

모르핀, 국마제 및 항우울제의 경막외강내 지속혼주의 효과

순천향 의과대학 마취과학교실 통증 치료실

신형철 · 김정순 · 김일호 · 송후빈
옥시영 · 황경호 · 박 욱 · 김성열

= Abstracts =

Effects of the Mixture of Morphine, Bupivacaine and Antidepressants by Continuous Epidural Infusion in Cancer and Non-cancer Pain

Hyung Chul Shin, M.D., Chung Soon Kim, M.D., Ill Ho Kim, M.D., Hoo Bin Song, M.D.
See Young Ok, M.D., Kyung Ho Hwang, M.D., Wook Park, M.D. and Sung Yell Kim, M.D.

Pain Clinic, Department of Anesthesiology, College of Medicine, Soonchunhyang University

This study was objected to evaluate clinical progressions about both the degree of pain relief and the occurrence of morphine tolerance while the epidural analgesia with low dose of morphine, bupivacaine and antidepressant continued repeatedly at every 5 day intervals of the constant-rate infusion(0.5 ml/hr, 60 ml capacity).

The subjects were divided to 56 cancer and 36 non-cancer patients who failed to respond to palliative treatments.

Before the relief of pain, the pain severity was moderate(10%) and severe(90%).

The dose escalation of morphine noted to 11(20%) patients in cancer pain and to one(5%) case only in non-cancer.

During the epidural analgesia, the effect of pain relief was moderate(11%) and good(89%).

It suggest that the morphine tolerance may be reduced to some degree such as an initial minimum dose of epidural morphine with local anesthetic and antidepressant should be adjusted on an individual basis using the constant-rate infusor, even though rapid dose escalation occurs in some patients who the diseases progress over a short period of time.

서 론

경막외강내 모르핀을 주입하면 통증완화 효과가 우수하다는 것은 주지의 사실이다. 경막외 모르핀 단회 주입(the bolus injection of epidural morphine) 후 통증완화 작용이 24시간 경과하면 본래의 통증양상이 나타날때 비로서 단회주입을 반복시행하는 동안

여러가지 어려움을 겪어왔다.

즉 반복주입의 번거로움, 주입구의 불결 및 감염성의 증가 뿐만 아니라 모르핀 내성 발현과 동시에 많은 량의 모르핀 투여때문에 환자의 평상시 모습, 기력 그리고 사고력등의 급작스런 변화로 시술의사를 당황하게 만들어 왔다. 따라서 경막외강내 모르핀 초회 소량 투여를 매시간 일정주입 속도로 유지시킬 수 있는 장치 Baxter infusor(BI, 5일 단위 교체)를 이용하여,

초회 소량투여에서 얻은 통증완화 상태가 장기간에 걸쳐 비슷하게 유지되면서 내성으로 인한 모르핀 증량현상이 거의 나타나지 않는 경막외강내 모르핀 지속 혼주(국마제, 항우울제 및 생리식염수)의 효과를 경험하였기에 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

대상 및 방법

본원 통증 치료실에서 BI를 이용해 경막외강내 모르핀, 국마제(0.5% bupivacaine), 항우울제, 진통소염제 그리고 생리식염수를 혼주한 암성군(56예)과 국마제(0.5% bupivacaine), 항우울제, 진통소염제 그리고 생리식염수와 일부 모르핀을 혼주한 비암성군(36예) 모두 92명을 대상으로 하였다.

암성군에서는 남녀 각각 33 및 23예, 연령은 28세에서 85세까지였으며 평균 59.9세였다(표 1).

질환별로는 위암 12예, 폐암 13예, 간암 9예, 췌장암 7예, 자궁경부암 4예, 대장암, 담낭암 및 방광암이 각각 2예, 직장암 및 난소암이 각각 1예 전이암이 3예이었다(표 2).

비암성군에서는 남녀 각각 16예 및 20예, 연령은 19세에서 82세까지였으며 평균 58.9세였다(표 1).

질환별로는 배부통 22예, 대상포진후 신경통 5예, 족부괴사가 3예, 흉부통 2예, 작열통, 늑골 골절통, 근막통 증후군 그리고 술후통증이 각각 1예이었다(표 2).

