

경막외 Hydromorphone 자가조절진통에서 소양증에 대한 경막외 Naloxone의 효과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취통증의학교실

방시라 · 김희숙 · 김지혁 · 심우석 · 광미숙 · 양미경 · 김정수 · 함태수 · 조현성 · 최덕환 · 김태형

= Abstract =

Effects of Epidural Naloxone on Pruritus Induced by Hydromorphone Epidural Patient-Controlled Analgesia

Si Ra Bang, M.D., Hee Suk Kim, M.D., Ji Hyeok Kim, M.D., Woo Seok Sim, M.D., Mi Sook Gwak, M.D.,
Mi Kyung Yang, M.D., Chung Su Kim, M.D., Tae Soo Hahm, M.D., Hyun Sung Cho, M.D.,
Duck Hwan Choi, M.D., and Tae Hyeong Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Opioid delivered by epidural patient-controlled analgesia (PCA) is effective in relieving pain after surgery, but it is associated with side effects, such as nausea, vomiting, pruritus, respiratory depression, and urinary retention. The purpose of this study was to compare hydromorphone related side effects and the quality of analgesia when naloxone was added to epidural PCA regimen.

Methods: Fifty-two thoracotomy patients with PCA were allocated blindly into two groups. Patients in group H (n = 26) received continuous epidural hydromorphone (16 μ g/ml) in 0.1% bupivacaine; patients in group N (n = 26) received an epidural infusion containing naloxone (2 μ g/ml) and hydromorphone (16 μ g/ml) in 0.1% bupivacaine. The basal rate of PCA was 4 ml/hr and the demand dose was 1.5 ml with a lockout time of 15 min. Pain intensity, sedation, pruritus, nausea and vomiting, respiratory depression were checked at 6, 12, 24 hours postoperatively.

Results: The Visual Analog Scale (VAS) scores were significantly lower in group H than in group N. There were no significant differences in the overall incidence of pruritus, nausea and sedation between the two groups.

Conclusions: Continuous epidural infusion of naloxone combined with hydromorphone is not effective in reducing the incidence and severity of pruritus induced by epidural hydromorphone. (Korean J Pain 2006; 19: 91-95)

Key Words: bupivacaine, epidural, hydromorphone, naloxone, PCA.

서 론

수술 후 급성 통증 관리는 환자의 통증 감소와 더불어 통증으로 인한 교감 신경계의 자극으로 심혈관계, 호흡기계, 소화기계 등 기능의 부작용을 예방하는데 중요한 역할을 하고 있다. 특히 수술 후 통증 정도가 심한 흉부 수술의 경우 경막외 자가조절진통(PCA)을 사용하면 환자의 통증을 효율적으로 조절 감소시킬 뿐만 아니라 술 후 합병증 감소와 회복을 촉진시키므로 널리 사용되고 있다.^{1,2)} 특히 국소마취제와 아편유사제의 혼합 투여는 국소마취제에 의한 저혈압,

운동차단 등의 부작용과 아편유사제에 의한 오심, 구토, 요저류, 가려움, 호흡억제, 진경 등의 부작용 발생을 최소화하면서 통증을 감소시킬 수 있어 많이 사용되고 있다.^{3,4)}

현재 경막외 통증 조절에 사용되는 아편유사제는 morphine과 fentanyl이 대표적이고 최근들어 hydromorphone도 사용되고 있다. Hydromorphone은 morphine의 hydrogenated ketone analog로서 morphine과 유사한 작용 기간을 가지면서 지방친화성은 fentanyl과 morphine의 중간 정도를 가진 약물이다.⁵⁾ 경막외 hydromorphone은 morphine보다 아편유사제의 여러 부작용이 적다는 보고가 있으며,^{6,7)} 특히 소양증의 발생과 정도가 적다고 보고되고 있지만,^{8,9)} 여전히 아편유사제를 이

