

# ข้อแทรกซ้อนจากการให้ opioid ทางไขสันหลัง

จิรวรรณ บุญบรรจง, พ.บ.\*

## บทคัดย่อ

ในระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา การให้ opioid ทางไขสันหลังเพื่อระงับปวดเป็นที่แพร่หลายมากขึ้น เนื่องจากระงับปวดได้ดีและใช้ยาขนาดน้อย อย่างไรก็ตามอาจเกิดข้อแทรกซ้อนต่างๆขึ้นได้เช่น อาการคัน คลื่นไส้ อาเจียน ปัสสาวะคั่ง และกตการหายใจ เป็นต้น ข้อแทรกซ้อนส่วนใหญ่ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้และพบได้บ่อยเมื่อให้ยาทาง intrathecal ในผู้ป่วยที่ได้รับยา opioid เป็นประจำจะพบข้อแทรกซ้อนดังกล่าว่น้อย ข้อแทรกซ้อนดังกล่าวเกิดผ่านทาง opioid และ non-opioid receptors

## Abstract

### Side effects of intraspinal opioids

Jirawan Bunbanchong, M.D.\*

The introduction of intraspinal opioids is one of the most important breakthroughs in pain management in the last two decades. Profound antinociception is obtained with dose much smaller than would be required if administered systemically. However the four classic side effects are pruritus, nausea and vomiting, urinary retention and respiratory depression may occur. Most side effects are dose-dependent and may be more common if the opioid is administered intrathecally. Side effects are less common in patients chronically exposed to opioids. Some side effects are mediated via interaction with specific opioid receptors while others are not.

(MJS 1997 ; 1 : 37 - 42)

## บทนำ

Opioid receptors ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1971 โดยพบทั้งในสมองและไขสันหลัง จากการศึกษาของ Yaksh และ Rudy ในปี ค.ศ. 1976<sup>1</sup> พบว่าการให้ opioid ทางไขสันหลังในสัตว์ทดลองสามารถระงับปวดได้ จึงเริ่มมีการศึกษาในมนุษย์ตั้งแต่นั้นมาจนถึงปัจจุบัน

การให้ opioid ทางไขสันหลังสามารถระงับปวดได้ดี และต้องการยาขนาดน้อยเมื่อเทียบกับการ

บริหารยารูปอื่น สามารถออกฤทธิ์ได้เป็นวัน ไม่มีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อ การรับความรู้สึก และระบบประสาทอัตโนมัติซึ่งต่างจากการให้ยาทางไขสันหลัง อีกทั้งยังสามารถแก้ฤทธิ์ได้ด้วย naloxone

## Pharmacokinetics of intraspinal opioids

### Intrathecal opioids

หลังจากให้ opioid ทางช่อง subarachnoid จะพบความเข้มข้นของยาในน้ำไขสันหลังเพิ่มขึ้นทันที

\* ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร  
Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

โดยขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ เนื่องจาก fentanyl และ sufentanil ละลายในไขมันได้มากกว่ามอร์ฟีน 800 และ 1600 เท่าตามลำดับ จึงดูดซึมเข้าสู่ไขสันหลังและหลอดเลือดได้เร็วเหลือยาในน้ำไขสันหลังน้อยจากการศึกษาเมื่อฉีดมอร์ฟีนเข้าน้ำไขสันหลังระดับ lumbar จะตรวจพบปริมาณยาเพิ่มขึ้นในระดับ cervical ภายใน 1-5 ชั่วโมง ในขณะที่ถ้าให้ opioid ที่ละลายในไขมันได้ดีจะพบยาในบริเวณดังกล่าวน้อยมากจากการศึกษาพบว่า elimination half life ของมอร์ฟีนประมาณ 2-4 ชั่วโมงเท่ากับในพลาสมา<sup>2,3</sup> โดยยาถูกดูดซึมออกจากน้ำไขสันหลังผ่านทาง arachnoid granulation

