척추마취시 Morphine이 Epinephrine과 Clonidine 작용에 미치는 영향

지방공사 강남병원

손향초 · 오지현 · 박찬주 · 송현철

= Abstract =

The Effect of Morphine on Spinal Anesthesia with Clonidine or Epinephrine

Hyang Cho Son, M.D., Ji Hyeun Oh, M.D., Chan Ju Park, M.D. and Hyun Chul Song, M.D.

Department of Anesthesiology, Kang Nam General Hospital, Seoul, Korea

To evaluate the effect of Morphine during spinal anesthesia with α -adrenergic agonist, we used 0.18 mg of epinephrine, 90 μ g of clonidine and 0.3 mg of morphine with 12 mg of T-cain respectively and compared hemodynamic and analgesic effects of each drug.

Eighty patients were divided into four groups as follows;

Group I (n=20); T-cain with clonidine, Group II (n=20); T-cain with epinephrine, Group III (n=20); T-cain with clonidine and morphine, and Group IV (n=20); T-cain with epinephrine and morphine.

The results were as follows:

1) The onset time of analgesia and the time reached to the highest level of sensory loss were most rapid in the epinephrine and morphine group.

2) The duration of analgesia was significantly prolonged in the group of epinephrine and morphine than the group of epinephrine and clonidine.

3) It was more likely complicated in the morphine groups than others but there was no significance.

4) Although the heart rate was gradually decreased over 60 min. after anesthesia, there was no significance between the groups.

5) Systolic and diastolic blood pressure were decreased mainly over 30~45 min. after anesthesia, but there was no significance.

In conclusion, epinephrine can be substituted for clonidine because analgesic duration was not significantly changed, and the duration of analgesia was prolonged by morphine.

Key Words : Clonidine, Epinephrine, Morphine, Spinal anesthesia

서 론

최근 척추마취의 기간연장에 사용되는 α -agonists

중에 clonidine이 epinephrine을 대체할 수 있으리라
는 연구가 활발히 진행되고 있다.

α_2 -agonist인 clonidine은 중추와 말초에 있는 α_2 -
adrenergic receptor에 작용하여 척추마취나 경막외마

취 시간을 연장시키며, 척수의 교양질(substantia gelatinosa)에 있는 postsynaptic α_2 -adrenergic receptor에 작용하여 진통효과를 일으킨다고 한다. opioids는 opioid receptor에 작용하여 진통효과를 나타내는데, 이 수용체는 주로 시냅스 전에 위치함으로 시냅스 후에 존재하는 α_2 -adrenergic receptor에 작용하는 약제와 상승 작용을하여 구심성 감각으로부터 오는 전도를 억제하게 된다.

이에 저자들은 1% T-cain으로 척추마취시 clonidine을 첨가한 군과 epinephrine을 첨가한 군에 morphine을 각각 첨가하여 진통기간의 연장효과를 비교하고, 심혈관계변화 및 감각소실, 진통발현시간, 감각소실 최대 높이와 이에 이르는 시간, 감각이 다시 원상으로 돌아오는 시간 등을 관찰하여 분석하였다.

대상 및 방법

하지에 국한된 수술을 받기로 예정된 환자들 중에서 미국 마취과학회의 전신상태분류상 Class I, II에 해당되고 수술 소요 시간이 2시간 이내로 예상되는 환자 80명을 대상으로 하였다. 마취전에 수술실에서 Hartmann씨 용액 300 cc 정도를 정주한 후 체위를 좌위로 하여 제 3~4 요추간에 25 gauge spinal needle로 사단방향을 위로 하여 지주막을 천자한 후 약물을 주입하고 곧 양와위를 취하게 하여 관찰하였다.

환자들은 주입한 약물에 따라 4군으로 나눠 비교하였다.

제 1군은 1% T-cain 2 cc, 10% dextrose 2 cc, clonidine 150 μ g(1 cc)을 혼합하여 이중 3 cc를 주입하였고, 제 2군은 1% T-cain 2 cc, 10% dextrose 2 cc, epinephrine 0.3 mg(0.3 cc), saline 0.7 cc를 혼합하여 이중 3 cc를 주입하였으며, 제 3군과 제 4군은 제 1군과 제 2군에 각각 morphine 0.5 mg을 혼합하여 이중 3 cc를 주입하였다.