접수일 : 2006년 2월 24일, 승인일 : 2006년 6월 7일

책임저자 : 김태형, (135-710) 서울시 강남구 일원동 50, 삼성서울병원 마취통증의학과

Tel: 02-3410-0366, Fax: 02-3410-0361, E-mail: bluecar@smc.samsung.co.kr

Received February 24, 2006, Accepted June 7, 2006

Correspondence to: Tae Hyeong Kim, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-0366, Fax: +82-2-3410-0361, E-mail: bluecar@smc.samsung.co.kr

Table 1. Demographic Data

	Group H (n = 26)	Group N (n = 26)
Sex (M/F)	19/7	15/11
Age (yr)	57.1 ± 15.4	57.4 ± 9.4
Weight (kg)	60.0 ± 10.6	61.7 ± 10.9

Values are expressed as mean ± SD. Group H: epidural patient controlled analgesia with hydromorphone, Group N: epidural patient controlled analgesia with hydromorphone plus naloxone. There was no significant difference between the two groups.

용한 통증 조절은 오심, 구토, 요저류, 가려움, 호흡억제, 진정 등과 같은 부작용의 문제가 있다.

Naloxone은 아편유사제의 순수 길항제로서 고용량 사용하는 진통 작용을 역전시키거나 통각 과민을 일으키지만 소량 사용 시는 진통 효과를 나타내며 아편유사제와 관련된 부작용을 감소시킨다.^{10,11)} 소량의 naloxone을 경막외 morphine PCA 사용 시 첨가하여 아편유사제와 관련된 부작용을 감소시켰다는 연구가 많이 보고되었으며¹²⁻¹⁴⁾ 특히 소양증의 감소에 대한 보고가 많다. 하지만 hydromorphone을 사용한 경막외 PCA의 경우는 naloxone의 첨가에 대한 효과가 보고된 것이 없다.

따라서 본 연구는 개흉술 후 hydromorphone과 bupivacaine을 이용한 경막외 PCA을 시행하는 환자에서 소량의 naloxone을 첨가하여 진통 작용과 소양증을 위주로 한 아편유사제의 부작용에 대한 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 본원 임상시험연구위원회의 허가를 받았으며 2005년 9월부터 12월까지 본 병원 흉부외과에 입원하여 개흉술이 예정된 미국마취과학회 신체 등급 분류 1 및 2에 해당하는 환자 중 수술 후 통증 조절을 위해 PCA를 시행하기로 한 환자를 52명을 대상으로 하였다(Table 1). 이번 연구의 목적과 방법에 동의한 환자를 대상으로 하였으며, 심각한 심폐, 간, 신장, 내분비 질환이 있는 경우, 이전에 척추 수술을 받은 경우, 환자가 시험을 거부하거나 이해를 못하는 경우, 혈액응고병증, 임신, 감염 등의 경우, 운동 기능의 약화, 감각 저하가 동반된 환자 등을 제외하였다. 수술 전날 급성 통증 치료실에서 심전도, 혈압, 맥박 산소 포화도를 감시하면서 경막 외 카테터를 거치하였다. 환자를 좌위로 하여 피부를 소독한 뒤 흉추 5번과 6번 사이를 자입점으로 하고 1% lidocaine으로 국소마취를 하였다. 18 G Tuohy needle를 사용하여 저항 소실법으로 경막외 공간에 거치시키고, 바늘을 통해 20 G 경막외 카테터를 경막외 공간 내로 3 cm 정도 전진시켜 고정하였다. 환자를 앙와위로 한 뒤 시험용량으로 1.5% lidocaine 3 ml를 카테터를 통해 주입하였으며,

Table 2. Rating Scores for Pruritus, Nausea and Sedation

Variables	Score	Description
Pruritus	0	No itching
	1	Mild itching, treatment is not necessary
	2	Moderate itching, treatment may be desirable
	3	Severe itching, treatment is necessary
Nausea	0	No nausea
	1	Mild nausea, treatment is not necessary
	2	Moderate nausea, treatment may be desirable
Sedation	3	Severe nausea, treatment is necessary
	0	Clear mentality
	1	Good response to verbal command, but drowsy
	2	Poor response to repeated verbal command

약 10분 후 환자의 흉부 피부 감각이 저하되고 하지의 운동 및 감각 신경에 이상이 없음을 확인하였다.

