

고용량 모르핀의 지속적 경막외주입에 의한 암성 통증 조절

- 증례 보고 -

인하대학교 의과대학 마취통증의학교실, *건양대학교 의과대학 마취통증의학교실

이지연 · 신혜란 · 김태정 · 차영덕 · 송하나 · 양춘우*

= Abstract =

Epidural Analgesia Using High Dose Morphine in a Terminal Lung Cancer Patient

- A case report -

Ji Yeon Lee, M.D., Helen Ki Shinn, M.D., Tae Jung Kim, M.D.,
Young Deog Cha, M.D., Ha Na Song, M.D., and Chun Woo Yang, M.D.*

Departments of Anesthesiology and Pain Medicine, Inha University College of Medicine, Incheon,
*Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Pain control is very important in managing terminal cancer patients and there are several modalities to alleviate their pain. A high dosage of epidural morphine is effective to control terminal cancer pain. Furthermore, to decrease the amount of morphine, adding an alternative adjuvant like ketamine to the morphine regimen is considered helpful for controlling the pain of a terminal cancer patient. A 45 year old male patient with terminal lung cancer had neck pain that was caused by multiple bone metastases. Continuous epidural block was started with 2 mg/day of morphine and the dosage was gradually increased to 90 mg/day in 86 days. 30 mg/day of ketamine was then added to it. Overall, the morphine and ketamine dosages were increased to 564 mg/day and 140 mg/day, respectively, in 11 months until the patient expired. In this case, the high dosage of epidural morphine, 580 mg/day, was administered to control cancer pain without any severe adverse effects. (Korean J Pain 2006; 19: 96-100)

Key Words: cancer, epidural morphine, ketamine.

암 환자에서의 통증 조절은 쉽지 않다. 새로 진단된 암환자 중 28%가 통증을 호소하며, 항암 요법을 받고 있는 약 50-70%, 진행된 암환자의 약 64-80%에서 통증으로 고통 받고 있다.¹⁾ 이러한 암성 통증의 조절을 위한 모르핀의 지속적 경막외 주입은 합병증은 적으면서 전신적 투여보다 적은 양으로 통증 조절이 용이하다. 모르핀의 지속적 경막외 주입 시 시간이 길어짐에 따라 투여되는 모르핀의 양은 증가하게 된다. 저자는 종래에 보고되었던 증례들보다 오랜 기간 동안 고용량 모르핀의 지속적 경막외 주입에 의해 임종까지 특별한 부작용 없이 암성 통증을 조절한 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자는 과거력 상 특이 소견이 없던 53세 남자로 내원 5

개월 전부터 지속되는 기침, 가래로 본원 호흡기 내과에서 우측 폐 상엽에 선세포암을 진단받고 흉부외과로 전과되어 우측 전폐절제술과 종격동 임파선 광청술을 시행받았다. 이후 여러 차례의 화학요법 및 방사선 치료를 받았으나, 수술 1년 후 경추 및 흉추에 다발성 전이 소견을 보였다. 환자는 우측 경부의 림프절로 전이한 암병소로 인한 경부통증이 점점 악화되어 본원 통증 치료실로 협진 의뢰되었다. 1% mepivacaine 6 ml을 사용하여 동측의 정상신경절 차단술을 시행하였고 환자의 통증은 감소되었다. 이후 입원 기간과 외래를 통해 일정 간격으로 정상신경절 차단술을 시행하였다.

암 전이 병소가 커짐에 따라 경부 통증 정도가 증가하면서 정상신경절 차단술에 대한 효과도 감소하였다. 4개월 뒤 환자는 visual analogue scale (VAS) 8-9 정도의 경부통증으로 재입원하였다. 입원 당시 환자는 호흡기 내과의 처방에 따라 morphine sulfate 60 mg과 codeine 10 mg을 하루에 두 번

접수일: 2005년 9월 30일, 승인일: 2005년 12월 23일

책임저자: 양춘우, (302-718) 대전광역시 서구 가수원동 685번지, 건양대학교병원 마취통증의학과

Tel: 042-600-9317, Fax: 042-545-2132, E-mail: everycw@hanmail.net

Received September 30, 2005, Accepted December 23, 2005

Correspondence to: Chun Woo Yang, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Konyang University College of Medicine, 685 Gasuwon-dong,

Seo-gu, Daejeon 302-718, Korea. Tel: +82-42-600-9317, Fax: +82-42-545-2132, E-mail: everycw@hanmail.net