### Epidural opioids

opioid ที่ละลายในไขมันได้ดีจะดูดซึมผ่าน dura เข้าสู่ไขสันหลังได้เร็ว พบความเข้มข้นของยาในน้ำไขสันหลังสูงสุดหลังจากให้ sufentanil, fentanyl และมอร์ฟีนเท่ากับ 6 นาที<sup>4</sup>, 10-20 นาที<sup>5</sup> และ 1-4 ชั่วโมงตามลำดับ ประมาณร้อยละ 3 ของมอร์ฟีนที่ให้ทาง epidural จะเข้าสู่ไขสันหลัง<sup>6,7</sup> และเนื่องจากช่อง epidural มีร่างแหหลอดเลือดดำมากมายทำให้ยาส่วนมากดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด พบระดับยาสูงสุดหลังจากให้ sufentanil, fentanyl และมอร์ฟีนเท่ากับภายใน 5 นาที, 5-10<sup>8</sup> และ 10-15 นาที<sup>6,7</sup> ตามลำดับ

### ข้อแทรกซ้อนจากการให้ opioid ทางไขสันหลัง

ข้อแทรกซ้อนต่างๆ เช่น อาการคัน คลื่นไส้ อาเจียน ปัสสาวะคั่ง และการกดการหายใจ อาจพบได้บ่อยหากให้ยาขนาดสูงทาง intrathecal ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับ opioid เป็นประจำ จะพบข้อแทรกซ้อนดังกล่าวบ่อยลง<sup>9</sup> นอกจากนี้ยังอาจพบข้อแทรกซ้อนอื่นๆ ดังจะกล่าวต่อไป

#### 1. อาการคัน

เป็นข้อแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดโดยเฉพาะถ้าได้รับยาทาง intrathecal อุบัติการณ์ร้อยละ 0-100 มักพบบริเวณใบหน้า ลำคอ และทรวงอกเกิดใน 1-2 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าขึ้นกับขนาดยาที่ให้ พบบ่อยในผู้ป่วย

สูติกรรม<sup>10</sup> อาจเกิดจากการที่ estrogen ไปจับกับ opioid receptors

อาการคันดังกล่าวเกิดจากการที่ opioid ในน้ำไขสันหลังจับกับ opioid receptors บริเวณ nucleus และ nerve roots ของ trigeminal บริเวณก้านสมองส่วน medulla<sup>11</sup> ไม่เกี่ยวข้องกับการหลั่ง histamine จาก mast cells สามารถรักษาโดยการให้ naloxone หรือ opioid กลุ่ม agonist-antagonist

#### 2. คลื่นไส้ อาเจียน

อุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 30 พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายโดยเฉพาะถ้าได้รับยาทาง intrathecal ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าขึ้นกับขนาดยาที่ให้<sup>10,12,13</sup> มักเกิดขึ้นภายใน 4 ชั่วโมง เกิดจากการที่ opioid ในน้ำไขสันหลังจับกับ opioid receptors บริเวณ area postrema และเนื่องจาก opioid มีผลต่อระบบ vestibular เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว<sup>14</sup> และมีผลลด gastric emptying จึงอาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน

#### 3. ปัสสาวะคั่ง

อุบัติการณ์ตั้งแต่ร้อยละ 0-80 พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงโดยเฉพาะถ้าได้รับยาทาง intrathecal ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าขึ้นกับขนาดยาที่ให้<sup>12,13,15</sup> เกิดจากการที่ opioid ในน้ำไขสันหลังจับกับ opioid receptors ที่ไขสันหลังส่วน sacral มีผลยับยั้งระบบประสาท parasympathetic ทำให้กล้ามเนื้อ detrusor คลายตัวเพิ่มความจุของกระเพาะปัสสาวะ อาจเกิดภายใน 15 นาทีถึง 16 ชั่วโมงหลังจากได้รับมอร์ฟีนทาง epidural สามารถแก้ฤทธิ์ได้ด้วย naloxone<sup>15</sup>

#### 4. ฤทธิ์กดการหายใจ

อุบัติการณ์ร้อยละ 1 เท่ากับการให้ยาทางหลอดเลือดดำและกล้ามเนื้อหากได้รับขนาดยาที่เหมาะสม<sup>10,13,16</sup> พบอุบัติการณ์น้อยลงในผู้ป่วยสูติกรรมอาจเนื่องจาก progesterone สามารถกระตุ้นการหายใจได้

##### 4.1 Early respiratory depression

เกิดขึ้นภายใน 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา มักพบหลังจากให้ fentanyl และ sufentanil