BI에 연결된 경막외 카테터의 선단은 통증을 호소하는 척수피절에 가장 가까운 척수 신경의 높이에 해당하는 경막외강 사이에 머물러 있도록 경막외 카테터의 삽입길이의 위치를 가능한 한 정확히 조절하였다.

BI내 약액의 총량은 모두 60 ml로 만들어 미리 시행된 환자의 경막외 카테터와 연결시켜 5일동안 연속 주입되게하여 5일마다 동량씩 교체 연결하였다.

진통전 통증의 격렬도는 수직선상의 visual analogue scale(VAS)로, 진통후 제통효과 또는 통증잔류도는 수평선상의 VAS에 기준하여 평가하였다(그림 1). 그리고 통증잔류도의 기록은 1~2일에 한번씩 시행하였고 통증치료중 각환자의 VAS값 전체를 평균값으로 계산하였다.

표 1. 성별 및 연령분포 (예수)

연령별	암성환자		비암성환자	
	남	여	남	여
~19			1	
20~29		1		
30~39	1	3	1	1
40~49	6	4	3	1
50~59	6	2	3	3
60~69	16	4	7	10
70~79	2	4	1	4
80~	2	5		1
합계	33	23	16	20

표 2. 질환별 분포 (예수)

	암성군	비암성군
위 암	12	배부통 22
폐 암	13	대상포진후
간 암	9	신경통 5
췌장암	7	족부괴사 3
자궁암	4	흉부통 2
대장암	2	작열통 1
담낭암	2	늑골골절 1
방광암	2	근막통증후군 1
직장암	1	술후통증 1
난소암	1	
전이암	3	
합계	56	36

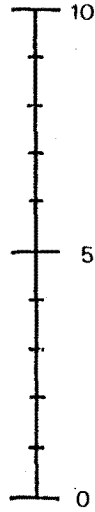
결 과

BI내에 약액은 5일동안에 전량투여되었고 진통효과는 암성군에서는 타장기에 전이성암 및 퇴행성 골격통에 의한 통증이 6예에서 다소 남아 있었으므로 Tyrenol-codeine, Halidol, clonazepam 및 trazodon, steroid를 경구투여하여 통증이 좀더 완화되도록 보조하였다. 비암성군은 지속주입기간중 4예에서 역시 통증호소가 있어서 경구투약이 필요하였다.

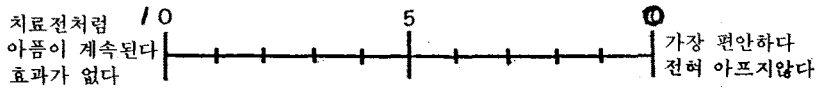
통증관리기간은 단기간 5일에서 최장기간 135일이었으며 사용된 주입기 숫자는 한사람 당 1개에서 27

치료전 아픈정도

극도의 아픔이다



전혀 아프지않다



치료후 제통효과 및 통증잔류정도

그림 1. VAS의 임상 실측도.

개까지로 사용 갯수는 암성군에서는 305개였고 비암성군에서는 123개로 도합 428개였다(표 3). Balloon 내 약액중에 국마제농도는 암성군에서 0.125% bupivacaine이 투여된 경우 36예로 많았고, 0.166%가 7예, 0.25%가 14예였다.

비암성군에서는 0.125% bupivacaine이 투여된 경우는 18예, 0.166%는 2예, 0.25%가 16예이었다.

BI사용횟수는 암성군에서는 1~5개가 39회로 가장 많았고 비교적 장기간 사용한 경우인 6개 이상이 17예 21개 이상이 2명이었다. 비암성군에서는 1~5개가 34회로 가장 많았고 6개 이상은 한명, 21개 이상은 한명이었다(표 3). 암성환자 56명중 12명이 입원중 사망하였다.