씩 복용하고 있었으며, 통증이 심한 경우에는 환자 요구에 따라 fentanyl 칩포 부착과 tramadol 30 mg을 정주하였으나 통증이 완화되지 않았다. 이에 통증클리닉 협의 진료 후 제 7 경추와 제 1 흉추 사이에 경막의 도관을 삽입하고 하루에 0.25% bupivacaine 20 ml와 1% mepivacaine 30 ml를 이용한 지속적 경막의 차단술을 시행하였다. 이를 후 이러한 국소마취제를 통한 지속적 경막외 차단으로도 VAS 7 이상의 통증이 지속되어 하루에 모르핀 2 mg을 추가하였다. 모르핀 투여 후 통증은 VAS 2-3 정도를 유지하며 조절되었고, 환자는 경증의 배뇨곤란과 가려움증을 호소하였으나 1-2 일 내에 소실되었으며 그 외 진정, 구역, 구토 등의 부작용은 없었다. 모르핀의 경막외 주입을 시작하면서 이전에 호흡기 내과의 처방에 따라 복용하고 있던 마약성 진통제와 fentanyl 칩포를 점차로 중단할 것을 환자에게 설명하였으나 환자가 투여 중단에 따른 통증 재발에 대해 매우 불안해하며 복용 유지를 위하여 복용 약제는 그대로 유지하도록 하였다. 이와 함께 환자의 숙면과 진정을 위해 lorazepam 0.5 mg을 하루에 세 번씩 복용하였다.

경막외 모르핀 투여량은 환자의 통증 악화 시 20-30%씩 증량하나, 경우에 따라 VAS 7 이상의 심한 통증이 지속되는 경우에는 50% 이상 용량을 증가하였다. 이에 따라 모르핀 투여량은 계속적으로 증가하여 경막외 모르핀 투여를 시작한 후 86일 째에 하루 경막외 모르핀 투여량은 90 mg이었다. 경막외 모르핀 투여 97일부터 우측 경부와 상완 부위에 닿기만 하여도 아픈 이질통으로 의심되는 신경병증성 통증 양상을 보여, 이에 증가되는 모르핀의 양을 줄이고, 신경병증성 통증을 조절하기 위하여 경막외 주입으로 하루당 ketamine 30 mg을 병용하였다. 이와 함께 경구로 하루에 gabapentin 100 mg으로 시작하여 하루에 gabapentin 900 mg까지 증량하여 유지하였다. 이후에도 VAS 2-3을 유지하기 위한 경막외 모르핀과 ketamine의 양은 계속해서 증가하였다. 경막외 모르핀 투여 170일부터 환자가 불안, 우울 증세 및 불면을 호소하여 추가적으로 amitriptyline 10 mg을 하루에 세 번씩 복용하도록 하였다. 모르핀의 경막외 주입을 시작하고 9개월 후 하루 경막외 모르핀 투여량은 580 mg, ketamine은 90 mg이었다. 며칠 후 환자가 통증을 호소하여 모르핀을 증량하려 하였으나 경막외 투여장치의 용량한계로 하루 경막외 모르핀은 570 mg으로 감량하였고, ketamine은 110 mg으로 증량하였다. 두 달 후 환자 임종 시 투여량은 하루 경막외 모르핀은 564 mg, ketamine은 140 mg이었다(Fig. 1).

경막외 도관을 유지하는 동안 여러 가지 이유로 모두 8차례 도관이 교체되었다. 이는 환자가 통증이 조절됨에 따라 임종 직전까지 기본적인 일상 활동이 가능하였던 바, 환자의 실수로 인한 경우도 있었지만, 주로 환자의 움직임에 따라 도관이 저절로 빠지게 된 것으로 생각된다. 4번째 재거치 시부터는 피하 매몰법을 이용하여 도관을 8 cm 정도 매몰하여 고정하였다. 한 분절에 계속적인 경막외 도관 거

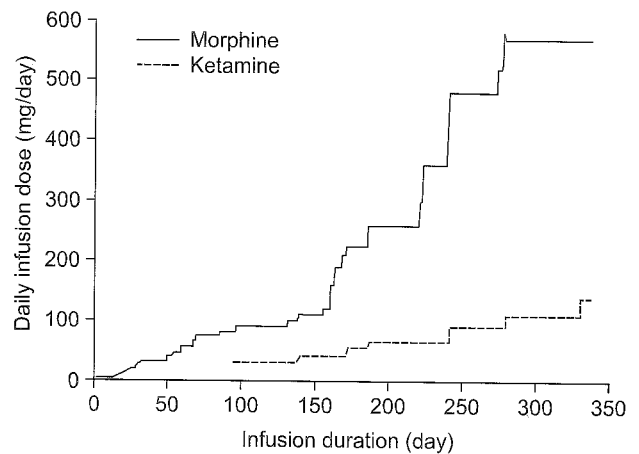


Fig. 1. Daily morphine and ketamine infusion doses.

