

Nalbuphine HCL(Nubain[®])을 이용한 균형마취

계명대학교 의과대학 마취과학교실 및 의과학연구소

배 정 인

Balanced Anesthesia with Nalbuphine Hydrochloride (Nubain[®])

Jung In Bae, M.D.

Department of Anesthesiology,

*Keimyung University School of Medicine and Institute for Medical Science,
Taegu, Korea*

= Abstract =

Nalbuphine hydrochloride produces agonistic analgesic effects at the kappa-receptor and antagonistic effects at the mu-receptor. The aim of this study was to evaluate the hemodynamic effects of nalbuphine hydrochloride during balanced anesthesia.

20 patients, American Society of Anesthesiologists physical status I and II, were scheduled for elective surgery. All patients were administered nalbuphine hydrochloride and glycopyrrolate IM 60 min. for premedication. Induction was established with pentothal sodium and succinylcholine after preoxygenation. 1.0 mg/kg of nalbuphine hydrochloride was administered more than 1 min. period in bolus. N₂O/O₂ (2:1), nalbuphine hydrochloride, and non-depolarizing muscle relaxant were administered for maintenance.

The mean age of the patients was 49±6.8 years and there were eight men and twelve women. The duration of the operation and recovery time were 207±3.3 min. and 247±34.8 min. respectively. The mean arterial pressure was 93.6±7.8 mmHg preoperatively, 116.2±18.0 mmHg intraoperatively, 95.1±14.8 mmHg postoperatively. The arterial blood gases were analysed for the evaluation of ventilatory function. The PaCO₂ was 42.9±2.8 mmHg preoperatively, 41.1±1.2 mmHg postoperatively. The PaO₂ was 91.9±6.42 mmHg preoperatively, 93.8±3.91 mmHg postoperatively. pH was 7.39±0.03 preoperatively, 7.35±0.02 postoperatively.

There were no statistically significant differences regarding vital signs, arterial blood gas analysis and respiratory rate measured at preoperative, intraoperative, and postoperative states.

Taken these all together, we conclude that nalbuphine hydrochloride is the safe drug for balanced anesthesia because of its cardiovascular stability, no respiratory disturbance, tolerable postoperative pain, rapid recovery of consciousness, few side effects, drug toxicity and low cost of drug.

Key Words: Balanced anesthesia, Nalbuphine.

연구대상 및 방법

서 론

Crile (1910)에 의해서 한가지 마취약제를 사용하여 마취를 시행한 것 보다 여러 가지 마취약제를 결합해서 마취를 시행하는 경우가 더 이상적인 마취상태를 초래할 수 있다는 개념이 제안된 당시만 해도 수술하는 동안에 동반되는 psychic stimuli (청각, 시각, 후각)은 매우 얇은 마취 상태하에서 방지할 수 있으며 통증은 국소마취제에 의해서 방지될 수 있다고 주장했다. Jackson (1915)은 여러 가지 마취약제를 결합하여 마취를 시행함으로써 장시간 마취를 시행할 수 있는 방법에 대하여 기술하였으며 Lundy (1926)가 균형마취란 용어를 최초로 사용한 후 수술하는 동안 마취약제를 결합하여 사용함으로써 환자를 더욱 더 안전하게 유지할 수 있다고 주장했다. Orange & Broad (1938)은 thiopental 단독으로 마취를 시행하는 것 보다 thiopental, N₂O, O₂를 결합하여 마취를 시행하는 경우에 그 마취상태의 결과가 훨씬 좋았다고 주장했으며 1942년 근이완제인 tubocurarine가 Griffith & Johnson (1942)에 의해서 소개된 후 균형마취는 의의있는 발전을 하게 되었다.

주동근 길항형 (agonist-antagonist type)의 아편양제제인 nalbuphine hydrochloride는 kappa 수용기에 주동근작용이 주로 있고 mu 수용기에 길항작용이 있으며 심근억제 및 호흡억제효과가 비교적 적은 약제이므로 최근에 마취 전처치 및 술후 통증완화를 위하여 많이 사용되고 있다.

저자는 진통작용이 강한 약제인 nalbuphine hydrochloride를 술중에 사용하여 술후 호흡기능에 상당한 영향을 초래하는 상복부 수술을 선택하여 균형마취를 시행하여 이에 보고하는 바이다.

