치지 못하여 통증을 감소시키지 못하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 그런데 Field 등은⁸⁾ 흰쥐를 이용한 수술 후 통증 모델에서 gabapentin이 수술 후 통각과민증과 이질통증을 차단하는 것으로 나타나 수술 후 통증 치료에 효과가 있을 가능성을 제기하였다. Dirks 등은⁹⁾ 유방절제술을 받는 환자들에게 gabapentin을 수술 전에 투여하였더니 수술 후 진통효과가 증진되고 수술 후 아편양제제의 소모량이 감소되었음을 보고하였고, Yoon 등도¹⁰⁾ 자궁절제술을 받는 환자들에서 수술 전 gabapentin

논문접수일: 2004년 6월 11일

책임저자: 김순임, 서울시 용산구 한남동 657

순천향대병원 마취통증의학과, 우편번호: 140-743

Tel: 02-709-9294, Fax: 02-790-0394

E-mail: soonim@hosp.sch.ac.kr

을 투여하여 수술 후에 운동 시 통증이 의의 있게 감소되었다고 하였다.

따라서 본 연구에서는 유방암으로 유방절제술을 받고 fentanyl IV-PCA를 시행 받는 환자에서 gabapentin을 수술 전에 투여하면, 수술 후 통증을 감소시킬 수 있는지를 확인하고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

본원에서 유방암으로 유방절제술이 예정된 미국 마취과 학회 신체상태 분류 제 1 및 2급에 해당하는 건강한 41명의 여자 환자를 대상으로 하였다. Gabapentin이나 opioid에 allergy가 있거나, 진통제 및 약물남용 경력이 있는 환자, 그리고 간, 신장, 심폐 및 내분비 질환이 있는 환자들은 연구 대상에서 제외하였다. 수술 전날 환자와 보호자에게 PCA 사용법과 통증 평가 방법에 대한 교육을 시행하였고 본 연구에 대한 동의서를 받았다.

환자들은 무작위 방법으로 두 군으로 나누어 수술 1시간 전에 gabapentin 900 mg을 경구 투여한 GABA군(n = 21)과 gabapentin을 투여하지 않은 control군(n = 20)으로 나누었으며, 환자들의 연령, 체중, 수술 및 마취시간은 군 간 차이가 없었다(Table 1).

마취 전처치는 수술 1시간 전에 midazolam (0.07 mg/kg)과 glycopyrrolate 0.2 mg을 근주하였다. Thiopental sodium 5 mg/kg 정주와 vecuronium bromide 0.08 mg/kg을 투여하여 기관내 삽관을 시행했으며, 50% N₂O와 enflurane으로 마취를 유지하였다. 수술 종료 시, 근이완 역전을 위하여 pyridostigmine 10 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg을 투약하였고 수술 후 구토증을 예방하기 위하여 ondansetron 4 mg을 정주 하였다. 회복실에서 수술 후 통증 치료를 위한 IV-PCA를 사용하였고, infusor (AM3300, Acemedical Co., Korea)에 fentanyl 1500µg, ketorolac 150 mg, 그리고 ondansetron 12 mg을 생리식염수에 혼합하여 100 ml로 만들었으며 bolus dose 1 ml, lock out time 6분으로 하였다.

수술 후 6시간과 24시간에 gabapentin 투약 유무를 모르는 마취과 의사가 환자들을 면담하여 통증정도와 PCA 소모량, 진정상태, 그리고 부작용(오심과 구토, 어지러움증, 두통, 시력장애, 가려움증)발생을 평가하였다. 통증정도는 안정 시와 운동 시에 통증이 없는 경우를 0으로, 도저히 참을 수 없는 통증을 100으로 측정하는 visual analogue scale (VAS; 0 = no pain, 100 = worst pain imaginable)로 평가하였고, 진정상태와 부작용들은 four point verbal scale (none, mild, moderate, severe)로 측정하였다. 통계처리는 SPSS 10.0 for Windows (SPSS, chicago, IL, USA)를 이용하여 categorical data는 chi-square로 continuous data는 student t-test로 하여

P-value가 0.05 미만인 것을 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

수술 후 24시간 동안 PCA로 투여된 fentanyl 총량은 대조군과 GABA 군에서 각각 335µg과 358µg으로 양군 간에 차이가 없었다(Table 1).