마취 전처치는 하지 않았고 thiopental sodium 5 mg/kg와 vecuronium 0.1 mg/kg를 정주하여 마취를 유도하고 기관내 삽관을 하였으며 마취 유지는 O₂, N₂O, sevoflurane과 vecuronium으로 하였고 수술 중 정주한 fentanyl은 3 µg/kg를 넘지 않도록 하였다. 수술 종료 약 30분 전에 초 회 부하용량으로 0.125% bupivacaine 10 ml를 경막외로 투여한 후, 환자를 무작위로 두 군으로 나누어 H군은 지속적 주입기에 hydromorphone 16 µg/ml, bupivacaine 1.0 mg/ml로 혼합하여 총 500 ml로 만든 용액을 연결하였고, N군은 H군과 동일한 용액에 naloxone 2 µg/ml를 첨가하였다. 각 군별 혼합 용액을 PCA장치(Aim-plus, Abbott, USA)에 거치하여 유지 용량은 4.0 ml/hr의 속도로 주입하고 일회 주입량은 1.5 ml로, 폐쇄시간은 15분으로 하여 연결하였다.

수술 후 6, 12, 24 시간마다 통증정도, 진정, 소양증, 오심 및 구토, 호흡억제 등을 측정 및 관찰하였다(Table 2). 환자의 통증 정도를 10점 만점의 시각통증등급(visual analogue scale, VAS)을 이용하여 측정하였고, PCA로 통증이 조절되지 않는 경우는 morphine을 추가 정주하였다. 환자가 심한 오심 및 구토를 보이면 metoclopramide 10 mg을, 중증의 소양증을 보이면 chlorpheniramine 4 mg을 정주하였다. 호흡수가 8회/분 미만이면 호흡억제가 있는 것으로 하였고 구두 명령에 반응이 없을 정도의 진정이 있는 지 관찰하였다.

두 군에서 투여된 약물의 양과 demographic data는 t-test를 통하여 분석하였고, 소양증, 오심 및 구토, 진정, 호흡억제 등의 발생 빈도는 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다. VAS와 부작용의 심한 정도는 Mann-Whitney U test를 이용하여 두 군간의 차이를 분석하였고, Bonferroni correction을 사용하였으며 P value는 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

Table 3. VAS of the Pain

Time after operation	Group H	Group N	P value
6 hr	4.2 ± 1.8	6.7 ± 2.6	0.00143
12 hr	3.7 ± 1.9	5.8 ± 2.7	0.01280
24 hr	2.7 ± 2.0	5.5 ± 2.6	0.00076

Values are expressed as mean ± SD. VAS: visual analogue scale, Group H: epidural patient controlled analgesia with hydromorphone, Group N: epidural patient controlled analgesia with hydromorphone plus naloxone. There was significant difference between the two groups.

Table 4. Incidence and Degree of Side Effects

Side effects	Grade	Group H		Group N		Group H		Group N	
		(6)	(6)	(12)	(12)	(24)	(24)	(24)	(24)
Pruritus	0	20	25	14	21	14	17		
	1	6	1	9	4	9	7		
	2	0	0	3	1	1	2		
	3	0	0	0	0	2	0		
Nausea	0	20	17	22	17	24	19		
	1	5	7	3	5	1	4		
	2	0	2	0	0	0	1		
	3	1	0	1	4	1	2		
Sedation	0	24	21	24	21	26	24		
	1	1	4	1	5	0	2		
	2	1	1	1	0	0	0		

Values are number of patients. Group H: epidural patient controlled analgesia with hydromorphone, Group N: epidural patient controlled analgesia with hydromorphone plus naloxone. There was no significant difference between the two groups. (6), (12), (24): postoperative hours.

