

## 제왕절개술에서 경막외 Fentanyl의 술전투여와 수술종료전 투여의 술후진통효과 비교

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

채준석 · 이병호 · 정미영 · 이지욱

=Abstract=

### Comparison of Epidural Fentanyl Administration between Preoperation and the End of Operation for the Postoperative Pain Control of Cesarean Section

Jun Seuk Chea, M.D., Byung Ho Lee, M.D., Mee Young Chung, M.D. and Jee Wook Lee, M.D.

*Department of Anesthesiology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea*

Many clinical and laboratory experiments have been developed to prevent or decrease post-operative pain. One of these methods is pre-operative administration of opioid. Recently there have been differing and debatable results reported of pre-operative treatment for post-operative pain management. It was our study to determine whether pre-operative epidural fentanyl prevented central facilitation or wind up of spinal cord from nociceptive afferent input through c-fibers.

We evaluated the effect of epidural fentanyl 50 mcg 10 minutes before operation and 10 minutes before the end of surgery. 28 parturient women for Cesarean Section were randomly allocated to receive the epidural fentanyl either at 10 minutes before operation (Group 1, n=14) or 10 minutes before the end of surgery(Group 2, n=14). All of the 28 parturient women were anesthetized with epidural block using (22 ml of) 2% lidocaine supplemented with light general anesthesia(N<sub>2</sub>O 2 L/min-O<sub>2</sub> 2 L/min). We controlled post-operative pain with epidural PCA(patient controlled analgesia) infusion of meperidine and 0.07 % bupivacaine. The action duration of epidural fentanyl from the end of surgery to the first requirement of analgesics with epidural PCA were not significantly different between the two groups. No significant differences between two groups were observed in VAS pain score at 1, 2, 3, 6, 12, 24, and 48 hours after the operation. The number of self administration of narcotics with PCA during 48 hours after surgery were the same between the two groups. The hourly infusion rates of demerol were the same.

Pre-operative administration of fentanyl was not clinically effective compared to administration just before the end of surgery for postoperative pain control.

---

**Key Words:** Epidural fentanyl, Postoperative pain, PCA

## 서 론

수술후 대부분의 환자들에게 관습적인 방법으로 진통제를 투여하여 수술후 통증조절을 시행하고 있으나 적당한 제통효과를 거두지 못하고 있다. 최근 급성통증에 대한 기전의 규명은 수술후 적절한 통증 관리를 시행하는데 도움이 되고 있다. 근래에 동물실험과 임상연구에서 지속적인 구심성자극으로 인해 장기간의 중추신경계의 기능변화를 만들 수 있다고 보고되고 있다<sup>1~3)</sup>. 수술에 의해 손상된 조직 부위의 침해자극이 구심성 신경종말의 역치를 저하시키며 말초감작과 척추신경의 흥분을 연장시켜 손상된 조직과 주위에 인접한 정상조직에서도 자극에 대한 반응을 증가시키는 중심성 감작을 야기시킨다<sup>4,5)</sup>. 이를 방지하기 위해 수술 시작전에 절개부위의 국소침윤마취<sup>6~8)</sup>, 신경 차단법<sup>9,10)</sup>, 전도차단법<sup>11~13)</sup>, 진통제의 전신적 전투여<sup>14~16)</sup>, 그리고 복합처치<sup>17)</sup> 등 여러가지 연구가 진행되어 오고 있다. 그러나 아직 침해자극에 의한 중추성 변화를 예방하여 수술후 통증과 진통제의 사용을 감소시키는 확실한 방법이 연구중에 있으며, 결과에 있어서도 논란이 되고 있다.