모르핀은 암성군 전 예에서 사용하였으며 BI의 총

표 3. Baxter Infusor의 사용갯수

갯수	암성군	비암성군
1~ 5	39	34
6~10	9	1
11~15	4	
16~20	2	
21개이상	2 (26×1) (27×1)	1 (26×1)
합계 428	305	123

() : 사용된 BI의 갯수×중예

진액내 초회 5mg사용이 10예, 10mg사용이 42예, 15mg사용이 3예, 1예에서는 20mg를 사용하였다(표

표 4. 초회 모르핀량이 증가된예와 기간

초회 혼주된 모르핀 량	환자수	암성군	비암성군
3~10 mg	21		5→104mg <20일×1>
5 mg	10	(3) 5→10 mg<5일×2예> 5→10 mg<35일×1예>	
10 mg	42	(3)10→15 mg<15일×2예> <45일×1예> (5)10→20 mg<5일×3예> <15일×1예> <55일×1예>	
15 mg	3		
20 mg	1		
증량된 예		11/56(≈20%)	1/21(≈5%)

() : 증량이 된 예
< > : 경과기간×증례

표 5. 경막의 모르핀의 부작용

	암성군	비암성군	%
호흡억제	0	0	0
저류	9	3	15.5
소양감	2	2	5.2
구역구토	7	5	15.5*
현기증	0	1	1.3
합계	18	11	

*salmon calcitonin에 의함

4). 따라서 하루에 투여된 모르핀양은 1내지 4 mg이었다. 암성군중 11예에서 투여량 증가가 요구되었는데 5 mg를 사용한 10예중 3예에서 5일(2예) 및 35일(1예)지나서 10 mg으로 증가되었다. 10 mg를 사용한 42예중 3예에서 각각 15일(2예) 및 45일(1예)지나서 15 mg으로 증가되었고, 5예는 5일(3예) 및 15일(1예) 그리고 55일(1예)지나서 20 mg으로 증가되었다. 비암성군에서는 36예중 21예에서 모르핀을 3~10 mg를 혼주하였으나 단 1예에서만 20일만에 5 mg에서 10 mg으로 증량되었을 뿐이다(표 4). 암성 및 비암성군의 경막의 모르핀 주입시 환자의 합병증으로 발생 가

표 6. 치료전 통증 격렬도

통증의 정도(VAS)	암성군	비암성군	
없 음(0~2.5)	0	0	
약 간(2.6~5)	0	0	
중등도(5.1~7.5)	2	7	≈10%
격 심(7.6~10)	54	29	≈90%
평균	8.5		

VAS=visual analogue scale

표 7. 치료후 통증잔류도

통증의 정도(VAS)	암성군	비암성군	
격 심(7.6~10)	0	0	
중등도(5.1~7.5)	0	0	
약 간(2.6~5)	0	4	11%
없 음(0~2.5)	50	32	89%
평균 VAS	3.2		

() : VAS=visual analogue scale

능한 호흡억제 현상은 전예에서 볼 수 없었으나, 환자가 매우 불편하게 호소하였던 뇨저류는 12예(16%), 소양감은 4예(5%), 구역과 구토는 12예(16%)였다. 어지러움증은 비암성군에서만 1예가 있었다(Table 4). 대부분의 환자들은 주입후 3~4일이 지나면서 환자 스스로 배뇨가 가능하였고 배뇨곤란을 5일이상 계속 호소하는 2예에서는 naloxone(6amples/일)을 근무하여 자연 배뇨와함께 소양감도 소실되었다.

양군에서 치료전 통증의 격렬도(pain severity)는 VAS 평균 8.5이었고 극도의 아픔에 시달리고 있었으며(표 6), 진통후 통증잔류도는 VAS 평균 3.2로서 환자가 매우 만족하였다(표 7).