ทาง epidural<sup>17-20</sup> เนื่องจากยาถูกดูดซึมเข้าสู่หลอดเลือดได้เร็ว เคยมีรายงานเกิดการหยุดหายใจหลังจากให้ sufentanil ทาง caudal epidural เพียง 1 นาที<sup>21</sup> แต่ยังไม่มียารายงานจากการให้มอร์ฟีนทาง intrathecal

#### 4.2 Delayed respiratory depression

เกิดหลังจากได้รับยา 2 ชั่วโมงขึ้นไป รายงานส่วนใหญ่เกิดจากการให้มอร์ฟีน มักเกิดภายใน 6-12 ชั่วโมง แต่อาจพบได้ถึง 24 ชั่วโมง เกิดจากการที่ opioid จับกับ opioid receptors ที่ศูนย์ควบคุมการหายใจบริเวณ medulla ในระยะแรกจะพบอัตราการหายใจช้าลง<sup>17-19</sup> ต่อมาระดับความรู้สึกตัวจะลดลง พบการสะสมของคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด<sup>22-24</sup> จึงควรดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดอย่างน้อย 4-6 ชั่วโมง หลังจากให้ fentanyl และ sufentanil จนถึง 18-24 ชั่วโมงหลังจากให้มอร์ฟีน<sup>23</sup> นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดการกดการหายใจเช่น การให้ opioid, ยา sedation อื่นร่วมด้วย และควรระมัดระวังในผู้ป่วยสูงอายุหรือมีโรคอื่นร่วมด้วย

#### 5. การเปลี่ยนแปลง mental status

พบฤทธิ์ sedation ได้บ่อยอาจเกิดร่วมกับกดการหายใจ มักเกิดจากการให้ sufentanil ทางไขสันหลัง<sup>25</sup> นอกจากนี้ยังอาจเกิด euphoria, anxiety และ hallucination ได้<sup>26</sup> การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดจากการจับกับ opioid receptors ที่สมองส่วน thalamus, limbic system, cerebral cortex และ amygdala สามารถแก้ฤทธิ์ได้โดย naloxone

#### 6. Neonatal morbidity

มีรายงานพบระดับยา opioid ในเลือดของทารก ที่เกิดจากมารดาที่ได้รับมอร์ฟีนทาง intrathecal<sup>27</sup> รวมทั้งมีรายงานในกรณีที่ได้รับมอร์ฟีน, fentanyl<sup>28</sup> และ sufentanil ทาง epidural เกิดจากการที่ opioid ในไขสันหลังถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดผ่านรกสู่ทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากพบว่าสามารถให้ opioid ทางไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ได้อย่างปลอดภัย<sup>27-33</sup> นอกจากนี้มีรายงานว่า การให้มอร์ฟีนทาง intrathecal มีผลต่อ progress ของ labor ด้วย<sup>34,35</sup>

#### 7. Herpes simplex labialis virus reactivation

อาจเกิดหลังจากให้ opioid ทาง epidural 2-5 วัน<sup>36,37</sup> มีรายงานในผู้ป่วยสูติกรรมที่ได้รับมอร์ฟีนทาง epidural เนื่องจากยาไปกระตุ้น opioid receptors บริเวณเส้นประสาท trigeminal ที่ไวรัสซ่อนตัวอยู่ในระยะ latent<sup>36</sup>

#### 8. กระตุ้นระบบประสาทกลาง

มีรายงานการเกิดการเกร็งแบบ myoclonic<sup>38</sup>, muscle rigidity<sup>39,40</sup>. การตอบสนองของ deep tendon reflexes มากขึ้น<sup>41</sup> โดยเกิดผ่านทาง non-opioid receptors บริเวณก้านสมองและ basal ganglion<sup>42</sup>

#### 9. Hyperalgesia

มีรายงานในผู้ป่วย refractory cancer pain ที่ได้รับมอร์ฟีนขนาดสูงทาง intrathecal<sup>43,44</sup> โดยเกิดผ่านทาง non-opioid receptors ในไขสันหลัง และอาจเกิดจากเมตาบอไลต์ของมอร์ฟีนเอง

#### 10. Sexual dysfunction

มีรายงานการเกิด sustain erection และ ไม่เกิด ejaculation<sup>15,48</sup> ในผู้ชายที่ได้รับ opioid ทางไขสันหลังเนื่องจากการตอบสนองของระบบประสาท sympathetic เมื่อมี sexual stimulation ลดลง

