

말기암 환자의 통증 치료에 있어 서방형 몰핀과 경피형 펜타닐의 비교 연구

부산대학교 의과대학 마취과학교실

백승완 · 박두진 · 김인세 · 김해규 · 권재영 · 신상욱

= Abstract =

Comparison of Controlled-release Oral Morphine with Transdermal Fentanyl in the Management of Terminal Cancer Pain

Seong Wan Baik, M.D., Du Jin Park, M.D., Inn Se Kim, M.D.
Hae Kyu Kim, M.D., Jae Young Kwon, M.D.
and Sang Wook Shin, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

Background: For terminal cancer pain management, controlled-release oral morphine (morphine sulfate tablet, MST) is a simple and convenient regimen. Recently, fentanyl transdermal therapeutic system (F-TTS, transdermal fentanyl) has been developed and became one of the alternative ways of providing adequate pain relief. This open prospective study was designed to compare the analgesic efficacy and safety of MST and transdermal fentanyl in the management of terminal cancer pain.

Methods: In this open comparative and randomized study, 64 terminal cancer patients received one treatment for 15 days, controlled-release oral morphine (MST group) or fentanyl transdermal therapeutic system (F-TTS group). Daily diaries about the vital sign, visual analogue scale (VAS) for pain, opioids requirement, co-analgesics, adjuvant drugs and adverse effects were completed with 24 patients in MST group, 18 patients in F-TTS group.

Results: The majority of patients in both treatment groups were late-stage cancer and their distribution was not different in both groups. Daily opioids requirement was 126.4 mg in MST and 126.4 mg in F-TTS group ($P < 0.05$). The incidence of nausea, vomiting and constipation was lower in F-TTS group ($P < 0.05$). Patients satisfaction was similar, but F-TTS patient group favored continuous use of same treatment compared with MST group after the study was finished.

Conclusions: Transdermal fentanyl seems to be safe and similar analgesic effect to controlled-release oral morphine for the control of the terminal cancer patients. However, transdermal fentanyl provides a simpler and more convenient especially in respect to constipation, nausea & vomiting. To determine the exact analgesic effect, cost-effectiveness and complications, controlled trials should be followed.

Key Words: Administration: oral, transdermal. Anesthetics, narcotics: morphine, controlled-release, fentanyl. Disease: cancer, terminal. Pain.

서 론

암성통증과 같은 만성통증의 적절한 통증 완화를 위해서는 적절한 진통제를 선택하여 복합적으로 그리고 규칙적인 방법으로 투여하는 것이 가장 중요하다. 이러한 목적, 즉 진통제의 부작용을 최소화하고 진통효과는 최대화가 되는 안정적인 혈중농도를 유지할 수 있는 이상적인 진통제의 개발과 투여경로의 다양화가 연구, 개발되고 있다.

이들 중 강력한 마약성 진통제인 몰핀은 진행성 암환자의 심한 통증을 조절하는데 최근까지 가장 널리 이용되고 있다. 몰핀의 투여는 경구, 좌제, 지주막하, 경막외강, 근육과 피하 및 정맥주사 등 여러 가지 경로가 있으나 최근에는 경구 투여 후 8시간에서 12시간 작용을 지속하는 서방형(sustained-release form)이 보급되어 가장 널리 사용되고 있다. 그러나 다른 강력한 마약성 진통제와 마찬가지로 심한 부작용 때문에 적절한 용량을 사용하지 못하여 충분한 통증조절이 이루어지지 못하는 경우도 있으며¹⁾, 경구복용이 불가능하고 오심, 구토가 심한 경우 지속적 정맥내 주입법인 통증자가조절 장치(patient controlled analgesia: PCA)를 사용할 수 있으나 인체 내 침습성, 장비와 인력에 대한 비용, 지속적인 정맥로 확보와 관리, 입원 관찰의 필요성 등에 의한 제한이 따른다²⁾.