결 과

본 연구는 hydromorphone군 26명과 naloxone군 26명 즉 52명의 환자로부터 결과를 얻었으며, 두 군간 demographic data는 유의한 차이가 없었다. 수술 후 6, 12, 24 시간에 관찰한 VAS는 H군에서 각각 4.2 ± 1.8, 3.7 ± 1.9, 2.7 ± 2.0이었고 N군에서는 각각 6.7 ± 2.6, 5.8 ± 2.7, 5.5 ± 2.6으로 각 시간대에 두 군간 통계학적으로 유의한 차이가 있었다 (Table 3).

24시간 내 소양증은 H군에서 14명(38.9%)에서 증상이 나타났고 N군에서는 9명(34.6%)에서 나타났으나 이는 P value 0.11로 통계학적으로 두 군간 유의한 차이는 없었다 (Table 4). 그 외 수술 후 24시간 내 관찰한 부작용의 발생률을 살펴보면 오심의 발생률은 H군에서 11명(42%), N군에서는 13명(50%)이고, 진정의 발생률은 각각 3명(12%), 10명(38%)이었으며 (Table 4), 구토의 발생률 또한 각각 3명(12%), 5명(19%)으로 모두 두 군간 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 호흡억제는 두 군 모두에서 발생하지 않았다.

수술 후 6, 12, 24시간 동안 사용된 약물의 양을 보면 H군

Table 5. Total Infusion Dose 24 Hr after Operation and Supplementary Morphine i.v. during 24 Hr

	Group H	Group N
24hr total dose (ml)	118.8 ± 34.0	122.1 ± 23.9
Supplementary morphine i.v. (mg)	4.1 ± 5.3	5.8 ± 6.0

Values are expressed as mean ± SD. Group H: epidural patient controlled analgesia with hydromorphone, Group N: epidural patient controlled analgesia with hydromorphone plus naloxone. There was no significant difference between the two groups.

은 각각 32.2 ± 8.5 ml, 62.5 ± 19.9 ml, 118.8 ± 34.0 ml이 주입되었고, N군은 각각 36.2 ± 8.2 ml, 66.6 ± 17.0 ml, 122.1 ± 23.9 ml가 주입되었으나 역시 두 군간 유의한 차이는 없었다 (Table 5). 그 외 병동에서 추가로 사용한 morphine 양도 H군은 4.1 ± 5.3 mg, N군은 5.8 ± 6.0 mg으로 두 군간 차이가 없었고 (Table 5), 부작용 발생 시 사용한 metoclopramide와 chlorpheniramine에서도 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

PCA를 포함하여 수술 후 통증 치료에 사용되는 주 약제는 아편유사제이며 이에 따라 부수적으로 여러 가지 부작용이 동반되게 된다. 이러한 아편유사제의 부작용을 최소화하기 위해 국소마취제와 아편유사제를 혼합 사용하면 아편유사제의 부작용과 국소마취제에 의한 운동 능력 감소 및 전신적 부작용을 최소화하면서 진통 상승 작용을 얻게 된다.¹⁵⁾ 투여된 저농도의 국소마취제는 척수 후근을 통해 척수의 후각으로 전달되는 침해성 자극을 척수 근 부위에서 구심성 통증 경로에 작용하여 차단하는 효과를 가지며 운동차단 없이 부분적으로 지각신경만을 차단한다.¹⁶⁾ 본 연구에서는 amide계 국소마취제로서 심독성의 가능성은 있으나 운동차단에 비해 감각차단의 효과가 큰 bupivacaine을 사용하였다.