감각신경의 차단 높이는 양측으로 midclavicular line에서 마취가 고정될 때까지 1분 간격으로 pinprick test를 하여 T_{12} 분절과 T_{10} 분절 및 최고 높이에서 통각이 없어지는 시간을 측정하였으며 진통지속시간은 T_{10} 까지 마취된 시간에서 VAS(visual analogue

pain scale)을 사용하여 휴식상태에서 통증이 나타나는 시간까지로 정하여 측정하였다. 혈압 및 맥박은 Critikon, Dinamap[®]-vital sign 8100을 사용하여 마취 전부터 수술이 종료될 때까지는 5분 간격으로 측정하였고 수술이 종료된 후에는 회복실에서 15분 간격으로 병실로 옮기기 전까지 계속 관찰하였다. 수축기 혈압이 마취전 측정 혈압보다 약 30% 이상 감소하거나 혹은 90 mmHg 이하로 하강하면 저혈압이라고 정의하고, 저혈압 소견을 보이면 먼저 수액요법으로 Hartmann씨 용액 약 500 cc를 정주하여 교정하였으며 교정되지 않는 경우에는 ephedrine 8~10 mg을 저혈압이 교정될 때까지 10분 간격으로 반복적으로 정주하여 치료하였다.

모든 관찰결과는 평균값 $\pm$ 표준편차로 표시하였으며 통계적 처리는 Student's t-test와 ANOVA test를 이용하여 P 값이 0.05 이하인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1) 대 상

17세에서 77세 사이의 남녀환자 80명을 대상으로 하였고 80명의 대상환자중 남자 47명, 여자 33명으로 성별은 남자가 조금 더 많았고, 대상군 사이에서 나이, 몸무게, 키 등에 의한 유의한 차이점은 없었다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of Patients

	Group			
	I	II	III	IV
Age	37.4 $\pm$ 16.2	39.8 $\pm$ 15.2	43.2 $\pm$ 17.8	37.6 $\pm$ 12.1
Weight	63.9 $\pm$ 8.7	62.7 $\pm$ 10.2	58.6 $\pm$ 7.6	57.7 $\pm$ 9.5
Height	167.9 $\pm$ 7.6	164.1 $\pm$ 7.2	162.9 $\pm$ 6.6	163.2 $\pm$ 7.0
M / F	15 / 5	11 / 9	10 / 10	11 / 9

All values are mean $\pm$ SD

Group I (n=0): T-cain with clonidine

Group II (n=20): T-cain with epinephrine

Group III (n=20): T-cain with clonidine and morphine

Group IV (n=20): T-cain with epinephrine and morphine

2) 심혈관계 변동

수술에 소요된 시간은 대부분 1시간 30분 이내였고 1시간 이후에는 심혈관계의 변동은 별로 보이지 않았다. 맥박, 수축기 혈압, 이완기 혈압 등은 약물 주입후 30~40분 사이에서 가장 심한 변동을 보였으나 각 대상군 간에 의미있는 차이는 없었다(Fig. 1, 2, 3).

3) 감각소실

각 대상군의 감각소실 발현시간은 제 12흉추 분절에서는 제 1, 제 2, 제 3, 제 4군에서 각각 3.1 ± 1.2 , 2.8 ± 1.8 , 2.5 ± 1.0 , 1.8 ± 0.8 분이였으며, 제 10흉추 분절에서는 각각 4.0 ± 1.7 , 5.0 ± 2.8 , 4.1 ± 1.7 , 2.8 ± 1.0 분으로 제 4군이 1, 2, 3군에 비하여 두 분절 모두에서

감각소실 발현시간이 통계학적으로 유의하게 빨랐다 (Fig. 4, 5).

Fig. 2. The changes of diastolic blood pressure after intrathecal injection of drugs.

Fig. 1. The changes of systolic blood pressure after intrathecal injection of drugs.

Fig. 3. The changes of pulse rate after intrathecal injection of drugs.