정맥마취제의 형태로 개발된 합성 마약제제인 펜타닐은 강력한 μ -수용체 효력제로 몰핀보다 100배 정도 강한 역가를 가지며³⁾ 몰핀에 비해 히스타민의 유리도 거의 없으며 혈역동학적으로 안정된 장점이 있다⁴⁾. 그러나 정맥내로 주입시의 짧은 작용시간 때문에 수술 후 통증조절이나 만성적인 통증조절의 목적으로는 제한이 따른다. 최근 용출조절 제한형(rate-limiting)의 경피형 펜타닐(fentanyl-transdermal therapeutic system: F-TTS)이 개발되어 특별한 장비의 도움 없이 한번의 부착으로 72시간 동안 펜타닐의 일정한 혈중농도를 유지할 수 있고 정맥주사나 피하주사의 위험성이나 불편함을 피할 수 있으며 약물의 투여간격을 늘일 수 있어 만성통증이나 암성통증과 같은 심한 통증을 치료하는데 유용하게 되었다⁵⁾. 현재까지의 연구 결과 경피형 펜타닐은 비교적 안정된 혈중 펜타닐 농도 유지에⁶⁾ 의해 다른 마약성 진통제

에 비해 부작용을 최소화할 수 있고⁷⁾ 특히 변비와 졸리움(drowsiness)이나 기면(somnolence)같은 의식상태의 저하에서는 몰핀에 비해 우수하다고 보고되고 있다⁸⁾. 그러나 최초 부착 후 8~12 시간이 지나야 최고 혈중농도에 도달하고⁹⁾ 그 기간 동안의 통증조절이 부적절할 수도 있으며 다른 마약에서의 전환시 급만증상이 나타날 수 있으며 적정용량에 도달하지 못해 통증조절에 실패할 수도 있다.

본 연구는 말기암 환자의 통증조절에 있어 12시간 지속성 서방형 몰핀(morphine sulfate tablet, MST)과 경피형 펜타닐(F-TTS)의 장기간 사용시 효과와 안정성, 만족도에 대하여 상호 비교, 연구하였다.

대상 및 방법

1) 환자 선정

2000년 2월 20일에서 4월 22일 사이에 부산대학교 병원에 입원 중이던 18세 이상이고 조직학적으로 진단된 악성종양에 의한 통증이 있고 임상적으로 3, 4기이나 3개월 이상 생명연장이 기대되는 환자를 선정했다. 이들 중 충분한 의사소통이 가능하고 환자 동의서에 서명할 수 있으며 최근 6개월내 화학요법이나 방사선 치료를 받은 병력이 없는 환자를 선택했다. 통증의 정도는 10 cm visual analogue scale (VAS)상 5 이하의 안정기에 있고 서방형 몰핀(MST군)이나 경피형 펜타닐(F-TTS군)을 투여받은 환자를 대상으로 하였다. 입원기간이 15일 미만인 경우 퇴원후 관리의 어려움 때문에 제외하였으며 신장기능과 간기능의 저하(혈중 빌리루빈 수치가 2.0 mg/dl 이상, 혈중 크레아틴 수치가 2.0 mg/dl 이상)가 있는 경우, 신체적 상태가 생명을 위협할 정도로 악화된 경우, 심한 의식저하가 발생하여 의사소통이 불가능해진 경우, 사망한 경우는 대상에서 제외하였다.

2) 약물투여와 치료

입원 후 15일 동안의 기간을 정하여 통증에 대한 VAS score와 구원몰핀(rescue morphine)의 요구량에 따라 용량을 적정했으며 구원몰핀은 10 mg 피하주사 사용 몰핀을 사용했다. 서방형 몰핀을 복용하는 환자(MST군)에서는 구원몰핀의 요구량이 20 mg 이상일 경우 60 mg을 증량하고 요구량이 30 mg 이상인 경우는 90 mg을 증량했으며 경피형 펜타닐을 부착

한 환자(F-TTS군)에서는 이틀동안 구원몰핀 요구량이 30 mg인 경우 25 ug/hr (0.6 mg/day)씩 증량하였다. 이 기간 동안 다른 마약제제는 사용하지 않았으며 비스테로이드성 소염진통제나 항우울제 등의 보조진통제(co-analgesics)와 항불안제, 수면제 등은 일정한 용량인 경우 계속 투여 받게 하였고 부작용의 치료를 위한 진토제나 항히스타민제, 하제(laxative) 등도 필요시 투여하고 종류와 용량, 횟수를 기록하였다.

모든 환자에서 15일 동안 하루 두 차례 방문하여(오전 9시, 오후 5시) 환자의 혈압과 심박수, 호흡수를 기록하였고 진통의 조절은 10 cm VAS (0=통증 없음, 10=가장 심한 통증)로 측정하였다.

