

NEŽIADUCE ÚČINKY OPIOIDOVEJ LIEČBY

Eva Salamonová

Algeziologická ambulancia, Bratislava

Hoci sa ópium po tisícročia používalo ako liečivo, 20. storočie sa nieslo v znamení opiofóbie. Zmenu si vyžiadal až narastajúci počet nádorových ochorení, keďže až 80% pacientov s onkologickým ochorením trpí bolesťou, ktorú je potrebné riešiť. V rozvojových krajinách je bolesť nedostatočne kontrolovaná. Hlavnou bariérou účinnej liečby bolesti je tu nízka dostupnosť opioidov v dôsledku legislatívnych a finančných obmedzení, ako aj nedostatočná úroveň vzdelania zdravotníckych pracovníkov. Naopak v rozvinutých krajinách, vďaka veľkej vzdelávacej snahe odborných, vládnych aj nevládnych organizácií, využívanie opioidov v kontrole nádorových bolestí výrazne stúplo. Vďaka dlhšiemu prežívaniu onkologických pacientov sú opioidy zapojené do liečby nielen vo vyšších dávkach, ale aj vo včasnejších štádiách choroby. Tento, inak vysoko pozitívny, jav priniesol nielen zlepšenie kvality života pacientov, ale aj zvýšený výskyt nežiaducich, a to aj dovtedy nepoznaných, vedľajších účinkov. Cieľom tejto práce je prehľad najvýznamnejších nežiaducich účinkov opioidov, ich prevencia a liečba.

Kľúčové slová: opioidy, liečba chronickej bolesti, nežiaduce účinky opioidov, opioidmi indukovaná neurotoxicita, rotácia opioidov.

Kľúčové slová MeSH: narkotiká – účinky nežiaduce, choroba chronická, bolesť, syndrómy neurotoxicity.

SIDE EFFECTS OF OPIOID THERAPY

Though opium had been used as a medication for thousands of years, the 20th century was marked with opiofobia. This has to be changed because of increasing number of cancer patients. Approximately 80% of these patients is suffering of pain which has to be controlled. In developing countries the patterns of opioid use are consistent with generalized under treatment of pain. The main barriers for sufficient therapy of pain are the lack of opioid availability, due to government regulation and financial limitation and the lack of health care professional education. In developed countries opioid use has improved significantly in the last 20 years. As a result of longer life expectancy in cancer pain patients the opioid therapy is not being used only in earlier stages of the disease but also in higher doses as before. However, this highly desirable fact has resulted in increased detection of several even not known until now side effects. The objective of this article is a review of the main side effects of opioid therapy, their assessment, prevention and management.

Key words: opioids, chronic pain, side effects of opioids, opioids induced neurotoxicity, opioids rotation.

Key words MeSH: narcotics – adverse effects, chronic disease, pain, neurotoxicity syndromes.

Via pract., 2005, roč. 2 (6): 302–306

Úvod

V tabuľke 1 je prehľad tradične pozorovaných vedľajších účinkov opioidov, ako aj niektoré novo zistené nežiaduce účinky (2), ktoré súvisia s dlhodobým užívaním vysokých dávok týchto liekov.

Hoci každý z dostupných opioidov vykazuje potenciál na vedľajšie účinky, každý pacient má na liečbu individuálnu odpoveď. Rovnako

dávky opioidu môžu u rôznych pacientov vyvolávať odlišné vedľajšie účinky. Pacienti majú rôznu schopnosť znášať tieto vedľajšie účinky a rôzne tiež odpovedajú na terapeutickú snahu o ich elimináciu.

Rôzne podskupiny opioidových receptorov (OR) sú zapojené do tvorby nežiaducich účinkov. Receptor μ_2 je zodpovedný za sedáciu a dychovú depresiu. Receptor κ je spojený s dysfóriou, receptor δ s depresiou a depersonalizáciou. Podrobný prehľad je uvedený v tabuľke 2. K vedľajším účinkom prispievajú aj toxické metabolity, vyššia hladina neviazanej formy lieku pri hypoproteinemii, znížený klírens pri renálnej insuficiencii, ako aj spomalené odbúravanie pri poškodení pečene. Našťastie na väčšinu nežiaducich účinkov sa počas 3–7 dní vyvinie tolerancia.