Table 2. Data from Experiments

	Group			
	I	II	III	IV
HSL	$T 5.9 \pm 1.9$	$T 6.7 \pm 1.9$	$T 6.0 \pm 1.8$	$T 6.4 \pm 1.2$
Time of onset(min)				
T_{12}	$3.1 \pm 1.2^*$	$2.8 \pm 1.8^*$	$2.5 \pm 1.0^*$	1.8 ± 0.8
T_{10}	$4.0 \pm 1.7^*$	$5.0 \pm 2.8^*$	$4.1 \pm 1.7^*$	2.8 ± 1.0
AD	497.5 ± 100.0	432.9 ± 123.9	556.9 ± 159.8	$606.1 \pm 208.1^{**}$

HSL: Highest sensory loss level, AD: Analgesic duration

All values are mean $\pm$ SD

*: $P < 0.05$ compared to group IV

**: $P < 0.05$ compared to group I, II

4) 진통(Analgesia)

진통지속시간은 제 1, 제 2, 제 3, 제 4군에서 각각 497.0 ± 100.0 분, 432.9 ± 123.9 분, 556.9 ± 159.8 분, 606.1 ± 208.1 분으로 epinephrine과 morphine을 함께 첨가한 군에서 epinephrine이나 clonidine만 첨가한 군, 또는 clonidine과 morphine을 함께 투여한 군보다 의미 있게 연장되었다. 제 1군과 제 2군의 비교 또는 제 3군과 제 4군의 비교에서는 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

5) 부작용

morphine을 첨가한 제 3군과 제 4군에서 morphine에 의한 부작용이 더 많이 발생하였으나 통계학적인 의미는 없었다 (Table 3).

고 안

진통효과를 얻기위해 지주막하강 내에 주입하는 약물 중에는 국소마취제, opioids와 α -agonists 등이 있다. 이러한 약제 중에서 국소마취제는 cardiovascular collapse나 경련(convulsion) 등의 심각한 부작용을 나타낼 수 있고 그 진통지속시간도 약제에 따라 수술에 소요되는 시간에 미흡한 경우가 종종 있게 된다¹⁾. 따라서 국소마취제의 부작용을 최소화하고 진통지속시간을 연장시키기 위하여 교감신경 차단이나 기립성 저혈압을 유발하지 않는 소위 “통증에 대한 선택차단(selective blockade of pain)”의 개념으로 opioids나 α -agonists 등을 국소마취제와 혼합하여 사용하게 되었다²⁾. α -agonists 중에서 epinephrine은 지주막하강에 투여시 척수 후각에 있는 adrenergic receptor에 작용하여 국소마취제의 혈관내 흡수를 제한함으로써 진통작용을 연장하게된다. 그러나 혈관수축을 일으키는 국소마취제와 같이 사용했을 때에는 국소혈류의 감소를 촉진하거나 진통기간의 연장에 효과가 없다고 한다³⁾. 따라서 혈관확장을 야기하는 T-caine과 함께 epinephrine을 투여하면 T-caine에 의한 국소혈류 증가를 억제하지만 bupivacaine과 함께 투여하면 별 효과가 없다고 한다

α_2 -agonists인 clonidine은 imidazoline 유도체로서 정주시 말초에 있는 α_1 수용체를 직접 자극하여 일

Fig. 4. Time for sensory blockade to the tenth thoracic nerve. *: $P < 0.05$ compared to the group IV.

Fig. 5. Time for sensory blockade to the twelfth thoracic nerve. *: $P < 0.05$ compared to the group IV.

Table 3. Number of Complications

	Group			
	I	II	III	IV
Headache	0	2	0	1
Nausea/vomiting	1	1	2	2
Dizziness	1	0	0	0
Pruritis	0	0	3	5
Respiratory depression	0	0	0	0
Urinary retention	1	3	5	10
Back pain	4	6	5	6