흡입마취제를 이용한 전신마취나 경막외강에 국소마취제를 투여하여 전도를 차단하는 것은 중심성 감작을 완전히 차단할 수 없다고 한다<sup>18~23)</sup>. 또한 아편양제제들의 술전 사용 역시 수술후 진통효과에 대해 논란이 되어 오고있다. 이에 저자들은 제왕절개를 받을 산모에게 국소마취제를 이용한 경막외마취하에 수술전에 아편양제제인 fentanyl을 경막외강으로 투여한 군과 수술종료전에 투여한 군간의 술후 진통효과를 patient controlled analgesia(이하 PCA라고 함)를 이용해 비교하고자 본 실험을 시행하였다.

## 대상 및 방법

제왕절개술이 예정된 산모중에 ASA CLASS I-II에 속하며 술후 통증관리를 원하는 28명의 산모를 대상으로 실시하였다. 이들중 이미 산통이 시작된 산모, 전자간증, 자간증이 있는 산모들은 실험대상에서 제외하였다.

수술실 도착후 18 G. Tuohy needle로 제 2~3

요추간을 통해 정중방법으로 경막외강을 천자하였다. 저항소실법을 이용하여 경막외강을 확인한 후 20 G 경막외 카테타를 두경부 방향으로 5 cm 삽입 거치한 후 2% lidocaine (lidocaine HCL<sup>®</sup>, 대한) 2 ml의 시험용량을 경막외 카테타를 통해 주입하였다.

산모는 14명씩 2군으로 나누어 1군은 수술시작전 10분에 2% lidocaine 20 ml와 fentanyl (fentanyl citrate<sup>®</sup>, 명문) 50 mcg을 경막외카테타를 통해 주입하였고, 2군은 수술전 10분에 2% lidocaine 20 ml을 주입하고 수술종료 10분전에 fentanyl 50 mcg을 경막외 카테타를 통해 주입하였다.

마취유도는 항히스타민 제제인 pheniramine maleate(Avil<sup>®</sup>, 한독) 1 mg/kg, thiopental sodium (치오닐<sup>®</sup>, 대한) 5 mg/kg, succinylcholine(일성) 1 mg/kg정주 후 기관내 삽관을 시행하고 근육이완을 위해 vecuronium(norcuron<sup>®</sup>, 한화) 4 mg을 정주하였다. 마취유지는 N<sub>2</sub>O 2 L/min, O<sub>2</sub> 2 L/min를 사용하여 호기말 이산화탄소 분압이 30~35 mmHg가 유지되도록 조절호흡을 실시하였다.

수술후 통증관리를 위해 산모가 마취에서 각성 후 통증을 느낄 때 경막외 PCA(Pain management Provider, Abbott, U.S.A.)을 이용하여 2 mg/ml meperidine(Pethidine<sup>®</sup>, 대원)과 0.7 mg/ml bupivacaine(Pucaine<sup>®</sup>, 이연)을 loading dose 4 ml 투여 후 시간당 2 ml로 지속적 주입하였고 자가조절 주입으로 일회당 1 ml가 30분 마다 주입되도록 하였다.

통증정도 평가는 0-10(0: 통증이 없음, 10: 참을 수 없는 통증)점으로 VAS(visual analogue scale) 통증점수를 이용하였고, 술후 1, 2, 3, 6, 12, 24시간과 48시간에 점수를 비교하였다. 수술종료후 부터 환자가 의식을 회복한 후 VAS 5점 이상의 통증을 호소할 때까지를 수술후 진통작용시간으로 하여 두군을 비교하였고, 이때부터 PCA를 이용하여 통증조절을 시작하였다. 수술후 48시간까지 PCA를 통한 환자의 자가주입횟수와 meperidine의 총투여량, 그리고 시간당 경막외주입량을 비교하였다.

모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였고, 두군간에 통계적 검증은 unpaired t-test를 사용하였으며, P<0.05를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

**결 과**

1) 산모의 나이는 1군에서  $29 \pm 3.6$ 세, 2군에서  $29 \pm 4.5$ 세였고, 체중은 1군에서  $65.4 \pm 6.3$  kg, 2군에서  $69.5 \pm 7.7$  kg으로서 두군간에 유의한 차가 없었으며, 수술시간은 1군에서  $34.6 \pm 7.2$ 분, 2군에서는  $31.0 \pm 9.8$ 분으로서 두군간에 유의한 차가 없었다(Table 1).