Tradičné nežiaduce účinky

Sedácia

Sedácia je bežným nežiaducim účinkom na začiatku podávania opioidov u pacientov, ktorí sa s týmto druhom lieku stretávajú prvýkrát (opioid – nainvny pacient), alebo po signifikant-

nom zvýšení dávky opioidu. Sedácia môže byť zvýraznená kombináciou opioidov s ďalšími liekmi s tlmivým účinkom na CNS, ako sú centrálne účinkujúce antiemetiká, hypnotiká a pod. Pozornosť treba venovať najmä onkologickým pacientom, ktorým sú spomenuté lieky podávané často a dlhodobo.

Ak sa vyvinie silná sedácia napriek dlhodobým stabilným dávkam opioidov, jednou z možných príčin je akumulácia aktívnych metabolitov. Pravdepodobnosť sa zvyšuje pri progresívnom renálnom zlyhávaní. K tomuto javu môže dôjsť aj pri komedikácii s prípravkami znižujúcimi renálne funkcie, ako napríklad nesteroidné antireumatiká. Rýchlo progredujúca sedácia môže byť spôsobená aj sepsou, metastázami do mozgu a poruchami metabolizmu.

Liečba

Podanie *naloxonu* je indikované, pokiaľ pacienti vykazujú okrem psychického útlmu aj známky hypoventilácie. V ostatných prípadoch treba prehodnotiť vhodnosť opioidu a jeho dávku. Je možné, že pacient v dôsledku strachu z bolesti, depresie a psychologického

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky opioidov – rozdelenie.

Tradičné
sedácia
nauzea a zvracanie
zápcha
respiračná depresia
iné (pruritus, potenie, retencia moču, alergia)
Netradičné
pľúcny edém
efekt na CNS – OIN (opioidmi indukovaná nerotoxicita)
ťažká sedácia / kóma
hyperalgezia, allodynia
myoklonus
delírium

distresu nadhodnocuje intenzitu svojej bolesti. K chybám dochádza tiež, keď hodnotenie intenzity bolesti vychádza z prielomovej bolesti, ktorá môže niekoľkonásobne prevyšovať bolesť kľudovú. Ďalšou príčinou „predávkovania“ býva somatizácia. V takomto prípade je potrebné redukovať dávku opioidu a liečiť príčinu agravácie.

Ďalšou možnosťou liečby pretrvávajúcej sedácie je využiť analgetický efekt koanalgetík a nefarmakologickej liečby, čo umožňuje znížiť dávku opioidov.

Pokiaľ sme opioidmi dosiahli uspokojivú analgéziu a zníženie dávok by viedlo k exacerbácii bolesti, je možné uvažovať o zapojení psychostimulancií do liečby. Tieto pomôžu odstrániť aj nepríjemnú únavu, ktorá sprevádza najmä onkologické ochorenia.

Najbežnejšie používané a najlacnejšie psychostimulancium je *kofeín*. V zahraničných štúdiách sú uvádzané viaceré prípravky s kontraverznými výsledkami, ako dextroamfetamín, methylphenidate, modafinil, sibutramín, pemoline (5) a donepezil (13).

Najdôležitejším preventívnym opatrením je správne informovať pacienta a jeho príbuzných o skutočnosti, že počiatočný útlm väčšinou vymizne a nepotrebuje špeciálnu liečbu.

Nauzea a vracanie

Nauzea a vracanie je častou komplikáciou včasnej liečby opioidmi a väčšinou spontánne vymizne do troch až štyroch dní. Príčiny nauzey u onkologických pacientov sú multifaktoriálne (schéma 1). Jej frekvencia sa odhaduje na 10

až 40% podľa použitého lieku. Je to symptóm, ktorý pacienti pociťujú ako najnepríjemnejší a môže viesť k odmietaniu liečby.

Opioidy vyvolávajú emetogénny účinok viacerými mechanizmami, ako stimulácia chemorecepčnej trigger zóny v area postrema v predĺženej mieche, stimulácia centra pre zvracanie, stimulácia n. VIII – zvýšené vestibulárne dráždenie, gastroparézou a obštipáciou.