고 찰

경막외강내 모르핀을 주입하면 진통효과가 있다는 사실은 이미 잘 알려진 바이며, 더우기 여기에 국소마취제가 낮은 농도로 함께 혼주되면 교감신경 차단효과가 나타난다는 사실도 많은 학자들에 의해 보고되어왔다. 과거 경막외강내 진통제 주입은 주사기에 약물을

일정량 넣어서 카테터를 통해 주사하면서 대부분 통증이 다시 발생할때까지 기다렸다가 반복주입하는 방식이었으나, 지속주입기를 이용하면 주사시마다 격어야 하는 통증 재발이 현저히 경감되며 경막의 카테터의 주입구가 붙걸되는 횟수가 적어서 감염 위험성도 줄어 들 수 있다¹⁾. 또한 일회용 지속주입기의 작동시간이 약 5일간이므로 작업량감소 뿐만아니라 치료의 인력과 시간절약효과도 있다¹⁾. 합병증으로 Cousins등²⁾은 호흡억제는 모르핀 4 mg 사용시 0.33%, 뇨저류는 8 mg 사용시 39%, 구역 및 구토는 4~6 mg에서 34%, 소양감 10 mg 사용시 28% 발생한다고 하였으나, 본 연구에서는 모르핀 1~4 mg/day 사용으로 뚜렷한 호흡억제 증상을 나타나지 않았고 뇨저류는 16%, 소양감은 5%, 구역 및 구토는 16%였다. 본 연구에서 구역 및 구토가 16%로 발생된 원인은 salmon calcitonin를 간헐적으로 경막외강내에 혼주된 때문으로 추측된다.

경막외 모르핀 투여후 20분내지 45분후에 나타나는 초기 호흡억제는 경막외강내의 혈관기저부에 모르핀이 재분포하기 때문이며 주입후 3시간내지 6시간후에 나타나는 지연성 호흡억제 작용은 뇌척수액내에 모르핀이 희석되어 재 4 뇌실에 도달된 후 부터 나타난다. 이때의 치료로서는 naloxone를 정맥내투여 혹은 근주할 수 있으며, 그의 합병증인 구역과 구토 증세가 있으면 chlorpromazine과 같은 제토제를 사용할 수 있고, 뇨저류 현상에서도 naloxone를 쓰면 효과적이었다는 보고가 있다. 소양감에는 diphenhydramine를 쓴다고 하였다³⁾. 본 연구에서 대부분의 환자들이 모르핀 주입후 3~4일이 지나면서 환자 스스로 배뇨가 가능하였고 소양감도 소실되었다. 지주막하 모르핀 단독주입으로 말기암성통증을 치료할때 통증완화정도가 80~90%의 제통율이 나타난다고는 하지만⁵⁻⁸⁾ pain scale를 기준으로 작성된 보고는 매우 드문것이 현 실정이라고 하였다⁴⁾. 그리고 합병증으로 카테터 감염, 뇌막염, 카테터 파손, 카테터 주입도중 통증발생, 구역, 구토, 발한, 호흡억제, 뇨저류가 있으며, 학자에 따라 5~15% 빈도로 보고하고 있다^{5,9,11)}. 그의 제통 실패의 경우⁴⁾도 있다고 하였다.

특히 모르핀 내성 문제는 통증치료의 어려움중에 하나로서 급속히 사용량이 늘어나면 infusion pump의 제한용적 때문에도 어렵지만 암성통에서는 암 확산에

따른 통증증가로 모르핀 투여량이 더욱 상승하는 것으로 믿고 있다^{6,7,9,12)}.

지주막하 모르핀 주입시 어느정도 용량증가는 당연시되고 있으며 infusion pump내 용적을 초과하는 빈도가 2~5% 정도라고 하였다^{5,7,8,11)}. 따라서 내성의 급속상승시에는 drug holidays(약물주입의 일시적 중단) 방식을 취하거나, 국소마취제 또는 clonidine를 잠시교체 투여하는 것도 보고되었다^{13,15)}. 말기암에서 내성에 의한 모르핀 증가율은 별문제가 되지 않는다는 주장도 있다⁴⁾.

요즈음 경막외 모르핀 주입으로 암성통치료^{8,11,16-19)}와 비암성통치료^{18,21-23)}에 대한 보고가 많으며 pain scale를 기준으로 평가한 경우도 보고되고 있다. 그리고 경막외 모르핀주입은 지주막하주입보다 합병증 발생빈도는 낮은편이라고 하였다¹¹⁾. 그러나 과거 논문중에 치료대상 숫자가 많지않아 확실한 합병증 발생을 평가에 어려움이 따른다고 하였다⁴⁾.