수술이 계획된 환자 중 미국마취과학회 분류법에 의해 환자상태가 I 혹은 II에 속하는 환자 20명을 대상으로 하였다. Nalbuphine hydrochloride는 제왕절개술이 계획된 산모, 소아환자, 두개강내압이 증가될 수 있는 두개 손상받은 환자, 외래환자, 응급수술받은 환자, 정신적인 장애가 있는 환자들은 제외되었다.

마취 전 처치로 nalbuphine hydrochloride 0.1 mg/kg, glycopyrrolate 0.2 mg을 수술 1시간 전에 근주하고 환자가 수술실에 도착하면 먼저 18 gauze 카데터로 정맥로를 확보하였다. 마취직전에 활력징후는 자동혈압기인 CRITIKON (CRITIKON, INC., USA)을 사용하여 3회 이상 측정하여 그것을 평균하여 기본 활력징후로 하였다. 본 연구를 시행하기 전에 연구내용에 대하여 보호자 및 환자에게 충분한 설명을 한 후 동의를 구하여 시행하였다.

마취유도는 100% 산소를 산소마스크를 사용하여 예비산소포화를 시키면서 비탈분극성 근이완제로 precurarization을 시행하고 midazolam을 정주한 후 pentothal sodium 3-5 mg/kg과 succinylcholine 1.0 mg/kg을 정주하고 기관내삽관을 시행한 후 반 폐쇄식 순환방법을 이용하여 N₂O/O₂를 2:1의 비율로 호흡기에 연결하여 조절호흡을 시행하였다. 마취유지를 위하여 nalbuphine hydrochloride 1.0 mg/kg을 1분 이상 천천히 혈관내로 정주하였으며 피부절개술을 시행하기 전 비탈분극성 근이완제인 pancuronium 0.1 mg/kg을 정주하였다. 그리고 활력징후를 5분마다 자동혈압기 CRITIKON (CRITIKON, INC., USA)로 측정한 후 기록지에 기록하였고 혈압이 기본 혈압 보다 20% 이상 증가한 경우는 nalbuphine hydrochloride를 0.25-0.5 mg/kg을 추가 투여하였다.

수술종료 후 pyridostigmine과 glycopyrrolate를 환자에게 투여하여 잔여 근이완제의 효과를 환원시키고 N₂O의 공급을 중단하고 100% 산소 (5 L/min)공급을 5분 이상 유지하였다. 이때 환자에게 눈을 뜨라고 지시하여 환자가 눈을 뜨고 의식이 회복되면 기관내삽관 튜브를 발관한 후 심호흡을 시키고 산소 마스크로 100% 산소공급을 시킨 후 환자를 회복실로 이송하였다.

술전 수술실에서 마취직전에 환자의 호흡수를 3번 이상 측정한 후 평균치를 기본 호흡수로 하였고 술후 회복실에서 호흡수도 동일한 방법으로 측정하였다. 호흡저하 여부를 비교 관찰하기 위하여 술전, 수술이 시작된 후 30분 또 술후 회복실에 환자를 이송한 30분 후 동맥혈가스치를 분석하였다.

회복실에서 환자를 관찰하면서 산소마스크로 산소를 공급하고 활력징후를 측정한 후 기록지에 기록하고 통증, 의식상태 등을 관찰하였다. 회복실에 환자가 도착한 30분 후부터 통증검사를 시행하였고 통증검사는 통증을 호소하지 않는 경우는 0점, 통증이 약간 있는 경우 1점, 더 심한 경우 2점, 통증이 심해서 진통제를 투여해야 할 경우는 3점으로 하였다 (Blumberg *et al*, 1968; Wallenstein & Houde, 1975; Beaver & Feise, 1978). 환자의 회복점수가 8~10점이면 회복실 기록지에 기록한 후 병실 간호사에게 환자를 인계하였다. 다음날 마취과 회진을 시행하여 술후 발생할 수 있는 통증, 호흡장애, 활력징후, 진정 (sedation), 발한, 구역질 및 구토, 현기증, 구내건조, 두통 등을 중점적으로 관찰하였다. 결과는 평균±표준편차 (mean±SD)로 표시했고 모든 통계적 처리는 반복측정자료의 분산분석법 (Repeated Measurement Analysis of Variance)(ANOVA)을 이용하여 통계처리로 분석하였다.