Výskyt vracania a nauzey je vyšší u mobilných pacientov a u pacientov s kumuláciou metabolitov morfinu. Príčina, najmä u nádorových ochorení môže byť multifaktoriálna. Diferenciálna diagnóza je prehľadne uvedená v schéme 1.

Liečba

Väčšinou je nutná kombinácia viacerých liekov tak, aby bol eliminovaný emetogénny účinok opioidov na periférii, aj v CNS. Používajú sa antagonisti dopamínu (haloperidol, prochlorperazín), antagonisti serotonínu (ondasetron), prokinetiká (metoclopramid), anticholinergiká (scopolamín) a antagonisti opioidov (napr. naloxón) (10).

Pri ťažkej nauze a vracaní sa ako najúčinnější ukázala kombinácia ondasetronu a haloperidolu (4). V praxi je vhodná pomalá titrácia opioidu smerom nahor na začiatku liečby, preventívne podávanie prokinetik a po učenie pacienta.

Obštipácia

Obštipáciu môžeme definovať ako symptóm charakterizovaný nižšou frekvenciou de-

Tabuľka 2. Účinok agonistov na subtypoch opioidových receptorov.

Účinok vyvolaný agonistom	Subtyp opioidového receptora
analgézia	μ 1, μ 2, κ 1, κ 3, δ 1, δ 2
respiračná depresia	μ 2 > κ
nauzea a vracanie	μ , δ
znížená motilita GIT	μ 2, κ
sedácia	μ , κ
mióza	μ > κ
fyzická závislosť	μ
eufória	μ
dysfória	κ
psychotomimetický účinok	κ , δ
obrat dopamínu v CNS	μ 2, δ
uvolňovanie prolaktínu	μ 1
inhibícia antiuretického hormónu	κ
modulácia μ receptora	δ

fekácie ako je u pacienta obvyklé, spojenej s dyskomfortom a obtiažami. Vyskytuje sa u 90% pacientov liečených opioidmi. Je závislá od dávky opioidu s veľkou interindividuálnou variabilitou. Tolerancia sa vyvíja veľmi pomaly a laxatíva sa môžu stať trvalou súčasťou liečby. Opioidy spôsobujú zápchu týmito mechanizmami: redukcia mobility čreva, redukcia sekrécie tráviacich štiav a zvýšená absorpcia tekutín pri zvýšenej perfúzii čreva.

Hlavné príčiny obštipácie u onkologických pacientov sú znázornené v schéme 2.

Obštipácia môže ďalej zapríčiniť bolesť brucha, anorexiu, nauzeu, retenciu moču, čím vzniká začarovaný kruh. Neličená obštipácia bráni adekvátnej absorpcii perorálnej liečby, spôsobuje obštrukciu čreva a hemoroidy.

Liečba

Pozostáva zo všeobecných postupov a špecifickej terapie.

K všeobecným postupom patrí: vylúčenie obštipujúcich liekov, hydratácia, zvýšenie podielu vlákniny v strave a liečba metabolických porúch.

Špecifická liečba: prokinetiká (metoclopramid), osmotické laxatíva (lactulóza), kontaktné laxatíva (senna, bisacodyl), perorálny antagonist opioidov (naloxón). Klystír a čapíky sa využívajú len krátkodobo. Pri nedostatočnom efekte je užitočná rotácia na transdermálny fentanyl alebo buprenorphin (8), ktoré vykazujú najnižší potenciál pre tvorbu obštipácie.

Pruritus

Pruritus je zriedkavým vedľajším účinkom pri perorálnom a parenterálnom podávaní opioidov, ale je častý pri spinálnej aplikácii. Presný mechanizmus nie je jasný, predpokladá sa podiel opioidových receptorov na úrovni miechy (1). Opioidy tiež uvoľňujú his-

Schéma 1. Príčiny nauzey a vracania.