치로 인한 감염을 우려하여 제거치 시에는 다른 분절에 도관을 위치하였고 이에 따라 도관의 위치가 이동하여 최초로 경막외 도관 거치 후 6개월 뒤에는 제 1 요추와 제 2 요추 사이에 위치되었으며, 이는 임종 시까지 유지되었다.

고찰

말기 암 환자의 약 64-80%는 심한 통증으로 고통을 받고 있으며¹⁾ 항암제 및 방사선 치료로 인하여 암 환자의 수명이 연장됨에 따라 통증을 동반하여 지내는 기간이 점차로 길어지고 있다. 암성 통증의 치료로는 가격이 싸고 투여 방법이 간편한 경구 투여가 가장 좋은 방법이나, 장기간 아편양제제를 사용하는 경우 많은 임상인들이 내성과 신체적 및 정신적인 의존성을 우려하여 급성이나 만성 암성 통증 환자에서 충분한 양의 아편양제제를 사용하지 못하는 실정이다. 게다가 말기 암 환자들은 장기간에 걸친 입원, 항암 치료, 반복적인 수술 등으로 전신 상태가 쇠약하고 치료의 합병증으로 인한 경구 섭취가 어려운 경우가 많으며 강력한 아편양제제를 정주 또는 근육함에도 불구하고 통증이 조절되지 않는 경우가 많다. 따라서 이런 환자에서 신경차단이나 지속적 척수강 내 또는 경막외 모르핀의 투여는 환자의 고통을 덜어줄 수 있는 효과적인 방법이라 생각되며, 우선적으로 신경차단이 가능한 환자에 있어서는 신경차단을 시도하지만 그렇지 못한 경우 경막외 모르핀의 투여가 최선의 방법이라고 생각된다. 경막외강으로 약제를 주입하는 방법은 다른 경로보다 더욱 강력하고 안전하며 가역적인 방법으로, 다른 경로로 통증 치료를 실패하거나 약제에 의한 부작용이 증가한 경우에 특히 효과적이다. 이 방법은 감각신경이나 운동 신경 및 교감신경계에 대한 영향이 없으며 투여 용량은 경구 투여량이나 정주 투여량에 비해 매우 극소량을 사용하므로 다른 투여 경로에 비해 합병증이 매우 경미하며 통증 치료 효과가 탁월하다.

아편양제제의 경막의 주입 시 지용성이 큰 fentanyl의 경우에는 정주와 경막의 주입 모두 동일한 등가 용량을 가지나 모르핀의 등가용량에 있어서는 경구와 정주는 3:1, 정주와 경막의 투여는 10:1에서 10:5 정도이다.²⁾ 또한 fentanyl은 경막의 투여 시 지질 용해도가 높아 뇌척수액에 도달하는 비율이 50% 이상으로, 작용발현시간이 빠르고, 호흡 억제, 구역, 구토, 소양증 등의 부작용의 발생 빈도는 낮은 장점이 있으나, 작용시간이 짧고, 넓은 영역의 피부 분절이나 거치된 도관에서 먼 부위의 피부 분절에는 효과적인 진통 작용을 가지지 못한다. 이에 비해 모르핀은 지질용해도가 낮아 척수 내 아편유사제 수용체에 흡수되는데 많은 시간이 소요되나, 넓은 영역의 피부분절에 진통효과를 가진다.³⁾ 따라서 고용량의 마약성 진통제를 요구하게 되며, 복잡하고 다발성 통증을 보이는 말기 암성 통증 조절을 위한 경막의 주입 시에는 아편양제제 중 모르핀의 주입이 가장 이상적이라 할 수 있다.