안정성에 대한 평가는 부작용의 빈도로 조사하였는데 오심, 구토, 변비, 배뇨장애, 기면증에 대해서는 3 point scale (0=나타나지 않음, 1=경미함, 2=중등도, 3=심함)로 조사하여 중등도 이상인 경우(2점 이상) 통계적 검정을 하였고, 호흡억제는 호흡회수가 분당 8회 이하인 경우로 평가했으며 의식수준과 국소 피부 병변은 관찰자의 직접적인 서술로 표현하였다.

3) 수치 및 통계

모든 수치는 평균±표준편차로 표시하였으며 통계는 Statview 프로그램을 이용하여 처리하였다. 각 군간의 성별구성과 증양의 원발병소는 χ^2 -test로 비교하고 연령, 체중, 신장 등에 있어 각 군간의 비교는 일변수 분산분석법(one-way analysis of variance)과 Scheffe 검사로 검정하였으며 통증에 대한 VAS와 부작용, 만족도는 Fisher's PLSD test를 시행하였다. 이상의 모든 검증에서 P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의성이 있다고 정의하였다.

결 과

서면동의를 받은 64명의 환자를 대상으로 임상 시

험을 시작하여 11명은 15일이 되기전에 퇴원했으며(MST군 7명, F-TTS군 4명), 의식수준의 저하로 의사소통이 불가능해진 환자 4명(MST군 3명, F-TTS군 1명), 다량의 약물투여에도 불구하고 통증조절이 되지 않아 치료방침을 PCA로 바꾼 2명(MST군 1명, F-TTS군 1명)과 연구 기간 중 악성증양의 진행으로 사망한 5명의 환자를 제외한 MST군 24명과 F-TTS군 18명에 대해서 결과를 분석하였다.

모든 군에서 혈압과 심박동수가 조사 기간 동안 30% 이상의 변화를 보인 환자는 없었고 대상환자의 나이, 성별, 신장 및 체중은 각 군간에 통계적으로 차이가 없었다(Table 1).

대상 환자중 악성증양의 원발병소는 폐가 가장 많았고 그 다음으로 위장관계 등의 순서였고 두 군간에 분포의 차이는 없었다(Table 2).

두 군 모두에서 대부분의 환자들이 비마약성 진통제(주로 NSAID), 삼환계 항우울제 및 항불안제 등의 보조 약제도 투여 받고 있었고 H₂-길항제의 요구량은 두 군간에 차이가 나지 않았으나 진토제(antiemetics)와 하제(laxative)의 요구량은 F-TTS군에서 의외로 감소하였다(P<0.05)(Table 3).

서방형 몰핀과 경피형 펜타닐의 용량은 몰핀의 경

Table 1. Demographic Data

	Age (yr)	Sex (M/F)	Height (cm)	Weight (kg)
MST group (n=24)	62.3±14.4	14/10	161.4±7.6	57.2±8.2
F-TTS group (n=18)	59.6±10.2	11/7	159.5±9.2	58.3±7.4

Values are mean ± SD. No significant differences between MST and F-TTS group. MST: controlled-release oral morphine, F-TTS: transdermal fentanyl.

Table 2. Primary Cancer Site

	Lung	Gastrointestinal	Head & Neck	Liver	Bladder	Pancreas	Others
MST group (n=24)	7	5	3	3	2	2	2
F-TTS group (n=18)	4	4	4	2	1	1	2

No significant differences between MST and F-TTS group. MST: controlled-release oral morphine, F-TTS: transdermal fentanyl.

우 하루 평균 126.4±65.3 mg (20~320 mg)이었고 경피형 펜타닐의 경우 하루 평균 1.8±0.8 mg (0.6~6 mg)이었으며 입원기간이 지날수록 용량의 증가가 관찰되었지만 각 군내에서 통계적 유의성은 없었고 구원몰핀의 요구량도 두 군간에 통계적 유의성은 없었지만 각 군내에서는 치료기간이 지날수록 요구량이 줄어들었다(P<0.05)(Table 4).

두 군간의 시간경과에 따른 VAS score는 통계적 유의성이 없었고 치료기간 동안 비교적 안정한 score를 보여 주었다(Fig. 1).