결 과

Nalbuphine hydrochloride를 사용하여 균형마취를 시행한 환자의 일반적인 통계자료는 Table 1과 같다. 수술시간이 가장 빨리 끝난 경우는 150분이고 가장 늦게 끝난 경우는 300분으로 평균 207±33.0분이었고 회복시간은 190분에서 345분으로 평균 247±34.8분이었다.

Table 1. Demographic data

No. of patients	20
Sex(M/F)	8/12
Age(yr)	49±6.8
Weight(kg)	54.6±7.4
Height(cm)	160±8.4
Preoperative	
Hb(gm%)	11.8±1.4
Hct(%)	36.0±3.9

All values are expressed as mean±SD.

술후 진통제를 사용한 경우 통증의 정도는 주관적인 것이지만 회복실에서 환자가 회복되는 경우에 통증을 호소하던지 혹은 흥분해서 심하게 움직임으로 다른 진통제를 사용한 경우는 1례도 없었고 술후 24시간 이내에 통증을 견딜 만하다고 했으며 24시간 이후에도 통증이 심해서 진통제를 투여한 경우는 1례도 없었다.

혈압 및 맥박수 변화에 대하여 술전 수축기 혈압은 평균 129±11.2 mmHg, 이완기 혈압 73.5±7.6 mmHg이며 맥박은 평균 88.4±11.7회/분, 평균 동맥압 93.6±7.8 mmHg이고 술중 피부절개시 수축기 혈압은 평균 145.2±19.3 mmHg, 이완기 혈압 92.8±18.0 mmHg이며 맥박은 평균 92.6±6.4회/분, 평균 동맥압 116.2±18.0 mmHg이었고 술후 수축기 혈압은 평균 126.8±11.9 mmHg, 이완기 혈압 75.5±8.5 mmHg이며 맥박은 평균 85.3±11.2

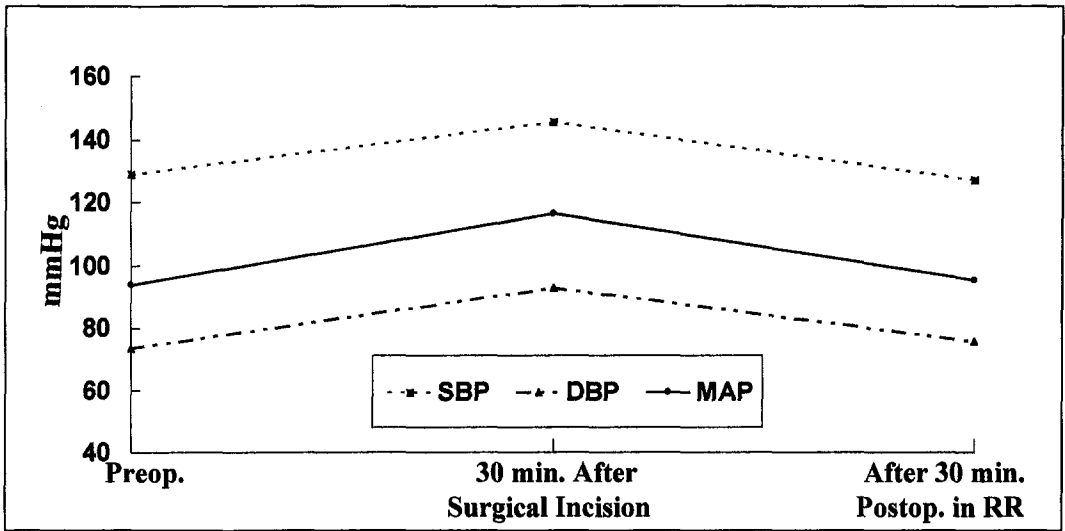


Figure 1. Changes of blood pressure.