경막의 모르핀 주입을 시작할 시에는 환자의 전신상태와 통증 강도를 고려하면서 가능하면 적은 용량을 투여하고자 하여 일일 투여량으로 4-10 mg으로 시작하고 이후 환자의 상태에 따라 20-30%씩 증감하나, 경우에 따라 VAS 7 이상의 심한 통증이 지속되는 경우에는 50% 이상의 용량 증가가 요구되기도 한다.⁴⁾ 증량에도 제통효과가 없는 경우에는 5-10 mg의 추가용량을 경막외강으로 간헐적으로 투여할 수 있다. 일반적으로 용량에 따른 천장 효과가 없어 통증 정도에 따라 많은 용량의 모르핀을 투여하는 것이 가능하다. 같은 정도의 통증이라도 환자마다 통증 조절을 위해 요구되는 모르핀의 양이 다르며, 통증 조절을 위한 경막의 모르핀 주입량이 두 배로 증량되는데 걸리는 시간도 매우 다르게 보고되고 있다.^{5,9)} 이러한 이유로 고용량의 경막의 모르핀의 주입 여부를 결정하기가 어렵기 때문에 많은 임상자들은 환자의 여명을 알 수 없는 상황에서 고용량의 경막의 모르핀을 계속 증량하여 사용하는 것에 많은 부담과 심리적 저항을 갖게 된다. 그러나 여명이 얼마 남지 않은 환자에게 고통을 경감시켜 주기 위해 충분한 양의 경막의 모르핀이 사용되어야 한다.

본 증례의 경우에는 투여기간이 길어질수록 VAS 2-3을 유지하는데 요구되는 경막의 모르핀의 투여량이 계속적으로 증가하는 양상을 보였다. Yoon 등³⁾ Samuelsson 등의⁶⁾ 경우 경막의 모르핀 투여 기간이 길어질수록 투여량이 증가하는 경향을 보였다. Samuelsson 등의⁶⁾ 경우 하루 최대 모르핀 투여량과 최소 모르핀 투여량의 비는 4.1 ± 4.7 (median, 2.5)이며, 하루에 평균적으로 $5.1 \pm 11.3\%$ 의 증가를 보였다. 그러나 Plummer 등의⁷⁾ 경우에는 고용량의 모르핀의 사용된 몇몇 예의 환자들은 모르핀의 내성 발현이 그 원인이며, 그렇지 않은 경우에는 투여 기간에 따라 용량이 증가하는 뚜렷한 경향을 보이지는 않는다고 하였다. Yoon 등의³⁾ 경우에는 경막의 투여량이 급격히 증가된 소수의 환자는

척추 전이에 의한 침해성 및 신경병증성 통증이 동반된 경우로 모르핀의 증량에도 통증 조절은 잘되지 않았다고 보고 하였다. 본 증례에서는 투여 기간에 따라 꾸준한 경막의 모르핀의 증량을 보였으며, 투여 97일부터 신경병증성 통증 양상을 보였으나, 보조 약제의 병용투여와 경막의 모르핀의 증량으로 임종 시까지 VAS 2-3을 유지하는 것이 가능하였다. 본 증례의 경우에 임종 시 모르핀의 사용량은 처음 모르핀 사용량의 거의 200배의 용량 증가를 보였으며, 평균 두 배로 증량되는데 걸린 시간은 36일이었다.

모르핀의 일일 투여량에 대한 이전의 보고를 살펴보면, Manfredi 등에⁸⁾ 의하면 암성 통증에 경막의 모르핀의 평균 일일 투여량 84 mg (24-540 mg)으로 보고하였다. Plummer 등의⁷⁾ 경우에는 평균 최소 투여량은 22 mg (0.5-200 mg), 평균 최대 투여량은 107 mg (1-3,072 mg)로 보고하였으며, Samuelsson 등의⁶⁾ 경우에는 최대 평균 일일 투여량은 69 mg (2-540 mg)으로 보고하였다. 국내에서는 Ryu 등의⁹⁾ 경우에 최대 평균 일일 투여량이 19 mg (4-60 mg)이었다. 이처럼 보고에 따라 모르핀 사용량이 매우 넓은 범위를 보이는 것으로 보아 모르핀 사용 시 충분한 제통이 되지 않을 경우에 충분하지 못한 양의 모르핀 사용이 그 한 원인으로 고려되어야 한다. 고용량 모르핀 지속적 경막의 주입의 부작용으로는 진정, 가려움, 구역, 구토, 요저류, 호흡 억제, 간대성 경련, 도관의 기능 이상, 감염 등이 있다. 본 증례에서는 환자가 경증의 배뇨곤란을 호소하였으나 배뇨 훈련으로 1-2일 후 완화되고 가려움증 등도 대증요법으로 대부분 문제없이 해결되었다.