부작용의 측면에서 보면 기면과 졸음을 보인 환자는 MST군에서 5명, F-TTS군에서 3명 나타났으나 모두 일과성이었고 곧 명료한 의식상태로 회복되었으며 호흡억제는 서방형 몰핀 180 mg/day을 복용중이던 환자에서 호흡횟수가 분당 7~8회로 관찰되었지만 소량의 naloxone정주로 즉각적인 회복이 되었고 중등도 이상의 불면증, 배뇨장애, 소양증을 호소한 환자는 두 군간에 차이가 없었다. 그러나 오심과 구토에 있어서는 MST군에서 46%, F-TTS군에서 28%, 변비는 MST군이 63%, F-TTS군은 33%로 나타나 F-TTS군에서 오심과 구토, 변비는 통계적으로 의의

Table 3. Non-opioid Analgesics, Co-analgesics, Adjuvants

Drugs	MST group (n=24)	F-TTS group (n=18)
Non-opioid analgesics (%)		
Acetaminophen	8	11
NSAIDs	46	50
Co-analgesics (%)		
Anticonvulsants	8	11
Antidepressants	34	44
Adjuvants (%)		
Antiemetics	46	22*
H ₂ -antagonist	50	38
Laxatives	54	16*

Values are described as percentiles. There were significant differences between two groups in antiemetics and laxatives requirements. MST: controlled-release oral morphine, F-TTS: transdermal fentanyl. *: P < 0.05 compared with MST Group.

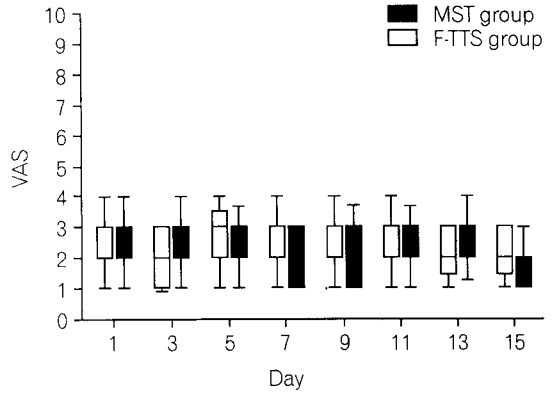


Fig. 1. This figure shows the mean pain VAS score of each groups during follow-up days. MST: controlled-release oral morphine. F-TTS: transdermal fentanyl. Pain VAS score was not significantly different in each groups and adequate throughout study periods.

Table 4. Daily Requirement of Opioids & Rescue Morphine

	MST group		F-TTS group	
	MST (mg/day)	Rescue morphine (mg/day)	Fentanyl patch (mg/day)	Rescue morphine (mg/day)
Day 1	118.3 ± 62.4	7.3 ± 8.4	1.6 ± 0.8	8.4 ± 8.3
Day 8	128.5 ± 58.2	6.2 ± 7.6	1.8 ± 0.8	7.1 ± 7.4
Day 15	132.4 ± 64.1	4.8 ± 4.1*	1.9 ± 0.7	4.8 ± 6.1*

Values are mean ± SD. There were no significant differences between MST and F-TTS group. But, rescue morphine requirements were significantly reduced during follow-up days in each groups. MST: controlled-release oral morphine, F-TTS: transdermal fentanyl. *: P < 0.05 compared with Day 1.

Table 5. Percentile of Patient Who had Adverse Effects

Adverse effects	MST group (n=24)	F-TTS group (n=18)
Nausea & Vomiting	46% (n=11)	28% (n=5)*
Insomnia	38% (n=9)	39% (n=7)
Respiratory depression	4% (n=1)	0% (n=0)
Pruritus	17% (n=4)	11% (n=2)
Constipation	63% (n=15)	33% (n=6)*
Voiding difficulty	8% (n=2)	6% (n=1)
Somnolence, Drowsiness	20% (n=5)	17% (n=3)

Values are described as percentiles. There were no significant differences between two groups except in nausea, vomiting and constipation incidences. MST: controlled-release oral morphine, F-TTS: transdermal fentanyl. *: P < 0.05 compared with MST Group.

있게 감소하였다(P < 0.05)(Table 5).