시적인 혈압상승을 일으키지만 연수에 직접 작용하여 혈압감소가 뒤따른다^{5,19}. 지주막하에 주입한 clonidine은 연수에 존재하는 postsynaptic antinociceptive 부위인 α -adrenoceptors를 자극하여 교감신경 차단과 미주신경 활성화로 심혈관계 억제를 야기하여 혈압, 심박수, 심박출량을 다소 감소시킨다⁷, 주된 작용은 opioids 수용체가 아닌 척수부위의 α_2 -adrenoceptor 즉 척수의 intermediolateral cell column에 있는 sympathetic preganglionic receptor를 활성화하여 작용을 나타낸다^{4,12,13,21,22}. clonidine은 T-cain을 이용한 척추마취제 보조제로 사용시 용량반응관계(dose response relationship)를 나타내어 150 μ g에서 최대의 운동, 감각차단, 진통연장효과를 나타내며 이러한 진통 연장효과에 대한 기전은 확실히 밝혀지지는 않았으나 직접작용, 국소적인 혈관수축작용 또는 전신적인 작용과 관계가 있다고 여겨진다^{6,8,10,19}. 이러한 척추마취의 보조제로 쓰이는 clonidine이 혈압에 미치는 효과는 동물실험에서 흉추에서 지주막하로 투여한 경우⁶를 제외하고는 비교적 적다¹⁰.

1979년 Wang 등¹¹이 지주막하로, 이후 1979년 Behar 등¹¹이 경막외로 사람에게 처음으로 morphine을 사용한 이후, spinal analgesia에 사용 되어온 opioids는 척수 후각(dorsal horn)의 교양질에 있는 presynaptic and postsynaptic opioid receptor에 주로 작용하며¹⁸ 고용량사용시 오심, 구토, 소양증, 호흡억제, 배뇨곤란 등의 합병증이 발생된다^{18,25}. 특히 지연성 호흡억제가 심각한 합병증인데 이는 지주막하로 투여된 opioids가 6~8시간내에 뇌간(brain stem)에 도달하여 ventrolateral medulla에 있는 nucleus ambiguus와 retroambiguus를 자극하기 때문이다¹⁰. Dennis 등¹¹은 clonidine과 소량의 morphine을 섞어 사용한 경우 서로 상승작용을 하여 구심성 감각으로 부터 오는 전도를 억제시켜 opioid의 부작용을 줄이면서 PCA opioids의 사용 빈도를 감소시켰다고 보고하였다. Spaulding 등¹³은 동물실험에서 clonidine이 morphine의 antinociceptive 활성을 5배, 그리고 morphine은 clonidine의 활성을 4배 증가시켰으며 clonidine에 의한 진통효과는 naloxone으로 역전되지 않는 것으로 보아 opioid receptor에 대한 작용이 아님을 시사하였다. opioid의 nociception의 pathway는 final common pathway를 통

하지 않고 독립적이면서도 보조적이고 산술적(synergism)이다. 내성이 있으나 교차내성은 없고 외인성 opioids이건 내인성 opioids이건 약물의 물리적 성질에 따라 다른 영향을 미치며 감각, 운동, 자율신경계 기능에는 영향을 주지 않는다. 또한 multiple receptor system이며 진통작용을 매개하는 경로도 각각 다르다¹⁸.

따라서 clonidine은 척수 내로 투여한 opioids에 내성이 생긴 환자에서도 진통효과를 주게되며, 지주막하나 경막외로 사용 시 척수나 신경근에 신경독성을 일으키는 병변은 발견되지 않았다고 하였다^{4,7}. clonidine에 의한 서맥(bradycardia)은 교감신경 활성화 감소나 극상작용(supraspinal action)으로 인한 미주색조(vagal tone)의 증가와 관련되며¹² 진정효과는 presynaptic inhibitory α_2 -adrenoceptor의 활성화에 의한 것으로 여겨진다. 이것은 α_2 -antagonists인 yohimbine, tolazoline, phentolamine, piperhexane에 의해 역전된다¹⁵.

본 연구에서는 국소마취제, α -agonists, opioids의 3가지를 혼합하여 지주막하에 주입하여 그 효과를 비교한 경우가 적어서 이 세가지 약물을 혼합 사용하였을 때 더욱 synergistic하게 작용하는지를 알아보기 위하여 T-cain, clonidine, epinephrine, morphine을 다양하게 혼합하여 사용하여 보았는데 감각소실시간은 T-cain과 epinephrine에 morphine을 혼합한 경우가 가장 빠르게 나타났다. 그러나 통계학적인 유의성은 적었지만 T-cain과 clonidine에 morphine을 혼합한 경우에도 어느정도 감각소실시간을 단축한 것으로 사료된다.