2) 수술후 진통작용시간은 1군에서  $100.4 \pm 44.1$ 분,

2군에서  $93.9 \pm 51.9$ 분으로 두군간에 유의한 차가 없었다(Table 2).

3) 수술 후 VAS 통증점수는 술후 1, 2, 3, 6, 12, 24과 48시간에 1군에서  $3.8 \pm 1.4$ ,  $4.6 \pm 1.2$ ,  $4 \pm 1.5$ ,  $2.6 \pm 1.9$ ,  $2.6 \pm 1.9$ ,  $2.4 \pm 0.5$ 과  $2.4 \pm 0.5$ 이었고, 2군에서는  $3.3 \pm 1.1$ ,  $4.4 \pm 1.6$ ,  $4.1 \pm 1.8$ ,  $3.0 \pm 1.3$ ,  $2.6 \pm 0.8$ ,  $2.6 \pm 0.8$ 과  $2.5 \pm 0.5$ 로서 두군간에 유의한 차가 없었다(Fig. 1).

4) 수술후 PCA 자가주입 횟수는 1군에서  $9.1 \pm 8.1$

**Table 1. Demographic Data of Parturient (mean  $\pm$  SD)**

	Group 1	Group 2
Number	14	14
Age(years)	$29.0 \pm 3.6$	$29.1 \pm 4.4$
Weight(kg)	$65.4 \pm 6.3$	$65.9 \pm 7.7$
Duration of operation(minutes)	$34.6 \pm 7.2$	$31.0 \pm 9.8$

Group 1; Administration of fentanyl epidurally 10 minutes before operation

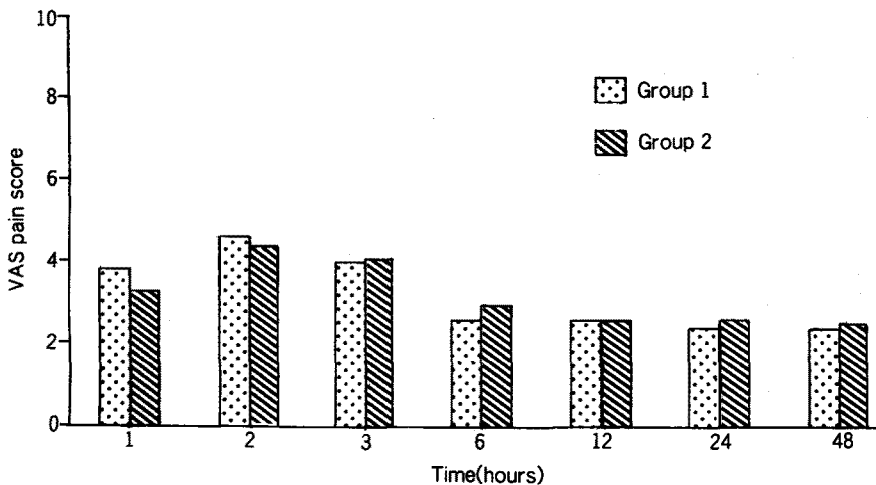
Group 2; Administration of fentanyl epidurally 10 minutes before the end of operation

**Table 2. Results of Postoperative Pain Management (mean  $\pm$  SD)**

	Group 1	Group 2
Analgesic duration (minutes)	$100.4 \pm 44.1$	$93.9 \pm 51.9$
Times of PCA	$9.1 \pm 8.1$	$14.1 \pm 17.4$
Total meperidine dose (mg)	$211.2 \pm 32.3$	$221.8 \pm 69.7$
Hourly meperidine dose (mg/hr)	$4.6 \pm 0.4$	$4.8 \pm 1.0$

Group 1; Administration of fentanyl epidurally 10 minutes before operation

Group 2; Administration of fentanyl epidurally 10 minutes before the end of operation



**Fig. 1. Comparison of VAS pain score.**

Group 1; Administration of fentanyl epidurally 10 minutes before operation

Group 2; Administration of fentanyl epidurally 10 minutes before the end of operation

회, 2군에서  $14.1 \pm 17.4$  회로 두군간에 유의한 차가 없었다(Table 2).