변비의 경우 하제가 필요한 경우는 MST군에서 54%, F-TTS군에서 16%였고 이들 중 관장(enema) 등의 침습적 방법이 필요한 환자도 MST군에서 5명(21%), F-TTS군에서 1명(5%)로 통계적 유의성이 있었다.

펜타닐 부작용환자 중 2명(11%)에서 부작용위에 일시적이고 가벼운 국소적인 홍반과 부종, 소양증이 관찰되었지만 병변이 진행되지 않고 이들 내에 사라졌다.

시험치료일 마지막날 조사한 환자 만족도는 만족 또는 매우 만족으로 표현한 환자의 백분율(%)로 평가하였는데 MST군은 79% (19명/24명), F-TTS군에서는 88% (16명/18명)로 조사되었고 앞으로 통증조절을 위해 계속 같은 약제를 선택하겠느냐는 질문에 MST군은 87% (21명/24명), F-TTS군은 100% (18명/18명)이 그렇다고 응답했다.

고 찰

말기암 환자의 암성통증치료에 있어 경구용 서방형 몰핀의 사용은 현재까지 많은 연구에서 그 안전성과 효능면에서 유용하다고 보고되고 있다^{10,12}.

하지만, 위장관계 부작용의 빈도가 높다고 하며 그 결과로 적절한 용량을 사용하지 못해 충분한 진통을 얻지 못할 수도 있다¹. 경피형 펜타닐은 비교

적 최근에 개발된 약제로 다른 나라에서의 연구 결과, 다른 종류의 강력한 마약성 진통제와 비교시 위장관계 부작용의 빈도가 적다고 보고되고 있고 경구 투여가 불가능한 환자에서도 투여가 가능하며 안정한 혈중 펜타닐 농도의 유지가 이루어져 그 효과와 안전성 면에서 유용하다고 발표되고 있다¹³⁻¹⁵. 경피형 펜타닐은 처음 부착 후 8~12시간에 최고 혈중농도에 도달하므로⁹ 첫 12시간 동안은 이전의 마약성 진통제를 같이 사용하도록 권고하고 있고¹⁶ 그 이후의 기간에는 72시간 동안 거의 일정한 혈중농도를 유지할 수 있어 3일에 한번씩 바꾸어 붙여 주면 되므로 현재까지 개발된 마약성 진통제의 투여 방법중 가장 간편하다고 할 수 있겠다.

본원에 입원 중이던 말기암 환자를 대상으로 서방형 몰핀과 경피형 펜타닐의 두 군으로 나누어 시행한 조사에서, 두 군간에 그 진통 효과에 대해서는 의미 있는 차이가 없었고 비교적 안정한 VAS score를 보여 주었다(Fig. 1). 하루에 투여된 마약성 진통제의 용량은 각 군에서 모두 치료기간이 지날수록 증가하였으나(약 5~7%) 통계적 유의성은 없었다(P > 0.05). 이러한 결과는 Simmonds¹⁷와 Korte등¹⁸이 시행한 장기간 동안의 연구 결과에서의 치료기간에 따른 마약성 진통제의 요구량 증가(약 50%)에는 미치지 못하였는데 비교적 짧은 기간(15일) 조사를 하였고 특히 F-TTS군의 경우 용량의 적정기간이 지난 안정 상태에서의 비교에 의해서 발생한 결과라고 생각된다. 경피형 펜타닐의 용량을 상용단위인 ug/hr이 아니라 mg/day으로 나타내었는데 이는 서방형 몰핀과의 직접적인 역가 비교를 위한 것이었고 본 연구의 하루 평균 용량 비교에서 경피형 펜타닐이 서방형 몰핀보다 70배의 역가를 보였으나 동일한 환자에서의 비교가 아니므로 제한이 따른다. 구원몰핀의 경우 두 군간에 통계적 유의성은 없었지만 각 군 내에서는 치료기간이 길어질수록 통계적으로 유의 있는 요구량의 감소를 보였다(Table 4). 이러한 현상은 두 군 모두 용량의 적정화 이후에는 안정한 진통 조절이 이루어짐을 의미하며 다른 연구결과에서도 비슷하게 나타났다^{19,20}. 부작용의 측면에서 오심과 구토, 변비를 제외한 다른 부작용에서는 두 군간에 유의 있는 차이가 없었다(Table 5). 다른 연구에서 경피형 펜타닐의 경우 의식 장애의 빈도가 서방형 몰핀에 비해 낮다고 보고하고 있으나⁹ 이번 연구에서는