SBP : systolic blood pressure
 MAP : mean arterial pressure
 Postop : Postoperation

DBP : diastolic blood pressure
 Preop. : Preoperation
 RR : Recovery Room

회/분, 평균 동맥압 95.1 ± 14.8 mmHg로 피부절개시 활력징후 변화가 있었지만 술전, 술후 활력징후는 별 차이가 없는 것으로 보아 심혈관계에 미치는 영향이 적다는 것을 알

수 있다 (Figure 1). 그러나 한 환자에서 술전 수축기 혈압 125 mmHg, 이완기 혈압 71 mmHg, 맥박 77회/분, 평균 동맥압 92 mmHg였는데 술중 수축기 혈압 160 mmHg, 이

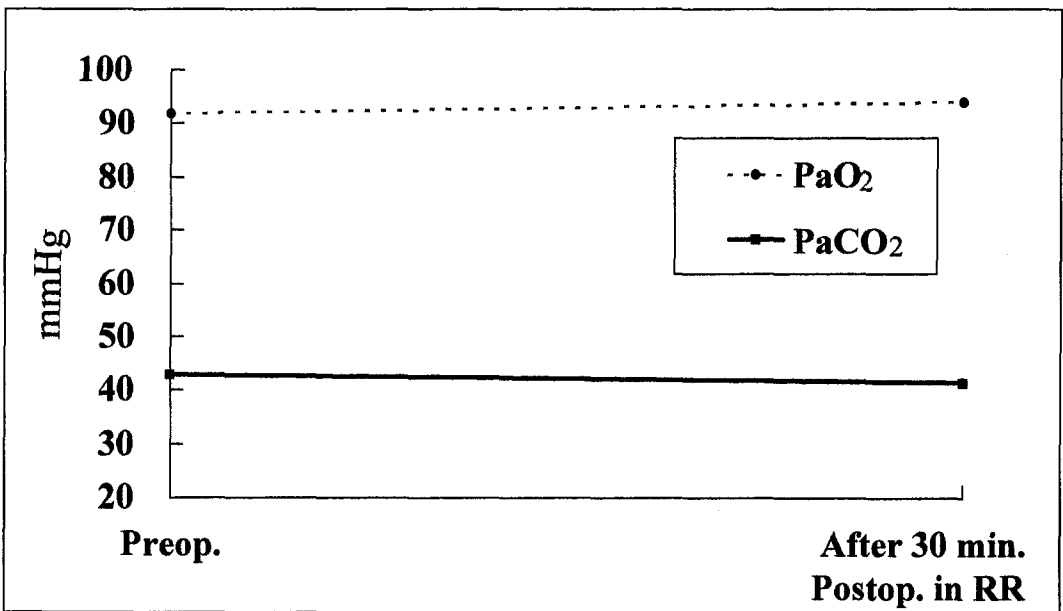


Figure 2. Arterial blood gas analysis.

Preop : Preoperation Postop. : Postoperation

RR : Recovery Room

환기 혈압 90 mmHg이고 맥박 112회/분, 평균 동맥압 140 mmHg로 상승해서 nalbuphine hydrochloride를 추가로 정주한 경우가 1례 있었다.

Nalbuphine hydrochloride을 사용하여 시행한 수술은 위 절제술 12례, 난관 성형술 2례, 담낭 절제술 6례였다.

호흡변화에 있어서 평균 동맥혈 가스분석치를 비교하면 술전 pH 7.39 ± 0.03 , PaCO₂ 42.9 ± 2.8 mmHg, PaCO₂ 91.9 ± 6.42 mmHg 이었고 술후 pH 7.35 ± 0.02 , PaCO₂ 41.4 ± 1.2 mmHg, PaO₂ 93.8 ± 3.91 mmHg로 술전, 술후의 pH, PaCO₂ 와 PaO₂는 유의한 차이는 없었다 (Figure 2).

호흡수는 술전 16회/분에서 22회/분으로 평균 19 ± 1.8 회/분였으며 술후 16회/분에서 21회/분으로 평균 19 ± 1.4 회/분으로 술전, 술후 호흡수에 유의한 차이는 없었고 호흡수와 동맥혈 가스분석치를 비교하면 nalbuphine hydrochloride 1.0 mg/kg 용량을 사용하고 추가로 0.25-0.5 mg/kg을 사용한 경우에 유의한 차이가 없는 것으로 보아 호흡에 미치는 영향이 적다는 것을 알 수 있다.