5) 수술후 48시간 동안 PCA를 통한 meperidine의 총투여량은 1군에서  $211.2 \pm 32.4$  mg, 2군에서  $221.8 \pm 69.7$  mg으로 두군간에 유의한 차가 없었다(Table 2).

수술후 PCA를 통한 경막외강 시간당 meperidine 주입량은 1군에서  $4.6 \pm 0.4$  mg/hr, 2군은  $4.8 \pm 1.0$  mg/hr로서 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

## 고 찰

최근 동물실험이나, 임상연구에서 조직의 손상으로 중추신경계 기능이 장기간의 변화를 일으키며, 말초손상이 후각신경세포에 장기간동안 과흥분을 일으킬 수 있다고 한다. 이들 변화의 기전은 연접부 활동이 증가하거나 억제성 자극이 감소됨으로서 일어날 수 있으며, 이들은 neurokinin과 NMDA receptor 기전에 의해 이차적 전령물질들과 유전자표현의 변화를 유발하기 때문이라 한다<sup>24)</sup>. 또한 무해한 자극에 의해서도 유수구심성 섬유들의 변형을 일으켜 과흥분을 유발시키고 이들 섬유들의 활성화가 통증을 느끼게 한다는 보고도 있다<sup>15)</sup>. 그리고 설치류를 이용한 실험에서 구심성신경에 고강도의 전기자극을 가하거나 표피의 유해자극 수용체가 손상시에는 국소마취제로 차단하거나, 신경의 절단, 후각신경근절개술등으로도 신경변화나 행동변화를 지속적으로 일으킨다고 한다<sup>1, 2, 25~27)</sup>. 이전의 유해자극이 멈춘후에 절단된 신경으로부터 지속적인 자극이 없이도 척수에서 장기간 흥분을 유발한다<sup>27)</sup>. 중추 신경성 통증의 임상적 증거는 사지절단 환자 연구에서 환상지통이 감각 성질과 위치가 절단전의 통증을 유발시킨 부위와 비슷한 부위의 호소로 증명된다<sup>28, 29)</sup>.

이러한 중추성 변화들이 조직손상 전에 신경차단이나 아편양제제의 투여에 의해 예방될 수 있거나 없앨 수 있다고 했다<sup>30)</sup>. 따라서 수술전 진통제의 투여가 중추성 과흥분을 예방할 수 있으며 결과적으로 수술후에 진통제를 투여한 것보다도 효과적으로 수술후 통증을 감소시킬 수 있을 것으로 생각해 왔다<sup>31)</sup>. 그러나 실험결과 분명히 유해자극 전에 미리 통증을 차단하는

것이 바람직하다고 나타내고 있으나, 임상적으로는 동물실험 연구결과와 동일하지 않았다<sup>32, 33)</sup>. 임상연구에서 조직손상에 의한 척수의 과흥분을 예방하거나 없애기 위하여 여러가지 방법을 사용하였으나, 수상 후의 변화가 수술후 통증양상에 대해 어떤 중요성이 있는지를 증명하지 못했다<sup>34)</sup>. 중추적 변화들이 수술후 통증에 미치는 영향은 단시간이며 대부분 수술환자들에게는 임상적으로 중요하지 않다고도 한다<sup>35)</sup>.