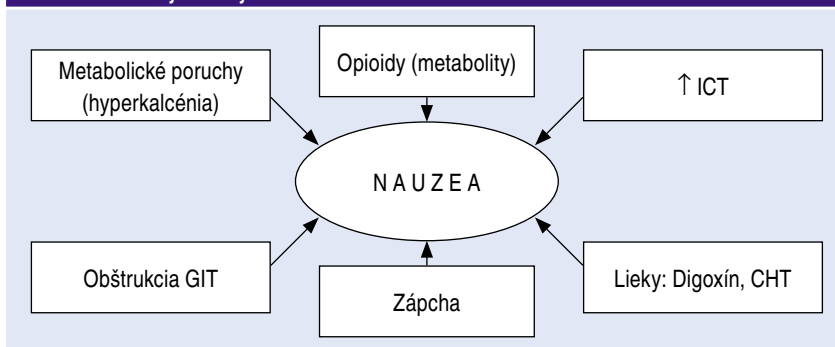
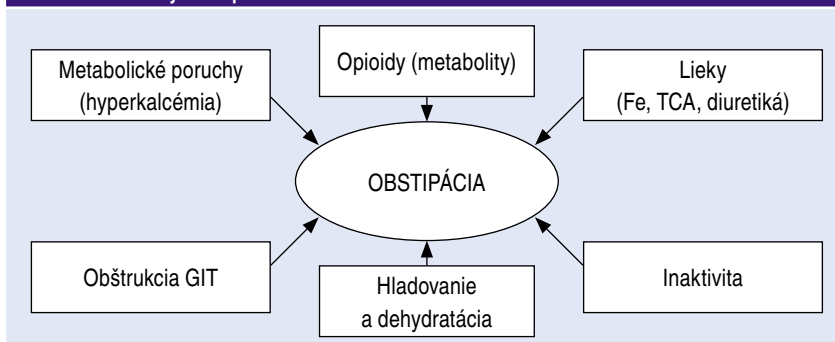


Schéma 2. Príčiny obštipácie.



tamín z mastocytov, najmä morfín, u fentanylu tento jav pozorovaný nebol. Opioidy môžu tiež spúšťať pocit svrbenia dráždením špecifických neurónov, tzv. itch-specific neurons (12). Úlohu môže zohrávať aj účinok na periférnych serotonérgnych receptoroch, ktoré indukujú svrbenie.

Liečba

Antihistaminiká, antagonisti opioidov. Propofol v dávke po 10 mg, antagonisti serotonínu (ondasetron), rotácia opioidov a iné, napr. antidepresíva (paroxetín, TCA).

Hypogonadizmus

V roku 1970 výskumníci zaznamenali, že ľudia závislí od heroínu a pacienti na metadonovom programe vykazujú nižšie libido, impotenciu a poruchy menštruácie.

Hypotetickým mechanizmom je väzba na opioidové receptory v hypotalame, kde opioidy blokujú uvoľňovanie Gonadotropín releasing hormone (GnRH) a tým následne dochádza k potlačeniu celej osi hypotalamus – hypofýza – pohlavné orgány. Konečným dôsledkom je znížená produkcia estradiolu, progesterónu a testosterónu, s následným hypogonadizmom a metabolickými poruchami, najmä osteoporózy. Tento jav je najvýraznejší pri dlhodobej intratekálnej aplikácii opioidov. U mladších, sexuálne aktívnych ľudí, je potrebné zvažovať dlhodobú intratekálnu liečbu a diskusia s pacientom na túto tému by mala byť súčasťou informovaného súhlasu.

Liečba

U mužov sa používa testosterón gel, 5 g/deň, alebo 200 mg intramuskulárne/dva týždne za súčasného monitorovania hladín testosterónu 1x za šesť mesiacov, a anamnestického monitorovania sexuálnych funkcií pacienta. U predmenopauzálnych žien sa používa hormonálna antikoncepcia a monitoruje sa hormonálna aktivita. Po menopauze sa môže podať hormonálna substitučná liečba.