#### 11. Gastrointestinal dysfunction

โดยลดการเคลื่อนไหวของลำไส้, delay gastric emptying และเพิ่ม transit time เกิดจากการจับกับ opioid receptors ในไขสันหลัง<sup>47</sup> สามารถแก้ฤทธิ์โดยใช้ naloxone

#### 12. Ocular dysfunction

มีรายงานการเกิด nystagmus จากการให้มอร์ฟีนทาง intrathecal<sup>45</sup> และ epidural<sup>46</sup> นอกจากนี้ยังพบ miosis ได้เช่นเดียวกับการให้ opioid ทางหลอดเลือดจากการจับกับ opioid receptors ที่ midbrain ซึ่งเป็นอาการแสดงเริ่มแรกของการกดการหายใจ<sup>49,50</sup> สามารถแก้ฤทธิ์โดยให้ naloxone

#### 13. Thermoregulatory dysfunction

มีรายงานการเกิด hypothermia ในผู้ป่วย

ที่ได้รับ sufentanil ทาง epidural จากการยับยั้งการเกิด shivering<sup>51,52</sup>

#### 14. Water retention

มีรายงานการเกิด oliguria และ water retention ในผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟีนทาง intrathecal และ epidural<sup>53</sup> จากการที่มอร์ฟีนจับกับ opioid receptors บริเวณ posterior ของต่อม pituitary ทำให้มีการหลั่ง vasopressin เพิ่มขึ้น

#### 15. Cardiac dysrhythmia

พบ left bundle branch block ในผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟีนทาง epidural<sup>54</sup> สามารถรักษาได้โดยให้ naloxone

#### 16. Hair loss

พบอาการผมร่วงคล้าย alopecia areata ร่วมกับอาการคันหลังจากได้รับมอร์ฟีนทาง epidural ประมาณ 3 วัน<sup>55</sup>

#### 17. Neurotoxicity

พบข้อแทรกซ้อนที่น้อยมากหากให้ยาขนาดที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า การรับรู้ความรู้สึก และการทำงานของกล้ามเนื้อเปลี่ยนแปลงไป, เกิด myoclonic spasm, paresis และ paralysis กลไกยังไม่ชัดเจนอาจเกิดจาก preservative ในยา<sup>56</sup> หรือเลือดไปเลี้ยงไขสันหลังลดลง<sup>57</sup>

#### 18. Anaphylaxis

พบน้อยมาก แต่มีรายงานเกิดขึ้นหลังจากให้ fentanyl ทาง epidural ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ fentanyl มาก่อน<sup>58</sup>

### การป้องกัน

พบว่า การให้ opioid agonist เช่น naloxone เพื่อป้องกันการเกิดข้อแทรกซ้อนดังกล่าว ยังไม่พบขนาดยาที่เหมาะสมโดยที่ไม่มีผลต่อฤทธิ์ระงับปวด<sup>59</sup> ในทางปฏิบัติจึงไม่นิยมใช้ยานี้ในการป้องกันแต่ใช้เมื่อมีข้อแทรกซ้อนเกิดขึ้นแล้ว<sup>60</sup> อย่างไรก็ตามได้มีผู้

ศึกษาให้ opioid กลุ่ม agonist-antagonist เช่น butorphanol ทาง epidural เพื่อลดการเกิดข้อแทรกซ้อนดังกล่าว แต่ผลการศึกษายังไม่มีข้อสรุปแน่ชัด และพบว่าฤทธิ์ระงับปวดที่เกิดขึ้นน้อยกว่าการให้ยา กลุ่ม pure agonist<sup>61,62</sup> นอกจากนี้พบว่า การให้ transdermal scopolamine สามารถลดการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนหลังการให้มอร์ฟีนทาง epidural ได้<sup>14,63</sup>

### การรักษา

อาการคัน คลื่นไส้ อาเจียน ปัสสาวะคั่ง และการกดการหายใจ สามารถรักษาโดยการให้ naloxone ทางหลอดเลือดดำแต่มีข้อเสียคือทำให้ฤทธิ์ระงับปวดลดลง<sup>13,64,65</sup> และระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น มีรายงานการเกิดการกดการหายใจซ้ำในผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟีนทาง epidural จึงได้มีการนำ naltrexone ซึ่งเป็น opioid antagonist ออกฤทธิ์นานในรูปกินมาใช้แทนการให้ naloxone infusion<sup>66</sup> นอกจากนี้พบว่า การให้ยา droperidol สามารถรักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ดี แต่เนื่องจากมีฤทธิ์ sedation จึงอาจส่งเสริมการกดการหายใจจาก opioid ได้<sup>57</sup>