본 연구에서 사용한 아편유사제인 hydromorphone은 morphine의 hydrogenated ketone analog인 합성 아편유사제이다. Hydromorphone과 morphine을 비교한 연구들을 보면 대체로 진통 효과는 유사하나 부작용에 관해서는 다양한 결과를 보여준다. Shulman 등은⁷⁾ hydromorphone에서 구역, 구토, 가려움, 진정 등의 부작용이 더 적다고 하였고, Goodarzi 등은⁹⁾ 두 약물 비교 시 구역의 발생빈도는 차이가 없으나 hydromorphone에서 가려움의 발생빈도가 더 적었다고 보고하였다. 또한 Rapp 등은¹⁷⁾ 두 약물간에 구역, 가려움 모두 빈도에 차이가 없었다고 보고하였다. 본 연구에서 hydromorphone의 용량은 naloxone을 경막 외 지속 주입한 연구에서 병용 투여한 fentanyl이나 morphine의 용량과 등가용량(equipotent)을 사용하였다.^{8,18,19)}

저 용량의 naloxone이 진통효과를 보이는 기전은 내인성 아편유사제인 endorphine이나 enkephalin의 분비와 관련이 있다고 한다. 즉 저 용량의 naloxone은 endorphine의 분비를 촉진시키며 진통작용과 무관한 수용체 부위로부터 endorphine을 밀어내어 제통 효과를 나타낸다.^{10,20} Naloxone의 사용량은 본 연구에서는 최소 8 $\mu\text{g/hr}$ 에서 최대 20 $\mu\text{g/hr}$ 이 사용되었는데 이는 fentanyl이나 morphine과 같이 사용한 연구에서 안전성이 입증된 용량이다.¹²⁻¹⁴ 본 연구에서 관찰한 수술 후 6, 12, 24 시간의 VAS는 hydromorphone 만을 사용한 군에서 통계학적으로 의미 있게 낮게 나왔다. 이는 Jeon 등이¹² morphine을 이용한 경막의 PCA에 naloxone 25 $\mu\text{g/hr}$ 를 사용하여 진통효과에서는 대조군과 차이를 보이지 않으면서 소양증의 발생률과 정도를 감소시켰다는 보고와, Choi 등이¹³ morphine을 이용한 경막의 PCA에 naloxone 20 $\mu\text{g/hr}$ 를, Toshiyuki 등이¹⁴ 40 $\mu\text{g/hr}$ 의 naloxone을 사용하여 진통효과에서 대조군과 차이를 보이지 않고 소양증을 비롯한 morphine으로 인한 부작용을 감소시켰다는 등 소량의 naloxone을 경막의 morphine PCA 사용 시 첨가하여 아편유사제와 관련된 부작용을 감소시키면서 진통효과는 유지했다는 보고와는 다소 차이를 보여주었다.

Gowan 등은²¹ 흉곽절개술시 0.1 mg/kg의 morphine을 경막의 투여한 환자에서 naloxone을 0.4 $\mu\text{g/kg/hr}$ 로 지속 정주 시 통증이 증가함을 보고한데 반해 Yoon 등은²² 전자궁 적출술 환자에서 morphine 정주와 병용한 naloxone 0.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 지속 정주는 진통 작용에는 영향을 주지 않는 결과를 보고하였으며, Gan 등은²⁰ morphine을 이용한 Intravenous (IV) PCA에 일회 주입량 없이 지속 주입으로 통증 조절을 한 연구에서 0.25 $\mu\text{g/kg/hr}$ 의 naloxone 첨가로 아편유사제의 부작용을 감소시켰을 뿐 아니라 진통 효과에서도 이득을 보았다고 보고하였다. 이와 같이 naloxone 주입량은 naloxone과 아편유사제의 투여 경로와 방법, 아편유사제의 주입량과 속도, 수술 종류에 따라서 다양하게 나타날 수 있으므로 주입량의 결정은 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이번 연구에 사용된 naloxone은 시간당 최대 20 μg 으로 앞에서 언급한 논문들과 비교해 많은 양이 사용된 것은 아니나 차이점이라 한다면 Jeon 등과¹² Choi 등의¹³ 연구에서는 일회 주입량이 없는 유지용량으로만 주입된 경우들이고 본 연구는 지속 주입과 더불어 환자가 통증이 심할 때 일회 주입량을 사용할 수 있다는 점이며 이런 차이 때문에 두 군간 VAS 비교에서 유의한 결과가 나왔을 가능성이 높다고 본다. 이번 연구에서 중점적으로 보려 했던 소양증 또한 두 군간 P value 0.11로 유의한 차이를 보여주지 않았다. 단 연구 대상자 중 중증 소양증 증상의 치료약으로 사용된 chlorpheniramine을 naloxone을 첨가한 군에서는 한 명도 사용한 경우가 없었고 hydromorphone 군에서는 4명이 있었으나 P value 0.11로 유의한 차이는 없었다. Jeon 등의¹² morphine을 이용한 경막 외 PCA에 naloxone을 첨가하여 비교한 연구를 보면 morphine 군