합병증은 술후 회복실이나 병실에 도착한 후 주사부위 통증, 호흡장애, 활력징후, 진정, 발한, 구역질 및 구토, 구내건조, 두통을 호소한 환자는 1례도 없었고 술후 약 때문에 오는 잠인지 아니면 피곤 때문인지 알 수 없지만 잠이 온다고 호소하는 환자는 많았고 현기증을 호소하는 환자가 2례 있어서 술전, 술후 혈색소치와 헤마토크리트치를 측정한 결과 술전 최저 혈색소치는 10.2 gm/dl에서 최고 15.2 gm/dl로 평균 11.8 ± 1.4 gm/dl이고 헤마토크리트치는 최저 30.0%에서 최고 44.5%로 평균 $36.0 \pm 3.9\%$ 였으며 술후 최저 혈색소치는 10.1 gm/dl에서 최고 13.2 gm/dl로 평균 11.5 ± 1.27 gm/dl이고 헤마토크리트치는 최저 30.2%에서 최고 35.2%로 유의한 차이가 없었다.

고 찰

Nalbuphine hydrochloride (Nubain[®])는 화학구조식이 마약길항제로 널리 사용되는 naloxone과 유사한 주동근 길항형 (agonist-antagonist type)의 아편양제제이며 (De Souza *et al*, 1988) 진정, 진통, 호흡억제효과는 10 mg의 morphine sulfate와 10 mg의 nalbuphine hydrochloride는 비슷하지만 그 이상의 용량에서는 morphine sulfate와 다르게 천정효과 (ceiling effect)가 나타난다고 하였다 (Romagnoli & Keats, 1980).

Romagnoli & Keats(a) (1978)은 20~30 mg의 nalbuphine hydrochloride를 주입한 경우에 호흡에 영향을 미친다고 주장했으며 함병문 외 (1991)는 성인 남자 8명을 대상으로 nalbuphine hydrochloride 0.1 mg/kg 정주가 이산화탄소 반응곡선을 우측으로 이동시켜 호흡억제 효과를 유발한다고 보고했다. 그러나 순수 마약제 사용시 발생한 호흡억제 효과는 naloxone으로 길항될 수 있으나 동시에 진통효과도 길항됨으로 고혈압, 폐부종, 부정맥 등이 발생할 수 있다고 주장했다 (Tabatabal *et al*, 1989). 또 nalbuphine hydrochloride 사용시 진통효과의 환원없이 호흡억제 효과를 환원시킬 수 있을 뿐 아니라 호흡억제 효과를 환원시킬 경우 빈맥, 고혈압, 부정맥 및 폐부종 등도 발생시킬 수 있다고 주장했다 (Blaise *et al*, 1986; Ramsay *et al*, 1985; Moldenhauer *et al*, 1985).

그러나 본 저자의 연구에 의하면 호흡수는 술전, 술후에 유의한 변화가 없을 뿐 아니라 동맥혈가스치도 유의한 차이가 없었으므로 호흡에 미치는 영향은 적다고 할 수 있으며 잔여 근이완제에 대한 효과를 환원시키고자 pyridostigmine과 glycopyrrolate을 사용한 예는 거의 대부분이지만 수술시간이 평균 207분으로 nalbuphine hydrochloride의 작용시간이 소멸되는 시간이므로 호흡억제 효과가 발생된 예는 1례도 없었다.

Nalbuphine hydrochloride는 혈중 제거 반감기가 5시간 정도이고 작용시간은 3~6시간이며 대부분 간에서 대사된다. Nalbuphine hydrochloride는 혈중 히스타민치를 증가시키지않고 0.6 mg/kg의 용량에서 혈역학적 변화가 없던지 가장 미약하다고 주장했으며 (Fahmy *et al*, 1984, Romagnoli & Keats (b), 1978; Lee *et al*, 1981) 심혈관계에 미치는 영향은 적을 뿐 아니라 잘 유지되었다고 주장하였다 (Pugh *et al*, 1989). 술전 및 술후 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥박에 유의한 차이가 없었지만 술전 고혈압으로 치료받은 경력이 있는 한 환자에서 술중 수축기 혈압 125 mmHg에서 160 mmHg, 이완기 혈압 71 mmHg에서 90 mmHg로 상승하였고 맥박은 77회/분에서 112회/분, 평균 동맥압은 92 mmHg에서 140 mmHg로 매우 심하게 상승하여 nalbuphine hydrochloride를 추가로 사용하였다.