경막외 모르핀 투여전에 평가되어야 할 사항으로 대상환자의 적절한 선택, 인격장애 판별, 약물오용 및 남용이력, 치료전 및 중 pain scale(visual analogue scale과 verbal analogue scale)을 기준으로 통증 격렬도 및 통증잔류도를 평가하고, 타 약물이나 다른 경로로 마약을 투여하고 있는지 여부, 그리고 시행중인 경막외 모르핀 투여량을 매일 확인하는 것이라고 하였다. 또한 처음부터 경막외 모르핀 량과 통증완화 및 잔류정도를 철저히 비교해야 되며, 지속적인 추적이 되어야 함을 강조하였다⁴⁾. 이유는 경막외 마약주입의 장기간 통증완화 효과 및 안전성을 도출하려는 것이 중요하다고 하였다⁴⁾. 경막외 투여전 이미 경구, 정주, 근주, 피하주사 등 전신 투여법으로 매일 모르핀 77 mg이 필요하였던 환자들이 경막외 모르핀 투여법으로 전환하면 일개월 경과되면서 하루에 19 mg까지 감량될 뿐만 아니라, 평균 pain scale scores 8.6에서 3.8 점로 극적인 제통 효과를 얻는다고 하였다⁴⁾.

과거 경막외 모르핀 투여 대상 환자가 소수였기에 논문에서 합병증발생의 정확한 빈도를 보고하지 못하였지만, 근래는 많은 환자를 대상으로 경막외 모르핀 투여경험을 갖고 있으므로 차츰 정확성을 띄어가고 있으며, 합병증의 종류는 카테터 주입구 감염, 카테터 파손, 경막외강내 감염등 발생빈도가 낮아지는 경향이라고 하였다⁴⁾.

본 연구에서 환자의 부주의로 카테터가 빠진 경우가 수차례 있었고 매일 또는 이틀에 한번씩 피부소독을 하였으므로 주입구 피부감염은 아주 낮았다. 그리고 경막외강내 감염은 사용된 카테터의 균배양검사를 시행치 않아 알 수 없었다. 모르핀을 경막외로 투여하는 것과 지주막하로 투여하는 방법사이에 어느쪽이 더 좋은가 하는 의문도 있겠으나 이것은 시술의사의 숙련도와 기호에 더 많은 비중이 있으며, 지주막하 시술시는 극 미량의 모르핀이 투여된다는 점과, 카테터가 고가인 점도 고려대상이라 하겠다. 최근에는 엔케파린나제 억제물질의 연구가 진행되고 있으므로 기대가 되는 바이다.

Vanee²⁴⁾은 경막외 카테터를 통해 모르핀 용액을 bolus로 처음 주입하면 충분한 진통효과를 얻을 수 있었으나 반복주사하면 작용시간이 짧아지고 진통효과가 떨어지는 것을 보고했는데 본 연구에서 5일간 계속 사용할 수 있는 BI를 이용하여 국소마취제(0.5% bupivacaine), 진통소염제(Tridol), 모르핀 및 항우울제 등을 혼주하여 지속 주입하므로써 제통효과가 매우 우수하였으며, 비암성군에서는 내성이 거의 발생하지 않았고, 암성군에서 내성이 미약하게 나타났을 뿐이다.

Shetter²⁵⁾은 모르핀을 경구 또는 정맥투여로 제통이 되지 않는 환자에게 척수강내 모르핀 투여시 내성은 약물투여 방법에 관계없이 모든 환자에서 볼 수 있고 지속적 주입보다는 간헐적 주입방법에서 좀더 빨리 발생함을 지적하였다.

Arner²⁸⁾은 신경성 통증의 경우 경막외 모르핀은 진통작용이 약하고, 전신 투여쪽이 오히려 강한 진통효과가 있다고 하였다.

Malone²⁶⁾은 경막외강내 모르핀 2 mg를 12시간마다 투여시 전이 암성통에 효과가 뚜렷하고, 내성은 별문제가 되지 않는다고 하였다.

