

OPİOİD KULLANIMINDA ENGELLER

E. Alp YENTÜR*

Opiooidler klinik kullanımdaki en güçlü analjezikler olmaları nedeni ile ağrı tedavisinde özel yeri olan ilaçlardır. Kanser ağrısı tedavisinde sağlanan dikkat çekici başarının temel nedeni Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tavsiyesi doğrultusunda güçlü opiooidlerin kullanımının geniş ölçüde kabul görmesidir. Peki opiooidlerin kanser ağrısı tedavisinde kabul görmesi neden bu kadar geç olmuştur? Kronik kanser dışı ağrılarında opiooid kullanımı konusundaki eşik neden bu kadar yüksektir?

Artık her branştaki hekimden sokaktaki insana kadar herkes opiooidlerin kanser ağrısı gibi şiddetli ağrıdaki yerini çok iyi bilmektedir. Ancak burada eksik olan klinik uygulamanın bununla paralel oranda yeterli ve doğru olmamasıdır. Bu paradoks hekimin kendi bilgisine güvenememesinden, hasta sahibinin hekimine güvenmemesine kadar geniş bir yelpazeden kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda da hastalar cezalandırılmakta, çekmemeleri gereken bir ağrıyı çekmeye mahkum edilmektedirler. Bu cezalandırma DSÖ'nün tedavi şemasının üçüncü basamağında meydana gelmektedir. Buraya kadar bir problem yaşanmamakta, NSAİİ'ler, zayıf opiooidler, adjuvanlar vs gereği gibi hatta, çoğu zaman tavan etkilerine ve son derece fazla çeşitli ve ciddi sonuçlar doğurabilen yan etkilerin rağmen gereğinden fazla kullanılmaktadırlar. Ama opiooidler hemen daima yetersiz dozda veya çok geç dönemde kullanılmaya başlanmaktadır.

Halbuki Jamison ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada kronik ağrısı olan hastaların büyük çoğunluğunun opiooid ilaçları faydalı buldukları ve bağımlılık ve istenmeyen yan etkiler konusunda çok azının gereksiz aşırı endişeye kapıldığını ortaya koymuşlardır (1). Demekki doktorlarda ve hasta yakınlarındaki endişe hastanın kendisinde yok veya hasta buna razı.

Tıpta ilk kural hastaya zarar vermemektir. Bu basit amaç hekime opiooid tedavisi seçiminde de yol gösterecek temel noktadır. Ancak opiooid analjezikler konusundaki yetersiz bilgi "hastaya zarar vermektense düşük dozda veririm, biraz ağrı çeker ama en azından zarar görmez" gibi bir düşünceye de yol açmaktadır.

Tıbbi amaçlarla doğru olarak kullanıldıklarında, opiooidler etkili ve güvenli analjeziklerdir. Ancak, çok etkili analjezikler olmalarına karşılık kullanımları daha çok ampirik düzeyde yani deneyime bağlı olarak yapılmaktadır. Halbu-

ki bunların lokal ve sistemik farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin iyi bilinmesi bu ilaçların rasyonel bir şekilde kullanılmasını sağlayacaktır. Tedavi sırasında amaç opiooidlerin analjezik etkisi ile yan etkiler arasında doğru bir denge kurulmasıdır. Bu da doğru ve yeterli bilgi ile mümkündür.

NEDEN OPİOİDLER YETERSİZ KULLANILYOR?

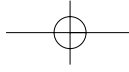
Opiooid tedavisi konusunda bilgi eksikliği, hastanın değerlendirilmesindeki eksiklikler, risklerin, yan etkilerin, bağımlılık riskinin abartılması, yasal zorluklar, hekim ve hasta opioofobisi bunun önde gelen nedenleridir. Ayrıca kısa etkili opiooidler uzun etkiliyelerden daha iyidir, eğer ilacı çok reçetelersem hakkında soruşturma açılır, kuvvetli opiooidler daha fazla yan etkiye neden olur gibi opiooid kullanımı ile ilgili ön yargılar da bunu güçlendirmektedir.

Doktorların uzun süreli opiooid tedavisi konusundaki rahatsızlığının belkide en önemli nedeni ise iatrojenik bağımlılık korkusudur (2-4). Aslında doğru tanı, iyi planlanmış bir tedavi programı ile hasta hiçbir zaman opiooid kullanımından yoksun bırakılmamalıdır. Bu sorunun korkulduğu kadar sıklıkta olmadığı ve önlemlerinin bulunabildiği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu ilaçların kullanımı sırasında karşılaşılabilecek istenmeyen etkileri ve bunlar karşısında yapılabilecekleri bilmek yersiz korkuların yenilmesine neden olacaktır. Şimdi opiooidlerin yan etkilerini ve opioofobi, tolerans, fiziksel bağımlılık, psikik bağımlılık ve pseudotolerans kavramlarını gözden geçirelim.