MST군에서 5명(20%), F-TTS군의 경우 3명(17%)에서 비록 일과성이었으나 기면(somnolence)을 보여 두 군 간에 차이는 없었다. 호흡억제의 문제에 있어, 이번 임상 시험에서는 서방형 몰핀을 복용 중이던 환자 중 1명에서 분당 7~8회의 호흡억제를 보였는데 다른 연구에서 서방형 몰핀의 경우 정맥내 주입이나 경막의 주입과는 달리 갑작스런 혈중농도의 상승이 드물기 때문에 과량이 아니라면 호흡억제의 빈도가 극히 적은 것으로 보고되고 있고²¹⁾ 경피형 펜타닐도 드물기는 하나 진통조절을 위한 온열기(heating pad)의 사용으로 첩포(patch)가 가열(warm-up)되어 갑작스러운 펜타닐의 혈중 농도 상승에 의해 호흡 억제, 의식 저하의 소견을 보였다고 하는 Rose등에 의한 보고도 있다²²⁾. 중등도 이상의 오심과 구토의 경우 F-TTS군에서 빈도가 낮게 나타났는데($P < 0.05$) 최근의 연구에 있어 Zech등은 두 군에서 비슷하게 나타났다고 보고하고 있고²³⁾, Ahmedzei등은 본 임상 시험의 결과와 같이 경피형 펜타닐을 투여한 환자들에서 서방형 몰핀을 복용한 환자들보다 오심과 구토의 빈도가 훨씬 적다고 보고하고 있다^{19,24)}. 변비는 두 군 사이에 통계적으로 뚜렷한 차이를 보였는데, F-TTS군에서 의미있는 빈도의 감소를 보였고 하제나 관장이 필요한 경우도 F-TTS군에서 의의있게 감소했다($P < 0.05$). 이는 경피형 펜타닐 사용으로 하제가 필요할 정도의 변비는 줄어들었다는 Slover의 보고와¹⁴⁾ Twycross, Nugent등의 말기암 환자를 대상으로한 변비에 대한 비용연구에서의 결과와^{25,26)} 유사하게 나타났다. 특히 최근의 경향이 말기암 환자의 관리에 있어 삶의 질(quality of life)에 많은 초점이 맞추어져 있고 그 중 변비와 불면증 등이 중요한 요소로 작용하고 있어 변비의 문제는 상당한 관심분야가 되고 있다. 경피형 펜타닐 부착 부위의 국소적 피부 반응은 본 연구에서 2명(11%)이 나타났는데 이는 Southam등¹⁵⁾에 의한 4%와 유사한 빈도로 나타났고 Calis등은 이러한 국소 부작용의 방지를 위해 펜타닐의 부착 부위를 자주 바꾸어 주는 것이 좋다고 권고하고 있다²⁷⁾. 그 외 경피형 펜타닐의 용량에 의한 사용상의 한계점도 지적되고 있는데 1000 $\mu\text{g/hr}$ 의 첩포를 사용할 경우 400 cm^2 의 체표면적이 필요하고 그 이상의 용량은 부착에 제한이 따라 사용하기 어렵다고 한다²⁸⁾.

환자 만족도 측면에서 두 군 모두 우수하다고 측

정되었으나 선호도 면에서 F-TTS군은 100%를 보여 주었고 이는 아마도 3일에 한번씩 교환하는 간편성과 적은 부작용의 발현을 때문인 것으로 보인다.

