

## 경막외강 내 Meperidine 지속 주입에 의한 술 후 통증관리

을지의과대학교 마취통증의학교실, \*울산대학교 의과대학 마취통증의학교실

임 태 하 · 최 규 택\*

= Abstract =

### Postoperative Pain Control with Epidural Meperidine Infusion

Tae Ha Lim, M.D., and Kyu Taek Choi, M.D.\*

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Eulji University School of Medicine, Daejeon,

\*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

**Background:** Epidural opioids are commonly used for postoperative analgesia. However, the side effects of epidural opioids include respiratory depression, sedation, pruritus, nausea, vomiting and urinary retention. Meperidine, due to its intermediate lipid solubility and local anesthetic properties, permits postoperative analgesia. The aim of this study was to compare meperidine alone to meperidine coupled with bupivacaine, and to determine the effects of epidural meperidine without bupivacaine, when used for epidural analgesia following hepatectomy abdominal surgery.

**Methods:** Patients received thoracic epidural analgesia with meperidine alone (3.5 mg/ml in saline) or with additional bupivacaine (0.15%) for 2 days after surgery. Postoperative pain was assessed using a visual analog scale (VAS) pain score 2 days after the operation, with the incidence and dose supplementation also evaluated. Postoperative side effects were assessed using a 3 grade system.

**Results:** No significant difference was found between the two groups in terms of age and weight, or in the pain scores, side effects, incidence and dose supplementation.

**Conclusions:** 3.5 mg/ml epidural meperidine at a dose of 2 ml/hr provides effective postoperative analgesia. (Korean J Pain 2006; 19: 192-196)

**Key Words:** analgesia, meperidine, postoperative, thoracic epidural.

## 서 론

수술 후 통증의 완화를 위하여 경막외강에 마약을 주입하는 방법은 잘 정립된 수기이다. 이들 마약제제의 부작용으로는 호흡억제, 진정, 소양증, 오심, 구토, 요저류 등이 있다.<sup>1)</sup> 따라서 부작용을 줄이고 진통효과를 증가시키기 위하여 여러 약제들이 혼합 투여되고 있는데 흔히 국소마취제와 마약제를 혼합 투여하고 있다.<sup>2-4)</sup> 경막외강에 마약과 국소마취제를 혼합 투여하는 경우 여러 장점이 있지만 때로는 심한 저혈압, 소변량의 감소, 운동 및 감각 신경의 과도한 차단 같은 문제점이 생길 수 있다. Meperidine은 지질 용해도가 morphine에 비해서 높고 fentanyl에 비해 낮으므로

morphine에 비해 지연성 중추성 부작용이 발생할 위험이 적으며 fentanyl에 비해 작용지속시간이 길다.<sup>5,6)</sup> 또한 국소마취제의 성질도 있어<sup>7)</sup> 지속적 경막외 진통의 목적으로 사용하기에 이상적인 마약이라고 할 수 있다. 따라서 본 연구는 meperidine만을 경막외강으로 주입한 군을 국소마취제와 혼합한 군과 비교하여 국소마취제의 혼합 없이 경막외강으로 지속 주입해도 진통효과의 감소나 부작용의 증가 없이 사용할 수 있는가를 검증하기 위하여 다음의 실험을 하였다.

## 대상 및 방법

정례수술로 간절제술을 받는 미국마취과학회 신체등급 분류 2, 3에 해당하는 78명의 환자를 대상으로 하였다. 실

접수일 : 2006년 8월 4일, 승인일 : 2006년 11월 28일

책임저자 : 임태하, (139-231) 서울시 노원구 하계동 280-1, 을지병원 마취통증의학과

Tel: 02-970-8086, Fax: 02-970-8350, E-mail: limtaeha@hanmail.net

석사학위 논문임.

Received August 4, 2006, Accepted November 28, 2006

Correspondence to: Tae Ha Lim, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Eulji Medical Center, Eulji University School of Medicine,

280-1, Hagey-dong, Nowon-gu, Seoul 139-231, Korea. Tel: +82-2-970-8086, Fax: +82-2-970-8350, E-mail: limtaeha@hanmail.net

This article is a thesis for the degree of master of medicine.