Opioidmi indukovaná neurotoxicita – OIN

Je to syndróm neuropsychickej toxicity v dôsledku dlhodobej liečby vyššími dávkami opioidov. Pacient s OIN má jeden, alebo viac príznakov:

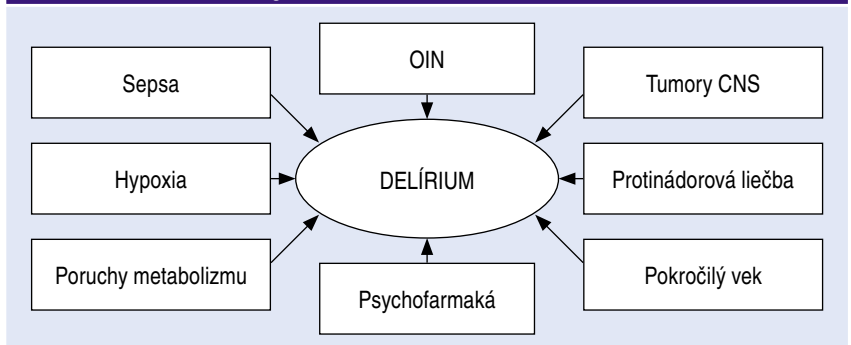
- kognitívne poruchy,
- ťažký psychický útlm,
- halucinácie / delírium,
- myoklonus / kŕče,
- hyperalgézia / alodýnia.

Rizikové faktory pre vznik OIN sú: vysoké dávky opioidov, prolongovaná aplikácia opioidov, kognitívne poruchy v predchoro-

Tabuľka 3. DSM – IV Diagnostické kritériá pre delírium (American Psychiatric Association, 1994).

Príznak	Klinický obraz
Poruchy vedomia	Zlyháva orientácia v čase a priestore
Poruchy pozornosti	Zlyháva schopnosť sústrediť sa a udržať pozornosť
Kognitívne poruchy	Poruchy pamätí, perceptuálne poruchy, halucinácie
Porucha sa vyvíja v krátkom časovom intervale a má tendenciu fluktuovať behom dňa	
Delírium má vždy viac ako jednu príčinu (zlý zdravotný stav, lieky, atď.)	

Schéma 3. Diferencialna diagnostika delíria.



bí, dehydratácia, renálna insuficiencia (RI) a psychoaktívne lieky. Keďže OIN sú ohrození najmä pacienti vyžadujúci vysoké dávky opioidov, je potrebné túto skupinu včas identifikovať a podrobne monitorovať včasné príznaky OIN. Príčiny eskalácie dávok sú: neuropatická bolesť, incidentálna bolesť, tolerancia, somatizácia a abúzus návykových látok v anamnéze.

Kognitívne poruchy

Kognitívne poruchy pozorujeme často najmä u onkologických pacientov a príčina je zrejme multifaktoriálna, čiastočne sa na nich zúčastňujú aj opioidy. Štúdie potvrdili, že dlhodobá liečba vyrovnanými dávkami opioidov na chronickú nenádorovú bolesť nemá negatívny vplyv na pozornosť, vigilitu a pamäť. Použitím neuropsychologických testov boli potvrdené stabilné výsledky aj po 12 mesiacoch liečby. Situácia však môže byť odlišná u onkologických pacientov, lebo táto skupina, nezávisle na aplikácii opioidov, vykazuje horšie výsledky v testoch na zistenie schopnosti riadiť motorové vozidlá v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých jedincov (3). Pacienti s pokročilým onkologickým ochorením boli horší vo všetkých sledovaných parametroch a skupina s opioidmi mala navyše výraznejšiu kognitívnu dysfunkciu ako kontrolné skupiny.

Delírium a halucinácie

V posledných rokoch potvrdil veľký počet autorov, že delírium je jedno z najčastejších neuropsychických komplikácií v pokročilom štádiu onkologického ochorenia (2). Delírium sa prezentuje kombináciou príznakov, diagnostické kritériá delíria sú zhrnuté v tabuľke 3 (4). Príčiny delíria u onkologických pacientov sú znázornené v schéme 3 (2).

Liečba

Predovšetkým odstránenie podporných faktorov (dehydratácia, sepsa, atď.), ak sa nedosiahne výsledok, pristúpime k farmakoterapii (haloperidol, risperidone, midazolam) a rotácii opioidov.