고용량의 모르핀 사용에도 불구하고 만족할 만한 통증 감소가 보이지 않고 호흡 억제 등의 부작용이 나타나는 말기 암 환자들에게 모르핀 외의 다른 약제를 포함하는 보조적 치료 방법이 요구되게 되었다. 따라서 많은 연구들에서 모르핀의 보조치료제로 ketamine^{10,11)}, clonidine¹²⁾, neostigmine¹³⁾ 그리고 midazolam의 병용이¹⁴⁾ 시도되어 왔다. 이 중 ketamine은 우수한 진통작용을 가진 phencycline 유도체이며 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 길항제로 척수 후각의 층(lamina)을 선택적으로 억제하여, 반복되는 c-섬유를 통한 척수후각 신경원의 wind-up 현상과 장기간에 걸친 증폭작용을 감소시킨다.¹⁰⁾ 또한 마약성 제제와 병용 시 아편양제제는 조직의 손상, 염증에 기인하는 뉴런의 초기 반응을 감소시키고, ketamine은 만성적 신경 손상에 의한 신경병증성 통증에 관여함으로 아편양제제의 항 침해 수용효과를 강화시키고 생각되어지고 있다. 특히 모르핀은 침해성 통증에 효과적이거나, 신경병증성 통증이나 뚜렷한 병리 소견을 보이지 않는 만성 암성통증은 잘 반응하지 않기 때문에, 이러한 경우 경막의 ketamine의 병용 사용은 모르핀의 진통 작용을 증진시키는 효과가 있다.¹¹⁾

그러나 ketamine의 사용으로 내성, 대사물 축적, 술 후 권태감, 심혈관계흥분, 현기증, 악몽 등과 같은 부작용이 일어

날 수 있으므로 가능한 용량을 최소화하여야 하는데 용량에 대한 연구에 의하면 4-6 mg/day, 4-8 mg/day, 10 mg/day의 용량으로는 의의 있는 진통효과를 볼 수 없었으며 24 시간 동안 지속되는 적절한 진통효과가 50% 이상의 환자에서 나타나기 위해서 30 mg/day까지 ketamine 용량 증가가 필요하다고 하였다.¹⁵⁾ Naguib 등은¹⁶⁾ ketamine 10 mg, 30 mg을 경막외로 투여하여 10 mg은 술 후 통증조절 효과가 부적절하나, 30 mg 투여 시에는 효과적이라고 하였다. 그러나 이러한 ketamine의 주입용량에 대한 연구들은 주로 술 후 통증의 조절에 대한 것이었다. 암성 통증의 경우 주로 지속적 정주를 한 경우가 많았으며 척수강 내 주입이나 경막외 주입의 보고는 적었다. 지속적 정주 시 20-30 mg/hour로 정주한 경우가 보고되었고,¹⁷⁾ 지속적인 척수강내 주입의 경우에는 50 mg/day로 주입하였다.¹⁸⁾ 말기 암 환자에서 ketamine을 경막외강으로 0.2 mg/kg/day로 모르핀과 병용 시에 모르핀의 진통 효과를 증진시킬 수 있었다.¹⁹⁾ 본 증례에서 술 후 통증 조절을 위해 보고된 용량을 토대로 환자가 신경병 증성 통증을 호소할 시점부터 ketamine 30 mg/day를 경막외로 병용투여 하였으며 점차 증량하여 임종 시 140 mg/day까지 증량하였다.

이외에도 신경병증성 통증을 조절하기 위한 목적으로 gabapentin과 amitriptyline을 병용하였다. 항우울제 중 amitriptyline은 항 우울 작용 외 장기간 사용 시 진통작용이 있으며 또한 불면증의 해결에도 도움이 된다. 특히 화상통 양상의 신경병증성 통증을 동반한 경우에 효과적이다. 그러나 심한 진정, 구갈, 변비, 요저류 등의 합병증에 유의해야 한다. 최근 각광받고 있는 gabapentin의 경우에는 약물상호작용이 없고 대사가 되지 않으므로 부작용이 적어 노인과 간이 나쁜 환자에게도 안전하게 사용할 수 있다.