진통지속시간의 경우에도 T-cain과 epinephrine에 morphine을 혼합한 경우에 유의하게 연장되었으며 T-cain과 clonidine에 morphine을 혼합한 경우에도 상당기간 진통시간이 연장되는 것으로 관찰되었다. 감각소실시간이나 진통지속시간이나 모두 T-cain에 α -agonists만 첨가한 경우보다 morphine까지 첨가한 경우에 더욱 효과적인 것으로 보아 세가지가 모두 synergistic하게 작용한 것으로 사료되며, α -agonists의 비교에서는 통계학적인 의의는 없지만 clonidine 보다는 epinephrine이 effective한 것 같은 인상이 들었다.

clonidine은 이완기 혈압보다 수축기 혈압을 더 떨어뜨리는데²⁶⁾ 본 연구에서는 통계학적으로 유의있는 차이는 없었다.

본 실험에서 지주막하로 T-cain 12 mg, epinephrine 0.18 mg, clonidine 90 µg, morphine 0.3 mg을 사용하였는데 다른 연구에서는 clonidine 150 µg이 가장 effective 하다고 하며, epinephrine은 0.1~0.3 mg, morphine은 0.25~20 mg 등으로 다양하나, 본 연구에서는 세가지를 혼합하는 관계로 clonidine의 용량을 조금씩 사용하여 다른 연구결과와는 달리 clonidine의 효과가 epinephrine보다 다소 떨어지는 듯한 소견을 보이는 것으로 사료된다.

부작용이 다양하고 많이 나타났으나 심각한 지연성 호흡억제는 나타나지 않았는데, 이는 지연성 호흡억제가 잘 일어나는 고령, morphine과 같은 수용성 opioids, 고용량, 현저한 thoracoabdominal pressure의 변화, opioids에 대한 내성결여, 다른경로로 opioids를 동시에 투여한 경우, 다른 중추신경억제제와 함께 투여한 경우 등에 해당하는 환자도 있었으나, 대상군의 수가 적고 좌위에서 약물을 주입하여 지연성 호흡억제가 발생하지 않았던 것 같다.

결론적으로 T-cain에 α -agonist인 clonidine이나 epinephrine을 사용하여 그 작용시간의 연장효과를 비교하고 morphine에 의한 진통기간의 연장효과를 비교자 하였는데 수술 내용에 따라 진통기간의 변동이 크게 나타났다.

결 론

T-cain과 α -agonist 혼합물에 morphine을 첨가한 경우에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 감각소실 발현시간과 감각소실 최고높이에 도달하는 시간은 epinephrine과 morphine을 첨가한 군에서 의미있게 빠르게 나타났다.

2) 진통지속기간은 epinephrine과 morphine을 첨가한 군에서 epinephrine이나 clonidine만 첨가한 군보다 의미있게 연장되었다.

3) morphine 첨가군에서 morphine에 의한 부작용이 많이 나타났지만 대상군이 작아 통계학적인 의미는 없었다.

4) 맥박은 모든 군에서 투여 후 60분 동안 감소되었으나 각 군 간에 통계학적인 차이는 없었다.

5) 수축기혈압, 이완기혈압 등은 30~45분 사이에서 가장 많이 감소하였으나 각군 간에 통계학적인 차이는 없었다.