수술 후 6시간 때, 휴식 시의 통증정도는 대조군과 GABA 군에서 각각 29과 27로, 팔을 움직여 볼 때의 통증정도는 대조군과 GABA 군에서 37과 42로 양군 간에 차이가 없었다(Table 2).

수술 후 24시간 때, 휴식 시의 통증정도는 대조군과 GABA 군에서 각각 20과 23로, 팔을 움직여 볼 때의 통증정도는 대조군과 GABA 군에서 34과 46으로 양군 간에 차이가 없었다(Table 2).

그러나 수술 후 6시간 쯤 진정상태는 대조군에 비해 GABA 군에서 더 심하게 일어났다(p < 0.05, Table 3). 하지만 수술 후 24시간째에는 양군 간 진정상태는 차이가 없었다(Table 3).

Table 1. Patients Characteristics

	Control group (n = 20)	GABA group (n = 21)
Age (yr)	45 ± 13.2	47 ± 10.4
Weight (kg)	59 ± 6.9	60 ± 7.4
Operation time (min)	259 ± 135.9	271 ± 104.5
Anesthetic time (min)	305 ± 140.5	321 ± 109.8
Fentanyl consumption during 24 h after surgery (µg)	335 ± 207.9	358 ± 260.7

There are no significant differences between two groups.

Table 2. Visual Analogue Scale (VAS) Scores for Pain at 6 Hour and 24 Hour after Surgery

	Control group (n = 20)	GABA group (n = 21)
VAS at 6 hr		
Resting	29 ± 17.6	27 ± 22.2
Moving	37 ± 15.8	42 ± 25.2
VAS at 24 hr		
Resting	20 ± 10.3	23 ± 19.0
Moving	34 ± 16.0	46 ± 26.8

VAS score for pain: from no pain (0) to worst pain (100). There are no significant differences between two groups.

부작용 발생에서 오심 구토, 어지러움, 두통, 시력장애 발

Table 3. Sedation Scores at 6 Hour and 24 Hour after Surgery

	Control group (n = 20)	GABA group (n = 21)
at 6 h*		
None	13	5
Mild	5	9
Moderate	1	5
Severe	1	2
at 24 h		
None	15	16
Mild	5	3
Moderate	0	1
Severe	0	1

*: P < 0.05 vs control group.

생에서 군 간에 차이가 없었고, 가려움증은 한명도 발생하지 않았다(Table 4).

고 찰

본 연구에서는 유방암으로 enflurane을 이용한 전신마취로 유방절제술을 받는 환자에서 수술 전에 gabapentin 900 mg 투여는 수술 후 통증과 진통제 요구량을 감소시키지 못하였고, 수술 후 6시간 동안 진정은 더 심하게 발생하였다.

말초 조직이 손상을 입으면 말초감작, 통증에 대한 역치 감소, 중추감작, 그리고 이에 따른 통증에 대한 과흥분성을 일으키는 일련의 과정을 거치게 된다. 마찬가지로 수술 중 반복된 조직 손상과 지속적인 자극에 의해 말초 및 중추 신경에 감작을 일으켜 수술 후 통증을 증폭시킨다. 이러한 중추감작을 차단하기 위하여 수술 전에 신경차단을 하거나 비스테로이드성 항염제, 아편유사제 및 ketamine 등을 투여하는 선행진통 방법들이 많이 시도되고 있으나 그 결과들은 언제나 일치하지 않았다. 왜냐하면 수술 후 통증은 수술 절개에 따른 기계적 자극뿐만 아니라 조직손상에 따른 염증반응에 기인하므로 수술하는 기간뿐만 아니라 수술 후에도 지속적인 감작을 유도하여 지속되는 통각과민을 일으키기 때문이다. 따라서 수술 전부터 수술 후에 걸쳐 통각과민 차단이 침해성 자극 차단과 함께 수술 후 통증 치료에 매우 중요하다.^{3,11,12)}