경막외 도관 거치하는 방법에는 경피적 도관법과 피하매몰법, 그리고 경막 외 port를 이용하는 방법 등이 있다. 본 증례에서와 같이 장기간 경막외 도관을 유지해야 하는 경우에는 특히 경막외 농양이나 피하조직의 감염 등이 생길 가능성이 높으며, 도관이 빠질 경우, 고용량의 마약성 진통제의 갑작스러운 중단에 의한 급단 증상이나 통증의 악화가 일어날 수 있다. 경막외 port가 장기간의 경막외 도관 거치에 이상적일 것으로 생각되나,⁵⁾ 장비가 고가인데다, 삽입이나 제거시에 피부 절개를 해야 하는 번거로움이 있다. 이에 비해 피하 매몰법은 감염의 위험성을 줄이면서 도관의 거치나 제거가 용이한 장점이 있다. 본 증례에서는 초기에는 단순한 경피적 도관법을 이용하였으나, 나중에는 피하매몰법을 이용하여 장기간의 안정적인 도관 거치가 가능하게 하였다.

여러 가지 보존적인 치료의 발전으로 암 환자의 여명이 날로 증가하는 상황에서, 말기 암환자의 가장 큰 문제점은 통증일 것이다. 본 환자는 말기 폐암 환자로 장기간 고용량 모르핀의 경막외 주입과 보조제로 경막외 ketamine의 병용

을 통하여 임종까지 만족스러운 통증 조절이 가능하였다. 따라서 다른 방법으로 조절이 되지 않는 말기 암성 통증 조절에 있어서는 무엇보다도 경막외 주입에 의한 충분한 양의 모르핀의 적극적인 사용이 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Cherny NI, Portenoy RK: Cancer pain: principles of assessment and syndromes. In: *Textbook of Pain*. 4th ed. Edited by Patrick DW, Ronald M: London, Churchill Livingstone. 1999, p 1017.
2. Kwon HW, Kim SH, Lim YS, Kang PS: Postoperative analgesic effect of combined low dose intrathecal morphine and continuous epidural opioid local anesthetic mixture after lumbar laminectomy. *Korean J Pain Soc* 2004; 17: 217-21.
3. Fischer RL, Lubenow TR, Liceaga A, McCarthy RJ, Ivankovich AD: Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl-bupivacaine and morphine-bupivacaine in management of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988; 67: 559-63.
4. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M: Morphine in cancer pain management : a practical guide. *Support Care Cancer* 2002; 10: 13-35.
5. Yoon DM, Chung SY, Oh HK, Kim JY: Epidural administration of morphine for cancer pain via portal system. *Korean J Pain Soc* 1996; 9: 69-74.
6. Samuelsson H, Malmberg F, Eriksson M, Hedner T: Outcomes of epidural morphine treatment in cancer pain: nine years of clinical experience. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 105-12.
7. Plummer JL, Cherry DA, Cousins MJ, Gourlay GK, Onley MM, Evans KHA: Long-term spinal administration of morphine in cancer pain and non-cancer pain: a retrospective study. *Pain* 1991; 44: 215-20.
8. Manfredi PL, Chandler SW, Parr R, Payne R: High-dose epidural infusion of opioids for cancer pain: cost issues. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 118-21.
9. Ryu SJ, Han SM, Kim DS, Park SH, Kim KH, Jang TH, et al: Terminal cancer pain management by tunnelled epidural catheter. *Korean J Pain Soc* 1999; 12: 95-100.
10. Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB: Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (Dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anesth* 1997; 79: 600-5.
11. Manning BH, Mao J, Frenk H, Price DD, Mayer DJ: Continuous co-administration of dextromethorphan or MK-801 with morphine: attenuation of morphine dependence and naloxone-reversible attenuation of morphine tolerance. *Pain* 1996; 67: 79-88.
12. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 1995; 61: 391-9.
13. Lauretti GR, Gomes JM, Reis MP, Pereira NL: Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *J Clin Anesth* 1999; 11: 663-8.
14. Goodchild CS, Noble J: The effects of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man—a pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 279-85.
15. Kawana Y, Sato H, Shimada H, Fujita N, Ueda Y, Hayashi A, et al: Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations: a double blind study and comparison with epidural

- morphine. *Anesth Analg* 1987; 66: 735-8.
16. Naguib M, Adu-Gyamfi Y, Absood GM, Farag H, Gyashi HK: Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 16-21.
 17. Ogawa S, Kanamaru T, Noda K: Intravenous microdrip infusion of ketamine in subanesthetic doses for intractable terminal cancer pain. *Pain Clin* 1994; 7: 125-9.
 18. Vranken JH, Troost D, Wegener JT, Kruis MR, Van der Vegt MH: Neuropathological findings after continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine for the management of neuropathic cancer pain. *Pain* 2005; 117: 231-5.
 19. Lauretti GR, Gomes JM, Reis MP, Pereira NL: Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *J Clin Anesth* 1999; 11: 663-8.
-