이상의 결과로 clonidine 첨가군과 epinephrine 첨가군은 비슷한 진통시간과 진통 발현시간을 가지므로 서로 대체할 수 있으며, morphine의 첨가가 진통지속기간을 연장시키므로 환자에게 운동신경차단 없이 조기 기동을 가능케 하는데 도움이 되리라 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Post C, Gordh T, Minor BG, Archer T, Freedman J. Antinociceptive effects and spinal cord tissue concentrations after intrathecal injection of Guafacine or Clonidine into rats. *Anesth Analg* 1987; 66: 317-24.
- 2) 최현규, 신갑진, 이상귀, 한영진, 송희선. Epinephrine과 Clonidine에 의한 T-cain 척수마취의 연장 효과. 대한마취과학회지 1991; 24: 547-55.
- 3) Priddle HD, Andros GJ. Primary spinal anesthetic effects of epinephrine. *Anesth Analg* 1950; 29: 156-62.
- 4) Racle JP, Benkhadra A, Poy JY, Gleizal B. Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg* 1987; 66: 442-6.
- 5) Eisenach JC, Tong C. Site of hemodynamic effects of intrathecal α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 1991; 74: 766-71.
- 6) Bedder MD, Kozody R, Palahniuk RJ. Clonidine prolongs tetracaine spinal anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1986; 65: S14.
- 7) Crosby G, Russo M. The spinal blood flow effect of subarachnoid clonidine. *Anesthesiology* 1987; 67: A417.
- 8) Mensink FJ, Kozody R, Kehler CH, Wade JG.

- Dose-response relationship of clonidine in Tetracaine spinal anesthesia. Anesthesiology 1987; 67: 717-21.*
- 9) 이미경, 윤석민, 이일옥, 임상호, 김난숙, 최영석. 경막외 마취시 Clonidine과 Epinephrine 첨가에 따른 마취연장효과의 비교. 대한마취과학회지 1993; 26: 303-9.
 - 10) Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M, Boico O, Rostaing S, Touboul C. *Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. Anesth Analg 1989; 68: 619-22.*
 - 11) Coombs DW, Jensen LB, Murphy C. *Microdose intrathecal clonidine and morphine for postoperative analgesia. Anesthesiology 1987; 67: A238.*
 - 12) Kobinger W. *Central blood pressure regulation: involvement of presynaptic or postsynaptic α -1 or α -2 adrenoceptors? Chest 1983; 83: 296.*
 - 13) Spaulding TC, Fielding S, Venafró JJ, Lal H. *Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. Euro J Pharma 1979; 58: 19-25.*
 - 14) Bromage PR, Camporesi EM, Durarot PA, Nielsen CH. *Influence of epinephrine as an adjunct to epidural morphine. Anesthesiology 1983; 58: 257-62.*
 - 15) Eisenach IC, Dewan DM, Rose JC, Angelo JM. *Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension, in sheep. Anesthesiology 1987; 66: 496-501.*
 - 16) Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C, Lysak SZ. *Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I. Anesthesiology 1989; 71: 647-52.*
 - 17) Torda TA, Pybus DA. *Comparison of four narcotic analgesics for extradural analgesia. Br J Anesth 1982; 54: 291-5.*
 - 18) Cousins MJ, Mather LE. *Intrathecal and epidural administration of opioids. Anesthesiology 1984; 61: 276-310.*
 - 19) Yasuoka S, Yaksh TL. *Effects on nociceptive threshold and blood pressure of intrathecally administered morphine and α -adrenergic agonists. Neuropharmacology 1983; 22: 309-15.*
 - 20) Bonica JJ, Backup PH, Pratt WH. *The use of vasoconstrictors to prolong spinal anesthesia. Anesthesiology 1951; 12: 431-41.*
 - 21) Spaulding TC, Venafró JJ, Ma MG, Fielding S. *The dissociation of the antinociceptive effect of clonidine from supraspinal structures Neuropharmacology 1979; 18: 103-5.*
 - 22) Howe JR, Wang JY, Yaksh TL. *Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied α adrenergic agonists by prazosin and intrathecal yohimbine. J Pharmacol Exp Ther 1983; 224: 552-8.*
 - 23) Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M, Takagi H. *Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. Brain Res 1985; 359: 177-82.*
 - 24) Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Hope PJ, Molony V, Iggo A. *An α -adrenoceptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses of identified dorsal horn neurones. Brain Res 1985; 334: 243-54.*
 - 25) Coombs DW, Saunders RL, Lachance D, Savage S, Ragnarsson TS, Jensen LE. *Intrathecal morphine tolerance: Use of intrathecal clonidine, DADLE, and intraventricular morphine. Anesthesiology 1985; 62: 358-63.*
 - 26) Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd ed. Washington square: Lippincott. 1991; 315.*