에서 중등도 이상의 소양증을 보인 환자가 전체 28명 중 13명 즉 46%를 보여주는데 본 연구에서는 naloxone을 첨가한 군에서는 이보다 더 적은 11.5%를 보여주고 있다. 본 연구와 유사한 결과를 보인 또 다른 연구들로 Cepeda 등은²³ morphine과 naloxone을 사용한 Intravenous PCA에서 지속 주입량 없이 일회 주입량으로만 통증 조절을 한 연구에서 naloxone을 섞은 군에서 부작용의 발생률은 비슷했지만 전체 사용된 약물의 양과 VAS가 유의하게 높았고 결론적으로 환자의 만족도도 더 낮았다고 보고하였으며, Sartain 등도²⁴ morphine과 naloxone을 사용한 IV PCA에서 마찬가지로 일회 주입량으로만 통증 조절을 하였는데 naloxone의 첨가로 인해 통증 조절과 부작용 발생에 대해 어떤 이득도 얻지 못했다고 보고하였다. 결국 순간적으로 혈액 내 농도가 증가하여 부분적으로 아편유사제의 진통 효과를 역전시킬 수 있는 일회 주입량과 비교하여 혈액 내 naloxone의 농도에 변동이 없이 일정하여 약물 효과의 지속성을 유지할 수 있는 지속 주입의 차이가 이런 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

현재까지 연구된 바로는 주로 사용되고 있는 morphine이나 fentanyl로 구성된 Intravenous PCA나 epidural PCA에 naloxone을 첨가하여 비교한 경우가 대부분이고 hydromorphone에 naloxone을 첨가하여 연구한 결과가 없어서 본 연구를 계획하게 되었으며 본 연구가 morphine이나 fentanyl을 이용한 유사한 연구들과는 다소 차이가 있는 결과가 나왔다. 그 이유는 다른 연구들과 달리 본 연구의 대상이 폐 수술을 시행한 환자 군이라 병동에서 폐 합병증의 예방 차원으로 morphine과 그 외 진통제를 다소 많이 사용한 것이 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있었고, hydromorphone 자체가 morphine이나 fentanyl에 비해 소양증과 구토 등의 합병증의 발생률이 낮다는 점이 결과의 차이를 만들었을 가능성이다.

결론적으로 흉부 수술을 시행 받은 환자에서 경막의 PCA에 사용한 hydromorphone 16 $\mu\text{g/ml}$, bupivacaine 1.0 mg/ml로 혼합한 군과 이에 naloxone 2 $\mu\text{g/ml}$ 을 첨가한 군의 비교 연구에서 두 군간 소양증을 비롯한 다른 부작용에는 유의한 차이를 보이지 않았고 소량의 naloxone을 첨가한 군에서 VAS가 유의하게 높았다. 따라서 향후 진통 효과는 유지시키면서 아편유사제와 관련된 부작용의 발생은 감소시킬 수 있는 naloxone의 용량에 관한 임상 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR: Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systemic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 795-804.
2. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, Dear KB, Angelillo IF, Mosteller F: Postoperative patient-controlled analgesia: meta analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* 1993; 5: 182-93.