Myoklonus a kŕče

Myoklonus sú náhle krátke záškľby, ktoré sú spôsobené kontrakciou malého počtu svalových vlákien alebo celými svalmi (11). Pokiaľ tieto symptómy ostanú neliečené, môžu progredovať do tonicko-klonických kŕčov. Frekvencia rozvoja myoklonu u pacientov nekorešponduje s hladinou opioidu v sére, ale so súčasným užívaním antidepresív, antipsychotík, nesteroidných antireumatík a antiemetík (2). Najčastejším „spúšťačom“ myoklonu je **mepetidín** v dôsledku akumulácie jeho metabolitu normeperidínu. Ku kŕčom prispieva aj vyššia hladina morfín-3-glocuronátu (M3G) a vyšší pomer koncentrácie M3G / M6G v cerebrospinálnom moku.

Liečba

Je možné podávať benzodiazepíny (napr. midazolam, clonazepam), alebo myorelaxancia (napr. baclofen). Vhodná je redukcia dávky opioidu a koanalgetík a rotácia opioidov.

Hyperalgézia a alodýnia

Ide o najneprijemnejší a zároveň paradoxný efekt analgetickej liečby vysokými dávkami opioidov, keď dosahujeme opak očakávaného účinku. U pacientov dochádza k opioidmi spôsobenej bolesti v dôsledku zvýšenej aktivity NMDA receptorov a následnej centrálnej senzitivizácii. Hyperalgézia nie je totožná s toleranciou, a preto zvyšovaním dávky opioidu



Liek na Vaše rany, zápaly, afty, vyrážky a herpesy

NATRITE TO BOLESTI!

Spôľahlivo lieči:

- poranenia a zápaly sliznice úst
- afty a vredy v ústach a v nose
- otlačenia po nosení protézy
- opar v rozvinutej forme
- bolesti spôsobené prerezávaním zúbkov u dojčiat

Zloženie: 1 g gélu obsahuje 8,71 mg cholini salicylas (choliniumsalicylát) a 0,1 mg cetalkonii chloridum (cetalkóniumchlorid).

Indikácie: Liek sa používa pri bolestiach a zápaloch, pri podráždení, poraneniach alebo vredoch v oblasti úst, nosa a hltana, pri oparoch a ťažkostiach spôsobených prerezávaním zubov u dojčiat a malých detí. Mundisal® gél môžu používať dospelí, mladiství i deti.

Kontraindikácie: Precitlivosť na salicyláty.

Nežiaduce účinky: Nie sú známe.

Používanie v gravidite a počas laktácie: Salicyláty prechádzajú placentou a v minimálnom množstve sa dostávajú do materského mlieka. Vzhľadom na veľmi malé množstvo gélu, ktoré sa nanáša na postihnuté miesta, nie je potrebné dodržiavať zvláštne opatrenia.



Váš partner v liečbe bolesti

Mundipharma Ges.m.b.H., organizačná zložka v SR
e-mail: mundipharma@mundipharma.sk

Tabuľka 4. Ekvianalgetické dávky opioidov (Indelicato a Portenoy, 2002).

Druh opioidu	Per os	Parenterálne	T 1/2
Morfín	30 (20) mg	10 mg	2 – 3 hod.
Hydromorfon	7,5 mg	1,5 mg	2 – 3 hod.
Oxycodone	20 mg	–	2 – 3 hod.
TTS – FNL	100 mcg/ hod. ⇒ Mo-p 4 mg/hod. ⇒ Mo-o 200 – 300 mg/24 hod.		

Tabuľka 5. Pomer dávok pri rotácii opioidov podľa American Pain Society (Anderson a kol., 2001).

Morfín/Hydromorfon	5:1
Hydromorfon/Morfín	1:3,5
Morfín/Oxycontin	2:1
Oxycontin/Morfín	1:1,5
Morfín/Metadon	10:1

nedosiahneme lepšiu analgéziu, ale naopak, intenzita bolesti sa zvyšuje. Hyperalgezia je najčastejšie spôsobená preparátmi s riadnym uvoľňovaním (9).

Pri hyperalgezií je intenzita bolesti väčšia ako pri pôvodnej bolesti a zvyšovaním dávky ďalej stúpa, súčasne je znížený prah bolesti v celom organizme a kvalita bolesti je neuropatická, difúzna, zle definovaná.