### สรุป

การให้ opioid ทางไขสันหลังเพื่อระงับปวดหลังผ่าตัดเป็นที่นิยมมากขึ้น เนื่องจากระงับปวดได้ดีกว่า และใช้ขนาดยาน้อยกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำหรือกล้ามเนื้อ ยาที่ละลายในไขมันได้ดีเช่น fentanyl และ sufentanil จะดูดซึมเข้าสู่ไขสันหลัง และหลอดเลือดได้เร็วกว่ามอร์ฟีน จึงออกฤทธิ์ได้เร็วและระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นกว่ามอร์ฟีน อย่างไรก็ตาม อาจเกิดข้อแทรกซ้อนขึ้นได้โดยเฉพาะถ้าให้ยาขนาดมากไป และให้ทาง intrathecal ข้อแทรกซ้อนดังกล่าวเกิดจากการที่ opioid ในน้ำไขสันหลังจับกับ opioid และ non-opioid receptors ที่ไขสันหลัง ก้านสมอง และสมองส่วนบน ข้อแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นบางอย่างเป็นอันตรายถึงชีวิต จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ให้การรักษาต้องสามารถเฝ้าระวัง และให้การรักษาที่เหมาะสมได้อย่างถูกต้อง

## เอกสารอ้างอิง

1. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976; 192: 1357-8.
2. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlstrom B. Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology* 1984; 60: 448-54.
3. Sjostrom S, Tamsen A, Persson MP, Hartvig P. Pharmacokinetics of intrathecal morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology* 1987; 67: 889-95.
4. Stevens RA, Petty RH, Hill HF, et al. Redistribution of sufentanil to cerebrospinal fluid and systemic circulation after epidural administration in dogs. *Anesth Analg* 1993; 76: 323-7.
5. Gourlay GK, Murphy TM, Plummer JL, Kowalski SR, Cherry DA, Cousins MJ. Pharmacokinetics of fentanyl in lumbar and cervical CSF following lumbar epidural and intravenous administration. *Pain* 1989; 38: 253-9.
6. Ionescu TI, Taverne RHT, Drost RH, Roelofs JMM, Winckers EKA, Van Rossum JM. Epidural morphine anesthesia for abdominal aortic surgery-pharmacokinetics. *Reg Anesth* 1989; 14: 107-14.
7. Sjostrom S, Hartvig P, Persson MP, Tamsen A. Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology* 1987; 67: 877-88.
8. Justins DM, Knott C, Luthman J, Reynolds F. Epidural versus intramuscular fentanyl. *Anesthesia* 1983; 38: 937-42.
9. Arner S, Rawal N, Gustafsson LL. Clinical experience of long term treatment with epidural and intrathecal opioids—a nationwide survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 253-9.
10. Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, Palmer L. Epidural morphine for analgesia after Caesarean section: a report of 4880 patients. *Can J Anaesth* 1990; 37: 636-40.
11. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain* 1988; 33: 149-60.
12. Martin R, Salbaing J, Blaise G, Tetrault JP, Tetreault L. Epidural morphine for postoperative pain relief: a dose response curve. *Anesthesiology* 1982; 56: 423-6.
13. Stenseth R, Sellevold O, Breivik H. Epidural morphine for postoperative pain: experience with 1085 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 148-56.
14. Loper KA, Ready LB, Dorman BH. Prophylactic transdermal scopolamine patches reduce nausea in postoperative patients receiving epidural morphine. *Anesth Analg* 1989; 68: 144-6.