수술전에 통증 차단에 이용되는 약제들에는 NSAID들, 국소마취제, 그리고 아편양제제의 세종류가 있고, 투여방법으로는 국소적투여, 전신적 투여, 경막외강 투여 그리고 척수강내 투여등이 있다. 전신적 아편양제제의 투여로 전연접부상에 신경전달물질의 분비를 감소시키고, 후연접부상의 후각신경세포막을 과분극시키는 작용이 있다고 한다<sup>14)</sup>. 수술전에 투여한 진통제가 후각세포에서 일차적 구심성 유발 탈분극의 생성을 예방하고, 중추성 감각을 예방한다고 하며, 또한 소량의 morphine 투여로 중추성 감각의 발생을 예방하는 것으로 알려져 있다<sup>15)</sup>.

수술전에 대퇴신경 차단을 받은 환자들이나 서혜부 탈장술시에 국소침윤마취를 받은 환자들에서 국소마취를 받지않은 환자보다 수술후 통증이 적었으며, 진통제의 소모량도 적었다고 하며<sup>6-9, 11, 36, 37)</sup>, 또한 술전 국소차단의 진통효과는 신경전도 차단의 작용시간보다도 연장되었다 한다. 이는 아마도 수술중에 국소마취제의 침윤이 신경의 나트륨 통로 차단효과와 항염증작용이 있기 때문인 것으로 생각되며<sup>37)</sup>, 국소침윤이 신경차단보다도 효과가 있는 것으로 생각된다.

그러나 종래 국소마취제나 아편양제제들에 의한 관습적인 진통방법들이 통증을 완전히 차단시키지 못하는 원인은 수술중에 구심성 C-섬유의 불충분한 차단에 기인하는 것으로 설명된다<sup>18~23)</sup>.

수술전에 척수나 경막외 차단이 수술시작후의 차단에 비해 수술후 진통효과의 차이가 없었다고 하며, 이는 전도차단보다는 부위적 차단이 훨씬 더 효과적이라는 것을 의미한다<sup>12, 13, 17)</sup>. 특히 경막외강이나 척수강내에 국소마취제를 사용시에는 체성감각 유발 피질전위와 구심성 유도 부하반응들이 모두 그대로 존재한다고 한다<sup>38)</sup>. 그러므로 수술중 진통시에는 효과적이지만<sup>7, 11~13)</sup>, 수술후 통증의 예방에는 불충분하여 수술후 진통효과를 위해서는 술전에 절개부위의 국소마취제의 침윤

이나 아편양제제의 병용투여가 필요하다<sup>7,8,10,11)</sup>. 질식 자극적출술을 받는 환자에게 수술전에 bupivacaine을 투여한 경막의 차단술을 시행한 경우와 수술시작 후에 시행한 경우를 비교했을 때 두 군간에 통증정도와 수술후 진통제 요구량이 동일했으며<sup>13)</sup>, 또한 소아 외래수술 환자에서 미추차단술을 시행했던 경우에도 술전과 술후에 차이가 없었다<sup>12)</sup>. 또한 대장수술시에 경막외강에 bupivacaine과 morphine을 수술전과 수술시작 후에 투여한 후 지속적으로 소량을 주입시에 수술후 72시간동안 통증정도와 morphine의 추가요구량에 차이가 없었다<sup>17)</sup>.