Liečba

Je nevyhnutné znížiť dávku použitého lieku a následne rotovať na iný opioid.

Rotácia opioidov

Rotácia opioidov patrí medzi základné postupy pri závažných akútnych stavov spôsobených OIN. K ďalším dôležitým krokom pri riešení OIN patria:

- redukcia dávky použitého opioidu,
- vysadenie nevhodných koanalgetík a psychoaktívnych látok,
- úprava cyklu bdenia a spánku,
- úprava vnútorného prostredia a
- symptomatická farmakoterapia.

Princíp očakávaného pozitívneho účinku rotácie opioidov spočíva v neúplnej skríženej tole-

rancii medzi jednotlivými prípravkami. Zmenou jedného prípravku za iný opioid môžeme preto dosiahnuť obnovenie analgetického účinku, ústup nežiaducich účinkov pri súčasnej redukcii potrebnej dávky. Pozitívny výsledok možno dosiahnuť aj zámenou perorálnej aplikačnej cesty za parenterálnu alebo spinálnu.

Opioidy rotujeme na základe tzv. ekvianalgetických dávok, teda dávok s porovnateľným analgetickým potenciálom. Vypočítanú dávku ďalej redukuje o 25–50 %. Výnimku tvorí transdermálny fentanyl a metadon (6).

Pacienti s príznakmi OIN môžu vyžadovať niekoľkonásobnú rotáciu. Je typické, že intervaly medzi jednotlivými rotáciami sa skracujú s blížiacim sa exitom pacienta.

Záver

Opioidy sú základnými liekmi v liečbe silnej a neznesiteľnej bolesti a to tak nádorového, ako aj nenádorového pôvodu. Ich podávanie je spojené s mnohými mýtmi, a to nielen medzi laickou, ale aj odbornou verejnosťou. Ako všetky mýty, aj tieto súvisia s nedostatočnými odbornými vedomosťami, keď fakty sú nahrádzané fantáziou. Je pravda, že tradičné vedľajšie nežiaduce účinky opioidov sú pomerne časté a pre pacienta môžu byť nepríjemné, ale väčšinou nie sú nebezpečné. Podávanie vysokých dávok opioidov, a to najmä terminálne chorým onkologickým pacientom, viedlo k identifikácii netradičných nežiaducich účinkov – OIN. Ich správne a včasné rozpoznanie, ako aj včasná liečba, vrátane využitia rotácie opioidov, umožňujú otvoriť terapeutické okno a tak zabezpečiť dostatočnú analgéziu a dobrú kvalitu života aj najťažším pacientom.

Literatúra

1. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. Pain 1988; 33: 149–160.
2. Bruera E, Neumann CM. Opioid toxicities- assessment and management. In: Pain 1999 – An update review. IASP Press: 443–457.
3. Clemons M, Ragnard C, Appelton T. Alertness, Cognition and morphine in patients with advanced cancer. Cancer Treat Reviews 1996; 22: 451–468.
4. Cole RM, Robinson F, Harvey L, et al. successful control of intractable Nausea and vomiting. J Pain Symptom Manage 1994; 9: 48–50.
5. Christo PJ. Opioid effectiveness and side effects in chronic pain. Anesthesiology Clin N Am 2003; 21: 699–713.
6. Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. J Clin Oncology 2002; 20: 348–352.
7. Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. Cancer 2002; 6: 1836–1853.
8. Mancini I, Bruera E. Constipation in advanced cancer patients. Supp Care Cancer 1998; 6: 356–364.
9. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity. Pain 2002; 100: 213–217.
10. Murphy DB, Scotton JA, Prescott LF. Opioid induced delay in gastric emptying. Anesthesiology 1997; 87: 756–770.
11. Nunez Olarte JM. Opioid induced myoclonus. Eur J pall care 1996; 2: 146–150.
12. Schemelz M. Itch: mediators and mechanisms. J Dermatol Sci 2002; 28: 91–96.
13. Slatkin NE, Rhinerm, Bolton NM. Donepepil in treatment opioid induced sedation. J Pain Symptom manage 2001; 21: 425–438.