15. Rawal N, Mollefors K, Axelsson K, Lingardh G, Widman B. An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth Analg* 1983; 62: 641-7.
16. Jordan C. Assessment of the effects of drugs on respiration. *Br J Anaesth* 1982; 54: 763-82.
17. Brockway Ms, Noble DW, Sharwood-Smith GH, McClure JH. Profound respiratory depression after extradural fentanyl. *Br J Anaesth* 1990; 64: 243-5.
18. Stienstra R, Pannekoek BJM. Respiratory arrest following extradural sufentanil. *Anaesthesia* 1993; 48: 1055-6.
19. Whiting WC, Sandler An, Lau LC, et al. Analgesic and respiratory effects of extradural fentanyl in patients following thoracotomy. *Anesthesiology* 1988; 69: 36-43.
20. Negre I, Gueneron JP, Ecoffey C, et al. Ventilatory response to carbon dioxide after intramuscular and epidural fentanyl. *Anesth Analg* 1987; 66: 707-10.
21. Steinstra R, Van Poorten F. Immediate respiratory arrest after caudal epidural sufentanil (Letter). *Anesthesiology* 1989; 71: 993-4.
22. Etches RC, Sandler AN, Daley WD. Respiratory depression and spinal opioids. *Can J Anaesth* 1989; 36: 165-85.
23. Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wild L. Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology* 1991; 75: 452-6.
24. Ready LB, Oden R, Chadwick HS, et al. Development of an anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology* 1988; 68: 100-6.
25. Donadoni R, Rolly G, Noorduyn H, Bussche GV. Epidural sufentanil for postoperative pain relief. *Anaesthesia* 1985; 40: 634-8.
26. Gustafsson LI, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982; 54: 479-86.
27. Bonnardot JP, Maillet M, Colau JC, Millot F, Deligne P. Maternal and fetal concentration of morphine after intrathecal administration during labour. *Br J Anaesth* 1982; 54: 487-9.
28. Preston PG, Rosen MA, Hughes SC, ET al. Epidural anesthesia with fentanyl and lidocaine for cesarean section: maternal effect and maternal outcome. *Anesthesiology* 1988; 68: 938-43.
29. Abboud TK, Dror A, Mosaad P, et al. Mini-dose intrathecal morphine for the relief of post-cesarean section pain: safety, efficacy, and ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesth Analg* 1988; 67: 137-43.
30. Abouleish E, Rawal N, Fallon K, Hernandez D. Combined intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1988; 67: 370-4.
31. Benlabeled M, Dreizzen E, Ecoffey C, Escourrou P, Migdal M, Gaultier C. Neonatal patterns of breathing after cesarean section with or without epidural fentanyl. *Anesthesiology* 1990; 73: 1110-3.
32. Hughes SC, Rosen MA, Shnyder SM, Abboud TK, Stefani SJ, Norton M. Maternal and morphine for labor and delivery. *Anesth Analg* 1984; 63: 319-24.
33. Viscomi CM, Hood DD, Melone PJ, Eisenach JC. Fetal heart rate variability after epidural fentanyl during labor. *Anesth Analg* 1990; 71: 679-83.
34. Abouleish E, Rawal N, Shaw J, Lorenz T, Rashad MN. Intrathecal morphine 0.2 mg versus epidural bupivacaine 0.125% or their combination: effects on parturients. *Anesthesiology* 1991; 74: 711-6.
35. Baraka A, Noueihid R, Hajj S. Intrathecal injection of morphine for

- obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1981; 54: 136-40.
36. Gieraerts R, Navalgund A, Vaes L, Soetens M, Chang JL, Jahr J. Increased incidence of itching and herpes simplex in patients given epidural morphine after cesarean section. *Anesth Analg* 1987; 66: 1321-4.
  37. Douglas MJ, McMorland GH. Possible association of herpes simplex type I reactivation with epidural morphine administration (Letter). *Can J Anaesth* 1987; 34: 426-7.
  38. Pakinson SK, Bailey SL, Little WL, Mueller JB. Myoclonic seizure activity with chronic high-dose spinal opioid administration. *Anesthesiology* 1990; 72: 743-5.
  39. Atanassoff P, Alon E. Accidental epidural injection of a large dose of morphine (Letter). *Anaesthesia* 1988; 43: 1056.
  40. Newman LM, Patel RV, Krolick T, Ivankovich AD. Muscular spasm in the lower limbs of laboring patients after intrathecal administration of epinephrine and sufentanil. *Anesthesiology* 1994; 80: 468-71.
  41. Masoud PJ, Ohr JT, Green CD. Transient neurologic changes after epidural morphine (Letter). *Anesth Analg* 1981; 60: 540.
  42. Bowdle TA, Rooke GA. Postoperative myoclonus and rigidity after anesthesia with opioids. *Anesth Analg* 1994; 78: 783-6.
  43. Ali NMK. Hyperalgesic response in a patient receiving high concentrations of spinal morphine (Letter). *Anesthesiology* 1986; 65: 449.
  44. Sjoberg M, Nitescu P, Appelgren L, Curelaru I. Long term intrathecal morphine and bupivacaine in the patients with refractory cancer pain. *Anesthesiology* 1994; 80: 284-97.
  45. Ueyama H, Nishimura M, Tashiro C. Naloxone reversal of nystagmus associated with intrathecal morphine administration (Letter). *Anesthesiology* 1992; 76: 153.
  46. Fish DJ, Rosen SM. Epidural opioids as a cause of vertical nystagmus. *Anesthesiology* 1990; 73: 785-6.
  47. Thoren T, Wattwil M. Effects on gastric emptying of thoracic epidural analgesia with morphine or bupivacaine. *Anesth Analg* 1988; 67: 687-94.
  48. Torda TA, Pybus DA, Liberman H, Clark M, Crawford M. Experimental comparison of extradural and i.m. morphine. *Br J Anaesth* 1980; 52: 939-43.
  49. Bahar M, Orr IA, Dundee JW. Shrinking pupils as a warning of respiratory depression after spinal morphine (Letter). *Lancet* 1981; 1: 893.
  50. Gjessing J, Tomlin PJ. Postoperative pain control with intrathecal morphine. *Anaesthesia* 1981; 36: 268-76.
  51. Johnson MD, Sevarino FB, Lena MJ. Cessation of shivering and hypothermia associated with epidural sufentanil. *Anesth Analg* 1989; 68: 70-1.
  52. Servarino FB, Johnson MD, Lema MJ, Datta S, Ostheimer, Naulty JS. The effect of epidural sufentanil on shivering and body temperature in the patient. *Anesth Analg* 1994; 79: 98-104.
  53. Korinek AM, Langville M, Bonnet F, et al. Effect of postoperative extradural morphine on ADH secretion. *Br J Anaesth* 1985; 57: 407-11.
  54. Masoud PJ, Green CD. Effects of massive overdose of epidural morphine sulphate. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: 377-80.
  55. Anderson PT. Alopecia areata after epidural morphine (Letter). *Anesth Analg* 1984; 63: 1142.
  56. Craig DB, Habib GG. Flaccid paralysis following obstetrical epidural anesthesia: possible role of benzyl alcohol. *Anesth Analg* 1977; 56: 219-21.
  57. Yaksh TL. Effects of spinally administered agents on spinal cord blood flow: a need for future studies (Editorial). *Anesthesiology* 1983; 59: 173-4.
  58. Zucker-Pinchoff B, Ramanathan S. Anaphylactic reaction to epidural fentanyl. *Anesthesiology* 1989; 71: 599-601.
  59. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, et al. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 49-59.
  60. Cohen SE, Ratner EF, Kreitzman TR, Archer JH, Mignano LR. Nalbuphine is better than naloxone for treatment of the effects after epidural morphine. *Anesth Analg* 1992; 75: 747-52.
  61. Abboud TK, Moore M, Zhu J, et al. Epidural butorphanol or morphine for the relief of post-cesarean section pain: ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesth Analg* 1987; 66: 887-93.
  62. Gambling DR, Howell P, Huber C, Kozak S. Epidural butorphanol does not reduce side effects from epidural morphine after cesarean birth. *Anesth Analg* 1994; 78: 1099-1104.
  63. Kotelko DM, Rottman RL, Wright WC, Stone JJ, Yamashiro AY, Rosenblatt RM. Transdermal scopolamine decreases nausea and vomiting following cesarean section in patients receiving epidural morphine. *Anesthesiology* 1989; 71: 675-8.
  64. Gowan JD, Hurtig 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 Anaesth* 1988; 35: 143-8.
  65. Gueneron JP, Ecoffey C, Carli P, Benhamov D, Gross JB. Effect of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression after epidural fentanyl. *Anesth Analg* 1988; 67: 35-8.
  66. Abboud TK, Afrasiabi A, Davidson J, et al. Prophylactic oral naltrexone with epidural morphine: effect on adverse reactions and ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesthesiology* 1990; 72: 233-7.
  67. Cohen SE, Rothblatt AJ, Albright GA. Early respiratory depression with epidural narcotic and intravenous droperidol. *Anesthesiology* 1983; 59: 559-60.