험군은 생식식염수에 meperidine만을 혼합한 1군(42명)과 meperidine을 0.15% bupivacaine에 혼합한 2군(36명)으로 분류하였다. 각 군별 체중, 연령은 Table 1과 같다. 경막외강으로 투여한 meperidine의 용량은 3.5 mg/ml로 하였으며 65세 이상은 3 mg/ml로 하여 연령에 대한 보정을 하였다. 그리고 용액 100 ml 당 필요한 meperidine의 총량에서 체중 60 kg을 기준으로 하여 그 차이의 체중(kg) 당 5 mg 증감하였다 (Table 2).

모든 환자는 마취 전 방문을 하여 수술 후 통증관리에 대한 설명을 하고 환자의 동의를 얻었으며 마취 전 투약은 midazolam 5~10 mg을 경구 투여하였다. 환자가 수술장에 도착하면 심전도와 혈압계를 부착하고 활력징후를 확인한 다음, 측와위 상태에서 수술 후 통증관리를 위해서 18 G Tuohy 바늘을 이용하여 저항소실법으로 경막외강을 확인한 후 제 8-9 흉추 간에 경막외 카테터를 약 4 cm 삽입하였다. 카테터 삽입 후 1 : 200,000 epinephrine과 2% lidocaine 3 ml를 카테터를 통하여 투여하여 부작용 여부를 확인하였다. Thiopental sodium 5 mg/kg과 vecuronium 0.15 mg/kg를 정주하여 기관 내 삽관을 한 후 마취유지는 isoflurane, N<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>, vecuronium으로 하였다.

수술 종료 30분 전 meperidine 25 mg, 5-7 ml을 일회 주입한 후 meperidine이 혼합된 용액을 2 ml/hr의 속도로 2-day

baxter infusor (용량 100 ml, Baxter Healthcare Co. USA)를 이용하여 경막외 카테터를 통하여 수술 후 약 2일간 지속 주입하였다. 환자가 통증을 호소할 경우에는 meperidine을 정주하도록 처치하였다.

수술 후 2일째 되는 날 오전에 환자를 방문하여 방문시점의 통증의 정도가 아닌 수술 후 경험한 통증의 평가와 부작용 여부를 조사하였다. 통증의 척도는 visual analogue scale (VAS)을 이용하였고 구역, 구토, 소양증, 진정, 마비, 힘이 없음, 어지러움 등을 경험한 정도를 조사하였다. 부작용의 중증도는 다음과 같이 3단계로 평가하였다. 0) 증상이 없었던 경우, 1) 증상이 있었지만 환자가 견딜 수 있고 치료를 필요로 하지 않았을 경우, 2) 증상이 심하여 치료를 요했던 경우.

수술 후 경막외 마약 투여만으로 진통효과가 불충분하였던 경우에는 meperidine을 추가로 정주하였고 그 양과 빈도를 기록하였다. 모든 데이터는 평균 ± 표준편차로 표시하였고 각 군간의 체중, 연령, VAS의 비교는 t-test를 사용하였고 보조 진통제 사용빈도의 통계는 chi-square test로, 부작용의 발생빈도의 분석은 ridit 분석법(MH chi-square)을 이용하였으며 P < 0.05이면 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

각 군별 체중, 연령은 Table 1과 같으며 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

대부분의 환자에서 0내지 3점으로 낮은 통증점수를 보였고(Fig. 1), VAS 점수의 평균은 1군은 2.3 ± 1.3, 2군은 2.5 ± 1.7로 양 군 간의 유의한 차이는 없었다.

수술 후 통증호소로 인하여 meperidine을 추가 정주한 환자는 제1군 11명(26%), 제2군 8명(22%)으로 양 군 간의 유의한 차이가 없었으며 평균 소요량은 제1군 20 ± 40, 제2군

Table 1. Demographic Data and Other Parameter

Characteristics	Group 1 (n = 42)	Group 2 (n = 36)
Weight (kg)	63.5 ± 12.2 (46-98)	61.9 ± 14.9 (47-86)
Age (yr)	54.0 ± 11.3 (23-78)	54.3 ± 12.5 (25-74)
Incidence of supplementation (%)	26 (11)	22 (8)
Dose of supplementation (mg)	20 ± 40 (0-150)	22 ± 50 (0-200)
VAS	2.3 ± 1.3 (0-5)	2.5 ± 1.7 (0-5)

Values are mean ± SD (range). Group 1: meperidine in saline, Group 2: meperidine in 0.15% bupivacaine.