Gabapentin은 GABA 수용체나 NMDA 수용체에는 직접 작용하지 않지만 동물실험에서 중추감작을 일으키는 통각 수용과정에 선택적인 작용을 일으켜 항 통각과민 작용을 일으키는 것으로 알려졌다,^{4,13,14)} 환쥐를 이용한 수술 후 통증 모델에서 gabapentin이 이질통과 통각과민을 차단하는 것으로 나타나 수술 후 통증치료에 효과가 있을 것으로 보

Table 4. Side Effects During the First 6 Hour and 24 Hour after Surgery

	0-6 h		6-24 h	
	Control group (n = 20)	GABA group (n = 21)	Control group (n = 20)	GABA group (n = 21)
Nausea				
None	9	11	12	13
Mild	5	6	6	6
Moderate	3	2	0	1
Severe	3	2	2	1
Vomiting				
None	17	16	18	17
Mild	1	2	0	2
Moderate	0	2	0	1
Severe	2	1	2	1
Dizziness				
None	7	10	11	13
Mild	11	7	7	4
Moderate	1	4	2	4
Severe	1	0	0	0
Headache				
None	17	13	15	15
Mild	3	6	5	4
Moderate	0	2	0	2
Visual disturbance				
None	20	19	20	21
Mild	0	2	0	0

There are no significant differences between two groups.

고하였다.⁸⁾

이와 같은 gabapentin의 항 통각과민 작용에 대해 인간 통증모델 실험들이 시행되고 있으나 아직은 의견이 분분한 상태이다.

즉 Werner 등은¹⁵⁾ 염증성 급성 통증 모델을 이용한 실험에서 gabapentin 1,200 mg이 정상피부에는 진통작용이 없으나 급성염증부위에서 일차적 기계적 이질통증을 감소시켜 수술 후 급성통증 치료에 임상적 효과가 있을 것으로 보고하였다. Dirks 등은¹⁶⁾ heat/capsaicin 감작 모델을 이용한 지원자 실험에서 gabapentin이 급성 통증 자극은 차단하지 못하나 이차적 통각과민 발생을 예방할 뿐만 아니라 이미 발생한 통각과민을 감소시킨다고 하였다. 이러한 항 통각과민 작용은 NMDA 수용체의 길항제인 ketamine의 효과와 비교될 정도로서,¹⁷⁾ gabapentin이 수술 후 통증이나 포진후 신경통과 같이 중추감작을 일으키는 급성통증을 치료하는데 효과가 있을 것으로 보았다. Eckhardt 등은¹⁸⁾ gabapentin 600 mg 투여 시 이 약 자체는 진통작용이 없으나, morphine과

병용 투여 시에는 morphine의 진통효과를 증진시키는 사실을 보고하면서, 심한 통증 치료 시 morphine과 병용 투여하면 임상적으로 유용할 것으로 보았다.

그러나 Gustorff 등은¹⁹⁾ 자외선 유도 염증성 피부 통증모델을 이용한 18명의 자원자에서 gabapentin 600 mg 투여를 하여도 항 통각과민 작용이 없었으며 아편유사제의 진통효과를 증진시키지 못한다고 보고하였다.

실제 임상 마취에서도 gabapentin이 수술 후 통증을 감소시킬 수 있는지에 대한 연구가 몇몇 시도되었으나, 보고된 연구 결과들도 다음과 같이 일치되지는 않았다.