한편 수술전에 아편양제제의 투여가 수술후 진통을 위한 중진통제의 양을 감소시키며, 진통을 요구하는 시간을 증가시키고 또한 수술후 진통을 요구하는 환자수를 반으로 감소시켰다고 한다<sup>39,40)</sup>. 또한 수술전 ibuprofen이나 codein투여시 수술후 진통시간이 더 연장되었다고 하며<sup>41)</sup>, 개흉술의 경우에서도 수술전에 경막외강에 fentanyl 4 mcg/kg을 단독투여시에 수술후에 투여한 경우보다도 개흉술후에 12시간에서 24시간 사이에 진통제 요구량이 감소했다고 한다<sup>42)</sup>. 그러나 대구치수술을 받는 환자에서는 술전에 fentanyl 1 mcg/kg를 정주한 결과 현저한 차이가 없었다고 한다<sup>43)</sup>. 이는 용량이 부족하였던 것으로 생각된다. 이러한 술전 처치법들을 복합적으로 사용하기도 하며<sup>17)</sup>, 이경우에 복합사용의 특수한 결과인지 혹은 한가지 약제의 효과때문인지 결과를 확인하는 것은 어렵다. 그리고 복합사용의 효과들이 상가작용인지 혹은 상승작용으로 인한 상호작용인지를 확인하는 것도 불가능하다. 따라서 수술후 통증을 예방하기 위해서는 아편양제제의 적절한 선택, 용량, 투여방법 그리고 투여시기들이 좀더 연구되어야 한다. 실험결과와 임상결과 사이에 불일치 및 수술환자에서 수술전처치의 현저한 부정적인 임상적 결과에 관하여 몇가지로 설명할 수 있다. 첫째로 중추성 감각은 수술부위의 지속적 염증 반응과 통각과민반응으로 인해 수술중뿐아니라 수술후에도 일어날 수 있다. 둘째 수술중 시행한 유해자극의 차단효과가 중추신경들의 수술후 감각을 감소시키기에 충분하지 않을 수 있다는 것이다.

본 실험은 수술중에 N<sub>2</sub>O와 O<sub>2</sub>만을 사용한 약한 전신마취를 병용하여 국소마취제를 사용한 경막의 차단술을 시행하였다. 흡입마취제 및 경막의 차단은 수술

중의 조직손상에 의한 침해수용성 구심성 섬유들의 척수 후각으로 가는 신경전도를 완전히 차단시킬 수 없었다<sup>18~23)</sup>. 그리고 병용했던 전신마취 역시 구심성섬유의 전도를 완전히 차단할수 없기 때문에 발현시간이 빠른 fentanyl을 수술전에 국소마취제와 함께 경막외강으로 투여한 군과 수술종료전에 동량의 fentanyl을 경막외강에 주입한 결과를 비교하였다. 그러나 작용시간이나 추가로 자가주입한 진통제의 주입 횟수, meperidine의 수술후 48시간 동안의 총투여량, 시간당 주입량, 그리고 수술후 통증점수에 있어 두군간에 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 이는 상기 동물실험결과와 일치하지 않았으며 수술중 수술에 의한 침해자극이 중추성변화를 예방할 수 없었던 것으로 추정된다. 이에 대한 몇가지 이유를 추론하면 우선 경막외 fentanyl의 양이 수술자극을 차단하기에 불충분했거나, fentanyl 주입 후 수술시작까지 준비시간이 fentanyl의 효과를 충분히 나타낼 수 없었을 가능성이 있으며, 수술시간 동안 fentanyl의 작용시간이 충분하였는지 의심스러우며, 수술후의 통증을 일으키는 손상조직의 염증반응과 통각과민을 차단할 만큼 fentanyl의 수술후 작용시간이 충분하였는지 등에 대한 의문이 제시된다. 따라서 수술의 유해자극을 충분히 차단할 수 있는 진통효과를 갖는 적당한 진통제의 선택과 수술시간을 고려한 충분한 작용시간을 갖는 진통제의 선택이 중요할 것으로 사료되며, 수술자극을 충분히 차단할 수 있는 각 진통제의 용량을 선택하는 것과 그리고 기타 약제 투여 방법들과 유해자극에 의한 침해수용성 구심성 섬유차단법들이 역시 중요할 것으로 생각된다. 앞으로 수술후 통증을 예방하거나 감소시키기 위한 방법의 개발로 수술전 혹은 수술후 유해자극에 의한 수술후 만성통증 발생과 그리고 신경변증성 통증의 발생을 줄이기 위해 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