Table 2. Epidural Meperidine Dose Guideline

	Basal dose in 100 ml	
Age (yr)	≥ 65	300 mg
	< 65	350 mg
Weight (kg)	60	± 5 mg/Δwt kg

Δwt kg: weight-60

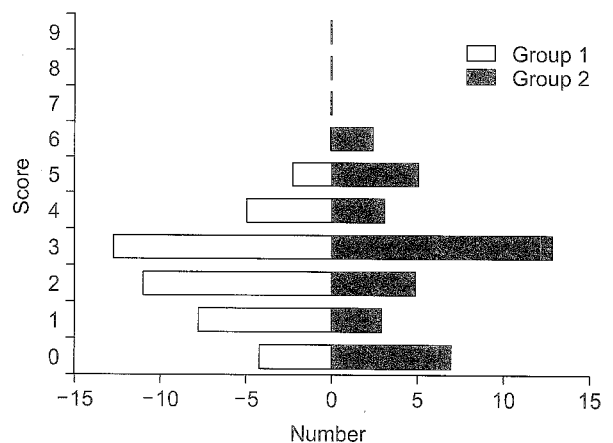


Fig. 1. Distribution of pain scores (VAS) recorded at 2 days after operation.

Table 3. Incidences of Side Effects after Epidural Meperidine with and without Bupivacaine

	Grade	Group 1 (n = 42)	Group 2 (n = 36)
Nausea	0	38	28
	1	3	7
	2	1	1
Vomiting	0	39	33
	1	2	3
	2	1	0
Pruritus	0	39	34
	1	3	2
	2	0	0
Sedation	0	38	35
	1	4	1
	2	0	0
Weakness	0	42	35
	1	0	1
	2	0	0
Dizziness	0	42	36
	1	0	0
	2	0	0
Numbness	0	42	36
	1	0	0
	2	0	0

Values are number of patients.

22 ± 50 mg으로 역시 양 군 간의 유의한 차이가 없었다.

경막의 약물 주입에 따른 부작용의 발생빈도는 Table 3과 같다. 오심, 구토의 빈도는 전체 대상 환자 중 18명(1군 7, 2군 11) 23.1%를 나타내었고 치료를 요하는 2 등급은 1군 2명, 2군 1명으로 전체 환자의 3.8%로 매우 낮은 빈도를 나타내었다. 소양증은 5명(1군 3, 2군 2)에서 관찰되어 6.4%의 빈도를 나타내었고 진정은 5명(1군 4, 2군 1) 6.4%, 힘이 없음은 2군에서 1명 관찰되어 1.3%의 빈도를 나타내었다. 어지러움과 마비는 없었다. 부작용의 발생빈도와 정도는 양 군 간에 유의한 차이가 없었다.

## 고 찰

마약제를 척수강내에 주입하면 척수 부위에서 통증의 전달을 차단한다는 사실이 알려진 후 이들 마약제를 경막외강 또는 지주막하강 내에 주입하여 수술 후 진통의 목적으로 사용하는 방법이 시도되고 있다. 경막외 마약제제가 부작용이 적고 좋은 진통효과를 보이고 있다.<sup>1)</sup>

경막외 morphine을 사용할 때 낮은 지질 용해도를 가진 morphine은 작용시간이 느려서 뇌척수액을 통하여 두부방향으로 이동하여 소양감, 오심, 구토 및 지연성 호흡 억제 등의 심각한 부작용을 초래할 수 있다.<sup>1)</sup> 이에 비해 지질 용해도가 높은 fentanyl은 작용 발현시간이 빠르고 지연성 호흡억