Dirks 등은⁹⁾ 유방절제술을 받는 환자에서 수술 1시간 전에 gabapentin 1,200 mg 또는 placebo를 경구투여를 하고 propofol과 remifentanyl로 마취를 하고 수술 후 4시간 동안 측정된 결과, gabapentin이 수술 후 morphine 사용량과 움직임 때 통증을 의의 있게 감소시켰다. 이 결과가 gabapentin이 중추감작을 차단시켜 온 것인지, 또는 remifentanyl 사용 후에 발생하는 급성 내성을 감소시켜 온 것인지는 알 수 없지만 gabapentin을 아편유사제와 병용 투여하면 수술 후 통증치료를 유용하다고 하였다. 또한 Fassoulaki 등은²⁰⁾ 유방암수술을 받은 환자에서 gabapentin 400 mg을 수술 전날 저녁부터 시작하여 하루에 세 번씩 총 1,200 mg을 수술 후 10일 까지 매일 경구 투여한 결과 수술 후 첫 24시간 동안은 진통제 사용량과 통증정도가 placebo 군과 비슷하였으나 수술 후 2일 제부터 진통제 사용량이 50% 감소하였고 움직임 때의 통증도 의의 있게 감소하였다고 보고하였다.

반면에 Gregg 등은²¹⁾ 복강경 담낭수술환자에서 수술 1시간 전에 gabapentin 300 mg를 투여하고 수술 후 6시간 동안 측정된 결과, gabapentin이 수술 후 통증을 감소시키지 못했다고 하였다.

본 연구에서는 enflurane을 이용한 전신마취 시행 하에 유방절제술을 받는 환자에서 수술 전에 투여한 gabapentin 900 mg이 수술 후 통증과 fentanyl 사용량을 감소시키지 못한 결과로 나타났다. 이것은 Gregg 등의 연구결과와 Fassoulaki 등의 수술 첫날의 연구결과와 일치하였다.

그러나 본 연구 결과가 Dirks 등의 연구 결과와 다른 것은 Dirks 등은 주 마취제로 propofol과 remifentanyl을 사용한 반면에 저자들은 enflurane을 사용한 점이 상이한 결과를 도출했을 가능성이 있다고 생각한다. 보통 remifentanyl 마취 후에 수술 후 통증이 증가되고 morphine 요구량이 증가되는 것으로 나타나는데, 이 현상을 아편유사제 내성의 발생에 의한 것이거나,²²⁾ 또는 작용시간이 너무 짧은 remifentanyl의 주입중단으로 발생하는 신속한 진통작용 소실과 이에 따르는 일시적인 마약 금단 통각과민(opioid withdrawal hyperalgesia)에 의해 발생한 것으로²³⁾ 보고 있다. 따라서 Dirks 등의 연구에서는, remifentanyl 마취 후 gabapentin

이 아편유사제 내성을 감소시키거나²⁴⁾ 일시적인 마약 금단 통각과민 발생에 대해 효과적인 항통각과민 약제로 작용하여 수술 후 통증을 감소시킨 것으로 생각할 수도 있기 때문이다.²⁵⁾

또한 Dirks 등은 술전 가바펜틴 1,200 mg을 사용하는데 비해 본 연구에서는 900 mg을 사용하여 투여용량이 부족하여 결과가 다른 가능성을 들 수가 있다. 그러나 본 연구를 시행하기 전 실험용량으로 gabapentin 1,200 mg을 투여하였더니, 수술 후 심한 진정상태를 일으키는 환자들이 많이 발생하여 임상적 사용이 곤란하여 실험용량을 900 mg으로 선택하였다.