3. Fischer RL, Lubenow TR, Liceaga A, McCarthy RJ, Ivankovich AD: Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl-upivacaine and morphine-bupivacaine in management of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988; 67: 559-63.
4. Mahon SV, Berry PD, Jackson M, Russell GN, Pennefather SH: Thoracic epidural infusions for post-thoracotomy pain: a comparison of fentanyl-bupivacaine mixtures vs. fentanyl alone. *Anaesthesia* 1999; 54: 641-6.
5. Coda B, Tanaka A, Jacobson RC, Donaldson G, Chapman CR: Hydromorphone analgesia after intravenous bolus administration. *Pain* 1997; 71: 41-8.
6. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA: Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9: 84-96.
7. Shulman MS, Wakerlin G, Yamaguchi L, Brodsky JB: Experience with epidural hydromorphone for post-thoracotomy pain relief. *Anesth Analg* 1987; 66: 1331-3.
8. Chaplan SR, Duncan SR, Brodsky JB, Brose WG: Morphine and hydromorphone epidural analgesia. A prospective, randomized comparison. *Anesthesiology* 1992; 77: 1090-4.
9. Goodarzi M: Comparison of epidural morphine, hydromorphone and fentanyl for postoperative pain control in children undergoing orthopaedic surgery. *Paediatr Anaesth* 1999; 9: 419-22.
10. Levine JD, Gordon NC: Method of administration determines the effect of naloxone on pain. *Brain Res* 1986; 365: 377-8.
11. Levine JD, Gordon NC, Fields HL: Naloxone dose dependently produces analgesia and hyperalgesia in postoperative pain. *Nature* 1979; 278: 740-1.
12. Jeon Y, Hwang J, Kang J, Han S, Rhee K, Oh Y: Effects of epidural naloxone on pruritus induced by epidural morphine: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2005; 14: 22-5.
13. Choi JH, Lee JM, Kim ES, Kang SH: The optimal dose range of epidural naloxone to minimize nausea during continuous epidural infusion of morphine. *Korean J Anesthesiol* 2005; 48: 538-1.
14. Toshiyuki O, Miwako S, Junko M, Kan A: Prophylactic epidural naloxone reduces the incidence and severity of neuraxial fentanyl-induced pruritus during labour analgesia in primiparous parturients. *Can J Anesth* 2003; 50: 961-2.
15. Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Hjortso NC, Kehlet H: Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-upivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1992; 74: 362-5.
16. Hjortso NC, Lund C, Mogensen T, Bigler D, Kehlet H: Epidural morphine improves pain relief and maintains sensory analgesia during continuous epidural bupivacaine after abdominal surgery. *Anesth Analg* 1986; 65: 1033-6.
17. Rapp SE, Egan KJ, Ross BK, Wild LM, Terman GW, Ching JM: A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1996; 82: 1043-8.
18. Dunbar PJ, Chapman CR, Buckley FP, Gavrin JR: Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. *Pain* 1996; 68: 265-70.
19. Halpern SH, Arellano R, Preston R, Carstoniu J, O'Leary G, Roger S, et al: Epidural morphine vs hydromorphone in post-caesarean section patients. *Can J Anesth* 1996; 43: 595-8.
20. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, Fortney J, Jhaveri R, Perno R: Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 1997; 87: 1075-81.
21. Gowan JD, Hurrig JB, Fraser RA, Torbicki E, Kitts J: Naloxone infusion after prophylactic epidural morphine: effects on incidence of postoperative side effects and quality of analgesia. *Can J Anesth* 1988; 35: 143-8.
22. Yoon HD: Effects of Low-dose Naloxone on Postoperative Analgesia and Side Effects in Intravenous Patient-Controlled Analgesia after a Total Hysterectomy. *Korean J Anesthesiol* 2001; 41: 720-6.
23. Cepeda MS, Africano JM, Manrique AM, Fragoso W, Carr DB: The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the postoperative period. *Pain* 2002; 96: 73-9.
24. Sartain JB, Barry JJ, Richardson CA, Branagan HC: Effect of combining naloxone and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 148-51.