제의 위험성이 적다.<sup>7)</sup> 하지만 지속시간이 짧아 상대적으로 많은 양이 필요하다. Morphine과 fentanyl의 중간 정도의 지질 용해도를 지니고 있는 meperidine은 현재 많이 사용되고 있는 합성 마약제제로 경막외로 투여되었을 때 빠르게 작용하며 국소마취제 역할도 하여 진통에 도움을 주는 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup> Gourlay 등은<sup>8)</sup> 요부 경막외로 meperidine 또는 morphine을 투여하여 경부 뇌척수액에서 농도를 비교한 결과 meperidine이 morphine보다 더 적은 양이 측정된다고 하였고 이에 따라 morphine을 사용하는 경우에 지연성 호흡 억제 등의 부작용이 더 높다고 할 수 있다. 따라서 morphine 보다는 지질 용해도가 높은 meperidine이나 fentanyl이 진통 발현속도가 빠르고, 약물반응의 예측이 쉬우며 호흡억제가 적다는 이유로 그 사용이 증가하고 있다.

경막외강으로 투여된 여러 마약제의 진통발현시간은 morphine은 20분, meperidine과 fentanyl은 5-10분이며 최대진통 효과는 morphine은 40-90분, meperidine은 12-30분, fentanyl은 30분으로 알려져 있으며<sup>6)</sup> 진통지속시간은 morphine, meperidine, fentanyl순이다.

경막외 마약제제의 부작용을 감소시키고 진통효과를 증대시키기 위하여 국소마취제를 마약제제와 혼합하여 사용하고 있다. 국소마취제를 사용한 경막외 진통방법은 경막외로 마약을 사용하는 것에 비해 잠재적인 장점이 있는 것으로 예상된다. 이는 심근의 산소 공급을 증가시켜주고 횡격막의 기능장애를 감소시키며 수술 후 장의 기능 회복을 촉진시킨다.<sup>9)</sup> 이러한 장점을 이용하여 경막외 마약제제에 국소마취제를 혼합하여 경막외강에 투여함으로써 술 후 통증 관리에 좋은 효과를 얻고 있다. 이 두 약제를 혼합 사용 시 통증경로의 서로 다른 부위를 차단함으로써 진통효과를 증대시킬 뿐 아니라 각 약제의 부작용을 감소시킬 수 있다.<sup>2,4)</sup> 현재 국소마취제로는 0.125-0.25%의 bupivacaine이 많이 사용되고 있다.<sup>10)</sup> 그러나 국소마취제와 아편양제제를 경막외강에 혼합 투여하는 것을 지지하지 않는 보고도 있다. Benzon 등은<sup>11)</sup> 대복부 수술 또는 비뇨생식기계 수술을 받은 120명의 환자를 상대로 실시한 연구에서 경막외 fentanyl 10 µg/ml에 0.1%, 0.15%, 0.2%의 bupivacaine을 첨가했을 때 경막외 fentanyl만 사용한 경우와 비교해 보면 어떤 유리한 점도 없었다고 하였다. 또한 다른 보고에 의하면 개흉술을 받은 환자에서 경막외 meperidine에 0.1% bupivacaine을 혼합 사용하였을 때 meperidine만 사용한 경우에 비해 소양증은 감소했지만 심한 저혈압, 소변량의 감소, 운동 및 감각 신경의 과도한 차단 같은 문제점이 생길 수 있다고 하였다.<sup>12)</sup>

St-Onge 등은<sup>13)</sup> 복부수술을 받은 환자에서 경막외 meperidine에 0.1% bupivacaine을 혼합하여 사용하였을 때 meperidine만 사용한 경우에 비해 요구되는 meperidine의 투여량은 감소했지만 진통효과와 부작용의 발생률에서는 차이가 없었다고 하였다.

Meperidine은 경막외로 투여하였을 때 호흡억제가 적고 국

소마취제의 역할도 있어 경막외로 투여할 수 있는 이상적인 마약제제라고 할 수 있다. 본 연구는 이러한 잠재적 장점을 가지고 있는 meperidine을 경막외로 단독투여 시 국소마취제를 혼합한 군과 비교하여 그 진통효과를 검증하고 부작용 여부를 관찰하여 경막외 meperidine을 국소마취제의 혼합 없이 단독으로 투여하는 것이 부작용을 줄이고 진통에 효과적인지를 알아보려고 하였다.