본 실험에서는 제왕절개술이 예정된 산모를 대상으로 하여 경막외 부위마취와 전신마취하에 수술로 인한 중심성 감각을 예방하기 위해 수술전 경막외 fentanyl 투여와 수술종료전 경막외 fentanyl 투여를 비교한 결과, 술후 진통작용시간, 술후 48시간 동안의 PCA를 이용한 환자자가 투여횟수, 수술후 48시간 동

안에 meperidine의 총 투여량, 시간당 meperidine의 주입량 및 수술 1, 2, 3, 6, 12, 24시간 그리고 48시간에 VAS통증점수에 의한 통증정도에 있어 양군간에 차이가 없었다. 본 실험을 통해 수술전 fentanyl 50 mcg의 경막외강의 투여는 수술후 진통효과에 영향을 미치지 못했고 동물실험과 실제 임상연구 결과 사이에 차이가 있다는 것을 확인하였다. 술후 통증의 예방 및 통증관리를 위해 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-8.
- 2) Woolf CJ. Long term alterations in the excitability of the flexion reflex produced by peripheral tissue injury in the chronic decerebrated rat. *Pain* 1984; 18: 325-43.
- 3) Urban L, Randic M. Slow excitatory transmission in rat dorsal horn: possible mediation by peptides. *Brain Research* 1984; 290: 336-41.
- 4) Kuhn A, Cooke K, Collins M, Jones JM, Mucklow JC. Perceptions of pain relief after surgery. *Br Med J* 1990; 300: 1687-90
- 5) Lavies N, Hart L, Rousefell B, Runcimann W. Identification of patient, medical and nursing staff attitudes to post-operative opioid analgesia: stage 1 of a longitudinal study of post-operative pain. *Pain* 1992; 48: 313-9.
- 6) Jebeles JA, Reilly JS, Hutierrez JF, Bradley EL, Kissin I. The effect of pre-incisional infiltration of tonsils with bupivacaine on the pain following tonsillectomy under general anesthesia. *Pain* 1991; 47: 305-8.
- 7) Tversloy M, Cozakov C, Ayache M, Bradley EL, Kissin I. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70: 29-35.
- 8) Mogensen T, Bartholdy J, Sperling K, Ibsen M, Eliassen K. Preoperative infiltration of the incisional area enhances postoperative analgesia to a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen after upper abdominal surgery. *Reg Anesth* 1992; 17(35 Suppl): 74.
- 9) Ringrose NH, Cross MJ. Femoral nerve block in knee joint surgery. *Am J Sports Med* 1984; 12: 398-403.
- 10) Buggedo GJ, Carcamo CR, Mertens RA, Dagnino JA, Munoz HR. Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. *Reg Anesth* 1990; 15: 130-3.
- 11) Shapiro LA, Hoffman S, Jedeikin R, Kaplan R. Single-injection epidural anesthesia with bupivacaine and morphine for prostatectomy. *Anesth Analg* 1981; 60: 818-20.
- 12) Rice LJ, Pudimat MA, Hannallah RS. Timing of caudal block placement in relation to surgery does not affect duration of postoperative analgesia in paediatric ambulatory patients. *Can J Anaesth* 1990; 37: 429-31.
- 13) Pryle BJ, Vanner RG, Enriquez VN, Rynolds F. Can pre-emptive lumbar epidural blockade reduce postoperative pain following lower abdominal surgery? *Anaesthesia* 1993; 48: 120-3.
- 14) Dickenson AH. Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioids. *British Medical Bulletin* 1991; 47: 690-702.
- 15) Woolf CJ, Wall PD. Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of c-fiber on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986; 64: 221-5.
- 16) Ejnell H, Bjorkman R, Wahlander L, Hedner J. Treatment of postoperative pain with diclofenac in uvulopalatopharyngoplasty. *Br J Anaesth* 1992; 68: 76-80.
- 17) Dahl JB, Hansen BL, Hjortso NC, Erichsen CJ, Moiniche S, Kehlet H. Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1992; 69: 4-8.
- 18) Torebjork HE, Lundberg LER, La Motte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol* 1992; 448: 765-80.
- 19) Pearce RA, Stringer JL, Lothman EW. Effect of volatile anesthetics on synaptic transmission. *Anesthesiology* 1989; 71: 591-8.
- 20) Yaksh TL, Abram SE. Preemptive analgesia: A popular misnomer, but a clinically relevant truth? *APS* 1993; 2: 116-21.
- 21) Lund C, Selmar P, Hansen OB, Kehlet H. Effect of intrathecal bupivacaine on somatosensory evoked