합병증으로 술후 진정 (36%)의 빈도가 가장 많았으며 발한, 구역질, 현기증, 구강건조, 두통의 발생은 10% 이하라고 주장하였고 (Magruder *et al*, 1980) 주사부위 통증, 현기증, 구역질 및 구토 등의 합병증이 발생된다고 주장하였다 (Pugh *et al*, 1989). 본 연구에서는 2례에서 술후 현기증을 호소하였으나 이 환자들은 술전 현기증을 종종 호소하던 환자들이었고 이 환자에서 발생된 현기증은 출혈로 인하여 발생된 것인지 그 원인을 알 수 없어 술전, 술후 혈색소와 헤마토크리트를 검사하였으나 술전, 술후의 혈색소와 헤마토크리트는 유의한 차이가 없었고 Magruder (1980), Pugh *et al* (1989) 등이 주장한 것과는 상이하게 다른 합병증은 발생되지 않았다. 그러나 nalbuphine hydrochloride를 마취 전처치로 사용한 경우에 구역질 및 구토가 발생하는 예가 있지만 그 빈도는 morphine sulfate 보다 훨씬 적고 마취 전처치로 nalbuphine hydrochloride를 사용한 본 연구

에서는 구역질 및 구토가 발생된 경우는 1례도 없었다.

Fragen & Caldwell (1977)은 nalbuphine hydrochloride의 진통효과는 morphine sulfate의 0.8~0.9배이고 pentazocine의 3배 정도이며 morphine sulfate의 작용시간과 nalbuphine hydrochloride의 작용시간은 비슷하지만 nalbuphine hydrochloride에서 나타나는 습관성 효력 및 psychomimetic property는 morphine sulfate에서 나타나지 않는다고 주장했다. 저자의 연구에 의하면 nalbuphine hydrochloride의 작용시간은 247분으로 morphine sulfate의 작용시간과 비슷하게 나타났다. 그러나 Magruder *et al* (1980)은 nalbuphine hydrochloride를 1.5 mg/kg 이상을 사용하여 마취를 시행한 경우 술전, 술후의 동맥혈가스치와 호흡수는 유의한 차이가 없다고 주장했으며 Longnecker & Murphy (1992)은 마취를 시행한 경우 허용 nalbuphine hydrochloride의 용량을 0.3~3.0 mg/kg로 사용하였다. 저자는 술중에 nalbuphine hydrochloride의 용량을 1.0 mg/kg을 정주하였고 필요할 경우에 0.25-0.5 mg/kg을 추가로 정주하여 Longnecker & Murphy (1992)이 사용한 허용 nalbuphine hydrochloride 용량의 범위내였다.

요 약

Nalbuphine hydrochloride을 사용하여 균형마취를 시행한 20례의 환자 중 남여는 각각 8례, 12례이며 연령은 평균 49±6.8세였다. 수술시간은 평균 207±33.0분이며 회복시간은 평균 247±34.8분이었고 평균 동맥압은 술전 93.6±7.8 mmHg, 피부절개시 116.2±18.0 mmHg, 술후 95.1±14.8 mmHg였다. 수술을 시행한 환자는 위 절제술 12례, 난관 절제술 2례, 담낭 절제술 6례였다.

동맥혈 가스분석치를 비교하면 술전 PH는 7.39 ± 0.03 , PaCO₂는 42.9 ± 2.8 mmHg, PaO₂는 91.9 ± 6.42 mmHg이고 술후 PH는 7.35 ± 0.02 , PaCO₂는 41.4 ± 1.2 mmHg, PaO₂는 93.8 ± 3.91 mmHg이었다. 호흡수는 술전 평균 19 ± 1.8 회/분, 술후 평균 19 ± 1.4 회/분이었다. 합병증은 구역질 및 구토, 두통, 발한, 구내건조 및 호흡저하는 1례도 없었다.