경막외강으로 투여한 meperidine의 작용기전은 주로 세 가지로 알려져 있다. 첫째는 척수배각(spinal cord dorsal horn)의 아교질(substantia gelatinosa)에 위치하고 있는 시냅스 전후부의 수용체(presynaptic and postsynaptic receptor)에 작용하여 이 부위 즉 통증 시냅스 접합부에서 신경세포 흥분(neuronal cell excitation)을 억제시키기 때문인 것으로 생각되고 있다.<sup>14,15)</sup> Glynn 등은<sup>16)</sup> 경막외 meperidine을 암성통증완화를 위해 사용했을 때 교감신경 차단이 일어나지 않음을 증명 한 이후, 척수의 배각(dorsal horn)이 주 작용부위이며 국소 마취제에 의하여 일어나는 전도차단과는 성질이 다르므로 이는 진통작용의 '선택적' 척수기전('selective' spinal analgesia)이라고 하였다. Slinger 등은<sup>17)</sup> 경막외강으로 투여된 meperidine의 2-4%가 경막을 통하여 척수액으로 들어가며 동일한 혈중 농도에서 meperidine을 정맥으로 투여했을 때보다 경막외강으로 meperidine을 투여한 경우에 더욱 우수한 진통효과를 보인다고 하였고 이는 meperidine의 척수 아편양 수용체에 대한 직접적인 작용 때문일 것이라고 하였다.

두 번째는 국소마취제적인 효과로서 Husemeyer 등은<sup>18)</sup> 높은 혈중 meperidine의 농도와 함께 주사침 검사(pinprick test)에 따른 감각저하를 언급하면서 이것이 경막외 meperidine의 전신적인 효과와 함께 국소 마취제적인 성질 때문이라고 하였다. Wagner 등은<sup>19)</sup> meperidine이 국소마취제의 분자 약리학적인 특징을 가지고  $\text{Na}^+$  통로를 차단하며 lidocaine보다 강도가 낮은 국소마취제로서의 성질이 있다고 하였다.

세 번째는 전신적인 효과이다. 경막외강으로 투여된 meperidine의 상당량의 진통효과는 전신적으로 흡수됨으로써 야기 되는데 Slinger 등은<sup>17)</sup> 경막외강으로 meperidine 0.33 mg/kg/hr를 투여했을 때 전신적 투여로 진통효과를 나타내는 최소한의 용량인 200 ng/ml 이상의 혈중농도를 나타냈다고 보고 하였다.

Ngan Kee 등은<sup>20)</sup> 제왕절개술 후 통증치료를 위해 경막외강으로 24시간 meperidine 소모량을 초회량 50 mg 투입 후 평균 240 mg으로 보고하였다. Slinger 등은<sup>17)</sup> 개흉술 후 통증치료를 위하여 요부 경막외강으로 meperidine 0.33 mg/kg/hr의 용량으로 투여하여 좋은 효과를 보았다고 보고하였고 Park 등은<sup>21)</sup> 흉, 요부 경막외강으로 0.21 mg/kg/hr의 용량으로 투여하여 좋은 효과를 보았다고 보고하였다.

경막외 meperidine을 사용한 경우 부작용의 발생률은 St-Onge 등은<sup>13)</sup> 소양증은 다른 마약류를 사용했을 때보다는 더 낮았고 오심과 구토는 다른 마약류에 비해 차이가 없었다

고 하였다. 본 연구에서는 구역과 구토의 발생빈도는 이전에 보고된 범위(9-50%) 안에 있었고 소양증은 이전에 보고된 발생빈도와 유사하였다. 경막외로 meperidine을 투여 후 호흡억제가 조기에 나타날 수 있는데 이는 meperidine을 50 mg에서 100 mg까지 투여한 경우에 나타났다고 보고되고 있다.<sup>22)</sup> Rosaeg 등은<sup>22)</sup> 경막외강으로 meperidine 50 mg이상 투여했을 때 심각한 호흡억제가 나타날 수 있음을 언급하며 제왕절개술 후 통증조절을 위하여 최대허용용량을 50 mg으로 할 것을 권하였다. Ngan Kee 등은<sup>20)</sup> 제왕절개술 후 일회용량으로 25 mg을 경막외강을 통하여 투여했을 때 작용시간이 더 빨라졌고 진통 지속시간은 더 길어졌다고 보고하며 일회용량으로 25 mg을 주입하는 것이 최적의 진통효과와 낮은 부작용 발생률을 보인다고 하였다. 호흡억제는 경막외로 meperidine을 투여할 때 투여 후 60분 안에 발생하는 경향이 있는데 Maurette 등은<sup>23)</sup> 경막외로 투여된 meperidine이 전신 순환 내로 흡수된 후 맥락총(choroid plexus)을 통하여 뇌척수액속으로 확산되기 때문이라고 하였다. 그러나 지연성 호흡억제는 거의 없다고 하였다.<sup>24)</sup> 본 연구에서는 경막외로 meperidine을 일회용량으로 25 mg을 투여하였고 호흡억제의 부작용은 나타나지 않았다.