그리고 gabapentin 투여 횟수가 본 연구를 비롯해 Dirks 등,⁹⁾ Gregg 등은²¹⁾ 수술 1시간 전에 1회 투여하였으나 Fassoulaki 등은²⁰⁾ 수술 전날부터 투여를 시작하여 수술 후 10일까지 투여하였다. Fassoulaki 등은 통증감소가 수술 후 2일 제부터 나타나고 수술 후 첫날에는 통증 감소가 없었던 점에 대하여, 실험연구들과는 다르게, 사람에서는 gabapentin이 수술 전 1회 투여만으로는 통증 감소 효과가 나타나기에는 부족한 것으로 보고, 지속적 투여 후 2일은 지나야 효과가 있을 것으로 언급하였다. 따라서 앞으로 수술 후 통증에 대한 gabapentin의 투여 용량, 투여 횟수 및 투여방법에 대해서 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 유방절제술 후 IV-PCA를 시행 받는 환자에서 수술 전에 투여한 gabapentin 900 mg은 수술 후 통증과 fentanyl 사용량을 감소시키지 못하였다.

참 고 문 헌

1. Grass JA, Sakima NT, Valley M, Fischer K, Jackson C, Walsh P, et al: Assessment of ketorolac as an adjuvant to fentanyl patient-controlled epidural analgesia after radical retropublic prostatectomy. *Anesthesiology* 1993; 78: 642-8.
2. Lee IH, Lee IO, Cho TH, Kong MH, Lee MK, Kim NS, et al: The preemptive analgesic effect of intravenous ketamine after lumbar spine instrumentation. *Korean J Anesthesiol* 2000; 39: 206-11.
3. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
4. Mao J, Chen LL: Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2000; 91: 680-7.
5. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-6.
6. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L: for the Gabapentin Postherpetic Neuralgia Study Group: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A

- randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-42.
7. Attal N, Brasseur L, Parker F, Chauvin M, Bouhassira D: Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: A pilot study. *Eur Neurol* 1998; 40: 191-200.
8. Field MJ, Holloman EF, McCleary S, Hughes J, Singh L: Evaluation of gabapentine and s-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1242-6.
9. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB: A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97: 560-4.
10. Yoon KJ, Kim CS, Ryu KH, Kim ES, Choi JH, Lee YK, et al: Analgesic effects of gabapentin on post-hysterectomy pain. *Korean J Anesthesiol* 2001; 41: S 13-8.
11. Kawamata M, Watanabe H, Nishikawa K, Takahashi T, Kozuka Y, Kawamata T, et al: Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. *Anesthesiology* 2002; 97: 550-9.
12. Dirks J, Moiniche S, Hilsted KL, Dahl JB: Mechanisms of postoperative pain: Clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology* 2002; 97: 1591-6.
13. Jun JH, Yaksh TL: The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl γ -aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. *Anesth Analg* 1998; 86: 348-54.
14. Partridge BJ, Chaplan SR, Sakamoto E, Yaksh TL: Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl γ -aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 196-205.
15. Werner MU, Perkins FM, Holte K, Pedersen JL, Kehlet H: Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 322-8.
16. Dirks J, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB: Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. *Anesthesiology* 2002; 97: 102-7.
17. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB: Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1996; 76: 829-34.
18. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G: Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91: 185-91.
19. Gustorff B, Hoeckl K, Sycha T, Felouzis E, Lehr S, Kress HG: The effects of remifentanyl and gabapentin on hyperalgesia in a new extended inflammatory skin pain model in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2004; 98: 401-7.
20. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q: The Analgesic Effect of Gabapentin and Mexiletine After Breast Surgery for Cancer. *Anesth Analg* 2002; 95: 985-91.
21. Gregg AK, Francis S, Sharpe P, Rowbotham DJ: Analgesic effect of gabapentin premedication in laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2001; 87: 174.
22. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al: Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93: 409-17.
23. Petersen KL, Jones B, Segredo V, Dahl JB, Rowbotham MC: Effect of remifentanyl on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat-capsaicin sensitization model in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2001; 94: 15-20.
24. Gilron I, Biederman J, Jhamandas K, Hong M: Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail-flick tests. *Anesthesiology* 2003; 98: 1288-92.
25. Gustorff B, Kozek-langenecker S, Kress HG: Gabapentin: The first preemptive anti-hyperalgesic for opioid withdrawal hyperalgesia? *Anesthesiology* 2003; 98: 1520-1.