- potentials following dermatomal stimulation. *Anesth Analg* 1987; 66: 809-13.
- 22) Rawal N, Schollin J, Wesstrom G. Epidural versus combined spinal epidural block for cesarean section. *Acta Anaesth Scand* 1988; 32: 61-86.
- 23) Dahl JB, Rosenberg J, Lund C, Kehlet H. Effect of thoracic epidural bupivacaine 0.75% on somatosensory evoked potentials after dermatomal stimulation. *Reg Anesth* 1990; 15: 73-5.
- 24) Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
- 25) Coderre TJ, Grimes RW, Melzack R. Autonomy after nerve sections in the rat is influenced by tonic descending inhibition from locus coeruleus. *Neurosci Lett* 1986; 67: 82-6.
- 26) Katz J, Vaccarino AL, Coderre TJ, Melzack R. Injury prior to neurectomy alters the pattern of autonomy in rats. *Anesthesiology* 1991; 75: 876-83.
- 27) Coderre TJ, Melzack R. Cutaneous hyperalgesia: contributions of the peripheral and central nervous systems to the increase in pain sensitivity after injury. *Brain Research* 1987; 404: 95-106.
- 28) Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: Incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 1985; 21: 267-78.
- 29) Katz J, Melzack R. Pain 'memories' in phantom limbs: Review and clinical observations. *Pain* 1990; 43: 319-36.
- 30) Woolf CJ, Wall PD. Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fiber input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986; 221-5.
- 31) Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-90.
- 32) Katz J, Kavanagh BP, Clairoux M, Sandler AN. Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth* 1993; 70: 378-84.
- 33) Dahl JB, Kehlet H. Preoperative epidural fentanyl, neuroplasticity and postoperative pain. *Anesthesiology* 1993; 78: 801-2.
- 34) Dahl JB, Kehlet H. Preemptive analgesia-Is it effective in postoperative pain? *Pain Digest* 1994; 4: 106-9.
- 35) Moiniche S, Dahl JB, Kehlet H. Time course of primary and secondary hyperalgesia after heat injury to the skin. *Br J Anaesth* 1993; 71: 201-5.
- 36) Ejlersen E, Andersen HB, Eliassen K, Mogesen T. A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth Analg* 1992; 74: 495-8.
- 37) Dierking GW, Dahl JB, Kanstrup J, Dahl A, Kehlet H. Effect of pre- vs postoperative inguinal field block on postoperative pain after herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 1992; 68: 344-8.
- 38) Dirkes WE, Rosenberg J, Lund C, Kehlet H. The effect of subarachnoid lidocaine and combined subarachnoid lidocaine and epidural bupivacaine on electrical sensory thresholds. *Reg Anesth* 1991; 16: 262-4.
- 39) McQuay HJ. Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 1-3.
- 40) Kiss IE, Kilian M. Does opiate premedication influence postoperative analgesia? *Pain* 1992; 48: 157-8.
- 41) Hill CM, Carroll MJ, Giles AD, Pickvance N. Ibuprofen given pre- and post-operatively for the relief of pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 420-4.
- 42) Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-46.
- 43) Campbell WI, Kendrick R. Intravenous diclofenac sodium. Does its administration before operation suppress postoperative pain? *Anaesthesia* 1990; 45: 763-6.