Meperidine을 장시간 사용하거나 많은 양을 사용하게 되면 독성 대사물인 normeperidine이 전신적으로 축적될 수 있다.<sup>25)</sup> Normeperidine은 제거반감기가 15-20시간으로 길고 약한 진통효과가 있는(meperidine의 1/2-1/4) 신경흥분성 물질로서 간대성 근경련(myoclonus), 발작(seizures) 등의 중추신경계 흥분작용을 일으킬 수 있다. Normeperidine의 축적은 특히 신기능이 저하되었을 때 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. Szeto 등은<sup>25)</sup> meperidine 사용기간이 연장되거나 신장질환이 있는 환자들에게 특히 중추신경 흥분증상이 잘 나타난다고 하였다. Stone 등은<sup>26)</sup> 24시간동안 1,200 mg 이상의 meperidine을 비경구적으로 사용할 때 normeperidine 독성이 나타날 가능성이 있다고 하였다. Kaiko 등은<sup>27)</sup> 경막외 meperidine을 사용했을 때 normeperidine 축적에 대한 연구를 하여 normeperidine 400 ng/ml 이상의 높은 혈장 농도 시에 떨림(shakiness)과 진전(tremor)이 관련됨을 보고하였다. Slinger 등은<sup>17)</sup> 300 ng/ml 이상의 혈장 농도 시에 떨림과 진전이 증가되었다고 하였다. 본 연구에서는 혈중 normeperidine을 측정하지는 못했으나 Slinger 등이<sup>17)</sup> 사용한 0.33 mg/kg/hr보다 적은 용량의 meperidine을 사용하였고 짧은 기간 내에 투여하였으므로 중추신경계 흥분작용의 부작용을 보인 환자는 없었던 것으로 생각된다.

요약해서 본 실험에서는 경막외 meperidine을 단독으로 투여하였을 때 bupivacaine을 혼합하여 투여한 경우와 비교하여 수술 후 2일째 방문시점의 통증의 정도가 아닌 수술 후 경험한 통증의 종합적인 평가에 따른 VAS와 추가진통제 사용의 빈도와 총량에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고 부작용의 빈도에서도 양 군 간에 차이가 없었다.

결론적으로 상복부 수술 환자의 술 후 통증완화를 위하여 흉부 경막외강으로 3.5 mg/ml (65세 이상은 3 mg/ml) meperidine을 체중 60 kg을 기준으로 체중의 증감에 따른 용량을 고려한 후 2 ml/hr로 주입하는 것은 효과적이었다. 따라서 0.15% bupivacaine과 혼합하여 사용한 경우와 비교하여 국소마취제의 혼합 없이 경막외로 meperidine을 단독으로 투여하여도 부작용의 증가 없이 효과적으로 통증 조절을 할 수 있으리라 생각된다.