이상의 결과로 nalbuphine hydrochloride를 사용하여 균형마취를 시행한 결과 nalbuphine hydrochloride는 심혈관계에 미치는 영향이 적고 호흡저하가 적은 약제이며 마취 종료 후 의식회복이 빨랐으며 약 자체의 독성이 적고 효력이 강해서 술후 통증을 호소하지 않는 약이다. 또한 부작용이 적고 약값이 비싸지 않기 때문에 균형마취시 사용하기에 적당한 약제라고 사료된다.

참 고 문 헌

- 함병문, 백희정, 염광원: 정상인에서 Nalbuphine Hydrochloride 정주가 이산화탄소 반응곡선에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1991;24:471-477.
- Beaver WT, Feise GA: A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;204:487-496.
- Blaise GA, McMichan JC, Nugent M, Hollier LH: Nalbuphine produces side-effects while reversing narcotic-induced respiratory depression. *Anesth Analg* 1986; 65:19-23.
- Blumberg H, Dayton HB, Wolf PS: Analgesic properties of the narcotic antagonist EN-2234A. *Pharmacologist* 1968;10: 201-204.
- Crile GW: Phylogenetic association in relation to certain medical problems. *Boston Med Surg J* 1910;163:893-984.
- De Souza EB, Schmidt WK, Kukor MJ: Nalbuphine: An autoradiographic opioid receptor binding profile in the central nervous system of an agonist/antagonist analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244:391-402.
- Fahmy NR, Sunder N, Scoter NA: A comparison of histamine releasing properties and hemodynamic effects of morphine and nalbuphine in human. *Anesth Analg* 1984;63:210-214.
- Fragen RJ, Caldwell N: Acute intravenous premedication with nalbuphine. *Anesth Analg* 1977;56:808-812.
- Griffith HR, Johnson GE: The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942;3:418-420.
- Jackson DE: A new method for the production of general analgesia and anesthesia with a discription of the apparatus used. *J Lab Clin Med* 1915;1: 1-12.
- Lee G, Low R, Amsterdam E: Hemodynamic effects of morphine and nalbuphine in acute myocardial infarction. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:576-579.
- Longnecker DE, Murphy FL: *Introduction to Anesthesia*. 8th ed. WB Saunders, Philadelphia. 1992, pp 102-109.
- Lundy JS: Balanced anesthesia. *Minn Med* 1926;9:399-444.
- Magrude MR, Christafforett R, Difazio CA: Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride. *Anesthesiology* 1980; 7:25-28.
- Moldenhauer CC, Roach GW, Finlayson DC: Nalbuphine antagonism of venti-

- latory depression following high-dose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 62:647-651.
- Organe GSW, Broad RJB: Pentothal with nitrous oxide and oxygen. *Lancet* 1938; 2:1170-1172.
- Pugh GC, Brown DT, Drummond GB: Effect of nalbuphine hydrochloride on the ventilatory and occlusion pressure responses to carbon dioxide in volunteers. *Br J Anaesth* 1989;62:601-609.
- Ramsay JG, Wynands JE, Robbins R, Townsend GE: Early extubation after high-dose fentanyl anesthesia for aorto-coronary bypass surgery: Reversal respiratory depression with low-dose nalbuphine. *Can Anaesth Soc J* 1985;32: 597-601.
- Romagnoli A, Keats AS: Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27:478-485.
- Romagnoli A, Keats AS: Comparative hemodynamic effects of nalbuphine and morphine in patients with coronary artery disease. *Bull Tex Heart Inst* 1978(a);5:19-23.
- Romagnoli A, Keats AS: Comparative hemodynamic effects of nalbuphine and morphine in patients with coronary artery disease. *Bull Tex Heart Inst* 1978 (b);19:27-31.
- Tabatabal M, Kitahata LM, Collins JG: Disruption of the rhythmic activity of the medullary inspiratory neuron and phrenic nerve by fentanyl and reverse with nalbuphine. *Anesthesiology* 1989;70: 489-495.
- Wallenstein SL, Houde RW: The clinical evaluation of analgesic effectiveness. In *Methods in Narcotics Research* by S. Ehrenpreis and E. A. Neidle, Marcel Dekker. *New York* 1975, pp 127-145.