Findler²⁷⁾은 통증을 호소하는 척수피절에 해당하는 경막외강내 매일 지속적으로 소량의 모르핀 2~4 mg 주입하면 진통효과가 용량이나 주입횟수의 증가없이 4개월간 유지될 수 있음을 강조하였다.

Glynm²⁹⁾은 만성통에 대한 경막외 모르핀(5 mg)과 경막외 clonidine(150 ug)의 진통효과는 서로 비슷하지만 진통기간에 있어서는 모르핀이 6시간에서 24시간인데 비해 clonidine은 6시간에서 1개월로 현저한 차이가 있음을 보고하였다. 약물 주입후 3시간내 진통

효과에는 별 차이가 없다고 하였다.

Plummer³⁰⁾에 의하면 모르핀 내성은 경막외강내에 투여되는 초회량이 중요하고, 질병이 진행함에 따라 용량이 증가하는 것은 유해 통각수용기 자극범위의 확대 및 증가부분이 가장 중요한 요소라고 하였다.

Downing³¹⁾은 암성통에서 증명하기가 쉽지는 않지만 다량의 모르핀을 전신 투여하는 경우보다 오히려 경막외 소량의 모르핀 진통법을 이용하면 제통의 질뿐만아니라 생활의 질과 정신상태까지도 향상시킨다고 하였다. Hjoroto³²⁾은 술후 통증관리에서 0.5% bupivacaine(8 ml/hr)과 모르핀(0.5 mg/hr) 혼주시 술후 16시간 동안 진통효과가 매우 우수하다고는 했으나, 장기간(2~4days)에 걸쳐서 경막외 모르핀과 bupivacaine 혼주시 모르핀의 내성을 예방해 주는지에 대해서는 좀더 연구해야 할 문제라고 하였다.

결 론

보편적 제통방법으로 통증완화효과가 없었던 암성군(56예)과 비암성군(36예중 21예)에 대해 소량의 모르핀, 국마제, 항우울제 및 진통소염제 그리고 생리식염수를 경막외강내에 지속주입하여 다음의 결론을 얻었다.

- 1) 양군의 진통전 통증의 격렬도는 VAS상으로 평균 8.5이었고, 진통후 통증잔류도는 평균 3.2이었다.
- 2) 암성군에서 모르핀 증량빈도(내성)는 20%이었고, 비암성군에서는 5%이었다.
- 3) 합병증으로 암성 및 비암성군에서 호흡억제현상은 찾아볼 수가 없었고, 뇨저류는 12예(16%), 소양감은 4예(5%), 구역과 구토는 12예(16%)였다.
- 4) Constant rate infusor(BI)를 이용하면 장기간 우수한 통증완화 뿐만아니라 내성발현 빈도까지 줄일 수 있다고 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) 배상철, 이장원, 김일호 등. *Baxter infusor*를 이용한 경막외 진통제 지속주입. 대한 통증학회지, 1991; 4(2): 127-132.
- 2) Cousins MJ. *Neural blockade. In clinical anesthesia and management of pain.* 1988; p 980-996.
- 3) Rauck RL. 1991 Annual Refresher Course Lec-