### 참 고 문 헌

- Bromage PR, Camporesi E, Chestnut D: Epidural narcotics for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1980; 59: 473-80.
- Etches RC, Writer WD, Ansley D, Nydahl PA, Ong BY, Lui A: Continuous epidural ropivacaine 0.2% for analgesia after lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 784-90.
- Hansdottir V, Bake B, Nordberg G: The analgesic efficacy and adverse effects of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 394-400.
- Logas WG, El-Baz N, El-Ganzouri A, Cullen M, Staren E, Faber LP, et al: Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief following thoracotomy: a randomized prospective study. *Anesthesiology* 1987; 67: 787-91.
- Sangarlangkarn S, Klaewtanong V, Jonglertrrakool P, Khankaew V: Meperidine as a spinal anesthetic agent: a comparison with lidocaine-glucose. *Anesth Analg* 1987; 66: 235-40.
- Sjostrom S, Hartvig P, Persson MP, Tamsen A: Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology* 1987; 67: 877-88.
- Choi IC, Joung JM, Leem JG, Kim JU, Sim JY, Lee C: The comparison of epidural analgesia with fentanyl by the lumbar versus thoracic route after thoracotomy. *Korean J Anesthesiol* 1998; 34: 353-8.
- Gourlay GK, Cherry DA, Plummer JL, Armstrong PJ, Cousins MJ: The influence of drug polarity on the absorption of opioid drugs into CSF and subsequent cephalad migration following lumbar epidural administration: application to morphine and pethidine. *Pain* 1987; 31: 297-305.
- Liu S, Carpenter RL, Neal JM: Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-506.
- Zaric D, Nydahl PA, Philipson L, Samuelsson L, Heierson A, Axelsson K: The effect of continuous lumbar epidural infusion of ropivacaine (0.1%, 0.2%, 0.3%) and 0.25% bupivacaine on sensory and motor blockade in volunteers: a double-blind study. *Reg Anesth* 1996; 21: 14-25.
- Benzon HT, Wong CA, Wong HY, Brooke C, Wade L: The effect of low-dose bupivacaine on postoperative epidural fentanyl analgesia and thromboelastography. *Anesth Analg* 1994; 79: 911-7.
- Etches RC, Gammer TL, Cornish R: Patient-controlled epidural analgesia after thoracotomy: a comparison of meperidine with and without bupivacaine. *Anesth Analg* 1996; 83: 81-6.
- St-Onge S, Fugere F, Girard M, Michel G: Bupivacaine decreases epidural meperidine requirements after abdominal surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44: 360-6.
- Willer JC, Bussel B: Evidence for a direct spinal mechanism in morphine-induced inhibition of nociceptive reflexes in humans. *Brain Res* 1980; 187: 212-5.
- Yaksh TL: Spinal opiate analgesia. Characteristics and principles of action. *Pain* 1981; 11: 293-346.
- Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Grabam JR, Wilson PR: Peridural meperidine in humans: analgesic response, pharmacokinetics, and transmission into CSF. *Anesthesiology* 1981; 55: 520-6.
- Slinger P, Shennib H, Wilson S: Postthoracotomy pulmonary function: a comparison of epidural versus intravenous meperidine infusions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 128-34.
- Husemeyer RP, Davenport HT, Cummings AJ, Rosankiewicz JR: Comparison of epidural and intramuscular pethidine for analgesia in labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 711-7.
- Wagner LE, Eaton M, Sabnis SS, Gingrich KJ: Meperidine and lidocaine block of recombinant voltage-dependent Na<sup>+</sup> channels: evidence that meperidine is a local anesthetic. *Anesthesiology* 1999; 91: 1481-90.
- Ngan Kee WD, Lam KK, Chen PP, Gin T: Epidural meperidine after Cesarean section. *Anesthesiology* 1996; 85: 289-94.
- Park JS, Lee SG, Kim JI, Ban JS, Min BW: A Comparison of thoracic versus lumbar epidural meperidine for analgesia after thoracotomy. *Korean J Anesthesiol* 1999; 37: 453-8.
- Rosaeg OP, Suderman V, Yarnell RW: Early respiratory depression during caesarean section following epidural meperidine. *Can J Anaesth* 1992; 39: 71-4.
- Maurette P, Tauzin-Fin P, Vincon G, Brachet-Lierman A: Arterial and ventricular CSF pharmacokinetics after intrathecal meperidine in humans. *Anesthesiology* 1989; 70: 961-6.
- Galler RJ: Meperidine in patient-controlled analgesia: a near fatal mishap. *Anesth Analg* 1993; 76: 655-7.
- Szeto HH, Inturrisi CE, Houde R, Saal S, Cheigh J, Reidenberg MM: Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure or cancer. *Ann Intern Med* 1977; 86: 738-41.
- Stone PA, Macintyre PE, Jarvis DA: Norpethidine toxicity and patient controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 738-40.
- Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, Heidrich G, Rogers AG, Inturrisi CE, et al: Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 1983; 13: 180-5.