결론적으로, 말기암 환자를 대상으로한 서방형 몰핀과 경피형 펜타닐의 비교 연구 결과 두 약제 모두 그 효용성과 안정성이 인정되고 환자 만족도에서도 우수하였다. 하지만 투여경로의 간편성과 부작용의 측면에서 경피형 펜타닐이 좀 더 편리하고 간편한 마약성 진통제로 보이며 향후 두 약제의 비용-효과 분석(cost-effectiveness analysis)과 말기암 환자에서의 삶의 질에 대한 연구도 뒤따라야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleland CS: Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ* 1995; 310: 1034-7.
- 2) Foley KM: The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985; 313: 84-95.
- 3) Wuster M, Schulz R, Herz A: The direction of opioids agonists towards mu-, delta-, and epsilon-receptors in the vas deferences of the mouse and rat. *Life Sci* 1980; 27: 163-70.
- 4) Hall GM: Fentanyl and the metabolic response to surgery. *Br J Anaesth* 1980; 52: 561-2.
- 5) Lehmann KA, Zech D: Transdermal fentanyl: Clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: S8-16.
- 6) Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, Lapin J, Layman M, Inturrisi CE, et al: Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993; 78: 36-43.
- 7) Miser AW, Narang PK, Dothage JA, Young RC, Sindelar W, Miser JS: Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. *Pain* 1989; 37: 15-21.
- 8) TTS-fentanyl multicentre study group: Transdermal fentanyl in cancer pain. *J Drug Dev* 1994; 6: 93-7.
- 9) Southam MA: Transdermal fentanyl therapy: system design, pharmacokinetics and efficacy. *Anticancer Drugs* 1995; 6(suppl 3): 29-34.
- 10) Walsh TD: Oral morphine in chronic cancer pain. *Pain* 1984; 18: 1-11.
- 11) Lapin J, Houde RW, Kaiko RF, Coyle N, Rogers A, Foley KM: Cancer pain management with a controlled-release oral morphine preparation. *J Pain Symptom Manage* 1989; 4: 146-51.
- 12) Ventafridda V, Saita L, Barletta L, Sbanotto A, De

- Conno F: Clinical observations on controlled-release morphine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1989; 4: 124-9.
- 13) Mosser KH: Transdermal fentanyl in cancer pain. *Am Fam Physician* 1992; 45: 2289-94.
 - 14) Slover R: Transdermal fentanyl: clinical trial at the University of Colorado Health Science Center. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: S45-7.
 - 15) Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR: Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989; 70: 928-34.
 - 16) Van Bastelaere M, Rolly G, van Peer A: Pharmacokinetic behaviour of transdermal fentanyl. *Br J Anaesth* 1993; 70(suppl 3): 75 Abstract.
 - 17) Simmonds MA, Richenbacher J: Transdermal fentanyl: long-term analgesic studies. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: S36-9.
 - 18) Korte W, de Stoutz N, Morant R: Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patient with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 139-46.
 - 19) Ahmedzai S, Allan E, Fallon M, Finlay IG, Hanks GW, Hanna M, Regnard CFB, Reilly C: Transdermal fentanyl in cancer pain. *J Drug Dev* 1994; 6: 93-7.
 - 20) Payne R, Chandler S, Einhaus M: Guidelines for the clinical use of transdermal fentanyl. *Anticancer Drugs* 1995; 6: 50-3.
 - 21) Hoskin PJ, Poulain P, Hanks GW: Controlled-release morphine in cancer pain. Is a loading dose required when formulation is changed? *Anaesthesia* 1989; 44: 897-901.
 - 22) Rose PG, Macfee MS, Boswell MV: Fentanyl transdermal system overdose secondary to cutaneous hyperthermia. *Anesth Analg* 1993; 77: 390-1.
 - 23) Zech DF, Grond SU, Lynch J, Dauer HG, Stollenwerk B, Lehmann KA: Transdermal fentanyl and initial dose-finding with patients-controlled analgesia in cancer pain. A pilot study with 20 terminally ill cancer patients. *Pain* 1992; 50: 293-301.
 - 24) Slappendel R, Lako SJ, Crul BJP: Gastrointestinal side effects diminishes after switch over from morphine to transdermal fentanyl. *Ann Oncol* 1994; 5 (suppl 8): 200.
 - 25) Twycross R: Update on analgesics: Tutorials in palliative medicine, Northampton, EPL Publications. 1997; 94-131.
 - 26) Nugent M, Davis C, Brooks D: Long-term follow-up of patients receiving transdermal fentanyl. Abstract P-020 & poster presented at the 6th Congress of the European Association for Palliative Care, London, September 1997.
 - 27) Calis KA, Kohler DR, Corso DM: Transdermally administered fentanyl for pain management. *Clin Pharm* 1992; 11: 22-36.
 - 28) Maves TJ, Barcellos WA: Management of cancer pain with transdermal fentanyl: phase IV trial, University of Iowa. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: S58-62.