- tures, American Society of Anesthesiologists, San-francisco 1991; 274 p 1-7.
- 4) Hassenbusch SJ. Constant infusion of morphine for intractable cancer pain using an implanted pump. *J Neurosurg*, 1990; 73 p 405-409.
 - 5) Brazenor GA. Long term intrathecal administration of morphine: a comparison of bolus injection via reservoir with continuous infusion by implanted pump. *Neurosurgery* 1987; 21: 484-491.
 - 6) Penn RD, Paice JA. Chronic intrathecal morphine for intractable pain. *J Neurosurg* 1987; 67: 182-186.
 - 7) Penn RD, Paice JA, Gottschalk W, et al. Cancer pain relief using chronic morphine infusion. Early experience with a programmable implanted drug pump. *J Neurosurg* 1984; 61: 302-306.
 - 8) Shetter AG, Hadley MN, Wilkinson E. Administration of intraspinal morphine sulfate for the treatment of intractable cancer pain. *Neurosurgery* 1986; 18: 740-747.
 - 9) Coombs DW. Intraspinal analgesic infusion by implanted pump. *Ann NY Acad Sci* 1988; 531: 108-122.
 - 10) Muller H, Luden V, Zierski J, et al. Long term spinal opiate treatment. *Acta Anaesthesiol Bleg* 1988; 39(Suppl 2): 83-86.
 - 11) Ventafridda V, Spoldi E, Caraceni A, et al. Intraspinal morphine for cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1987; 85: 47-53.
 - 12) Yaksh TL, Onofrio BM. Retrospective consideration of the doses of morphine given intrathecally by chronic infusion in 163 patients by 19 physicians. *Pain* 1987; 31: 211-223.
 - 13) Coombs DW, Saunders RL, Fratkin JD, et al. Continuous intra-thecal hydromorphone and clonidine for intractable cancer pain. *J Neurosurg* 1966; 64: 890-894.
 - 14) Coombs DW, Saunders RL, Lachance D, et al. Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine, DA-DLE, and intraventricular morphine. *Anesthesiology* 1985; 62: 358-363.
 - 15) Onofrio BM, Yaksh TL. Intrathecal delta-receptor ligand produces analgesia in man. *Lancet* 1983; 1: 1386-1387(Letter)
 - 16) Caballero GA, Ausman RK, Himes J. Epidural morphine by continuous infusion with an external pump for pain management in oncology patients. *Am Surg* 1986; 52: 402-405.
 - 17) Caputi CA, Busca G, Fogliardi A, et al. Epidural and intraventricular morphine therapy in the treatment of cancer pain. *Minerva Anesthesiol* 1986; 52: 351-355.
 - 18) Carl P, Crawford ME, Ravlo O, et al. Long term treatment with epidural opioids. *Anesthesia* 1986; 41: 32-38.
 - 19) Vainio A, Tigerstedt I. Opioid treatment for radiating cancer pain. Oral administration vs. epidural techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 179-185.
 - 20) Wermeling DP, Foster TS, Record KE, et al. Drug delivery for intractable cancer pain. *Cancer* 1987; 60: 875-878.
 - 21) Auld AW, Maki-Jokela A, Murdoch DM. Intraspinal narcotic analgesia in the treatment of chronic pain. *Spine* 1985; 10: 777-781.
 - 22) Glynn C, Dawson D, Saunder R. A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 1988; 34: 123-128.
 - 23) Murphy TM, Hinds S, Cherry D. Intraspinal narcotics: nonmalignant pain. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1987; 85: 75-76.
 - 24) Vane R. Epidural morphine in the terminally ill: 'how long and how high?'. *the pain clinic*, 1986; 1 p 69-70.
 - 25) Shetter AG, et al. Administration of intraspinal morphine sulfate for the treatment of intractable cancer pain. *Neurosurgery* 1986; 18: 740-747.
 - 26) Malone BT MD, Richard Beye MD, et al. Management of pain in the terminally ill by administration of epidural narcotics. *Cancer*. 1985; 55: 438-440.
 - 27) Findler G, David Olshwang, et al. Continuous epidural morphine treatment for intractable pain in terminal cancer patients. *Pain* 1982; 14: 311-315.
 - 28) Arner S, Arner B. Differential effects of epidural morphine in the treatment of cancer-related pain. *Acta Anaesthesiol*. 1985; 9: 32-36.
 - 29) Glynn C, Dawson D, Sander R. A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 1988; 34: 123-128.
 - 30) Plummer JL, Cherry DA, et al. Long term spi-

nal administration of morphine in cancer and non cancer pain: a retrospective study. Pain 1991; 44: 215-220.

31) Downing JE, Busch EH, et al. *Epidural morphine delivered by a percutaneous epidural catheter for outpatient treatment of cancer pain, Anesth*

Analg 1988; 67: 1159-61.

32) Hjortso NC, et al. *Epidural morphine improves pain relief and maintains sensory analgesia during continuous epidural bupivacaine after abdominal surgery. Anesth Analg 1986; 65: 1033-6.*