Yan etkiler; opiooid kullanımının önündeki en önemli engeldir. Bu ajanların ortak özellikleri iyi bir analjejik etkinliğin yanında konstipasyon, bulantı, kusma, sersemlik hali, baş dönmesi, kaşıntı, ağız kuruluğu ve terlemeye gibi yan etkilere de neden olmalarıdır. Hekimler açısından, bunların içinde en korkulana solunum merkezinin karbondioksitle olan duyarlılığını yitirmesi ile gelişen solunum depresyonudur. Ancak ağrısı olan ve uygun ilaç kullanan hiçbir hastada bu tablo bildirilmemiştir (5).

Yan etkilerin görülme sıklığında kişisel faktörler önemli rol oynamaktadır. Burada genetik, farmakodinamik, farmakokinetik faktörlerin yanı sıra emosyonel, kognitif ve psikososyal faktörler de etkili olmaktadır (6).

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı



156 | OPİOİD KULLANIMINDA ENGELLER

Oral morfin ile tedavi gören hastaların %10-30'undan, tolere edilemeyen yan etkiler, yetersiz analjezi veya her ikisinin kombinasyonu nedeni ile beklenen başarılı sonuç alınmamaktadır. İstenen analjezik etki sağlanamayan veya tolere edilemeyen yan etkilerden yakınan hastalarda alternatif bir kuvvetli opioidde geçildiğinde belirgin yarar elde edilebilmektedir. Opioidlere bu değişken klinik yanıt genetik farklılıklarla açıklanmaktadır (7).

Bulantı, kusma erken dönemde gözlenen bir yan etkidir. Opioidler kalın barsak motilitesini etkileyerek de konstipasyona neden olurlar. Cherny ve ark.'ları konstipasyon görülme oranını opioid kullanan kronik ağrılı hastalarda % 95 olarak saptamışlardır (8,9). Opioid kullanımında başlangıçta görülen bazı yan etkilere (sedasyon, solunum depresyonu, emezis, kaşıntı gibi) analjezik etkiden daha hızlı tolerans geliştiğinden kısa süre sonra bu bulgular kaybolur. Ancak konstipasyona tolerans gelişmediği için opioid başlanan her hastaya birlikte bir laksatif de başlamak uygun olacaktır. Bu amaçla hasta ve ailesi laksatiflerin ve fibrilli diyetlerin hemen tedavi etmeyecekleri, ancak uzun süre düzenli kullanım ile sorunun giderileceği konusunda uyarılmalıdırlar (10).

Sedasyon ve olası konfüzyon için de hastalar uyarılmalı ve bunun belli bir süre sonra kaybolacağı söylenmelidir. Sedasyon rahatsız edici düzeyde ise birlikte kullanılan MSS depresanı ilaçların azaltılması veya verilmemesi, analjezik etki yeterli ise dozun %25 azaltılması, analjezi yeterli değilse psikostimülan denemesi, nonopioid ve adjuvan eklenerek opioid doz azaltılması, opioid rotasyonu, opioid verilme yolunun değiştirilmesi, invazif yöntemlerin tedavi eklenmesi gibi yollar denemelidir.

Yan etkiler opioidlerin doz arttırımını belirgin olarak sınırlarken, uzun vadede de tolerans analjezik etkinliği azaltabilir. Opioid reseptörlerinin ve opioid etkiyi yönlendiren diğer nörotransmitter sistemlerin genetik farklılıkları, farklı opioidlerin metabolizmaları ve etkileşimlerdeki genetik etkiler bu ajanlara olan yanıtın farklılıkların açıklanabilir (11).

Opiofobi; opioidleri riskleri abartarak, yan etkileri, tolerans, addiksiyon ve yasal zorluklar korkusu ile yetersiz verme eğilimidir.

Opiofobi hekimlerde olduğu gibi hastalarda da görülmektedir. Hasta opiofobisi "bana morfin veriliyorsa, ben yakında öleceğim demek", "ağrı daha kötüleşirse yapacak bir şey kalmadı", "bağımlı olacağım", "morfin işe yaramadı" gibi endişelere neden olur. Bu nedenle hastaya tedavi hakkında yeterli bilgi verilmeli, tedavi sınırları, ortaya çıkması olası yan etkiler anlatılmalıdır.

Günümüzde uzun süreli opioid kullanımı ile ilgili en önemli endişe bağımlılık, tolerans, addiksiyon (kötüye kullanım) ve psödoaddiksiyondur. Sıklıkla bu kavramlar karıştırılır ve bu nedenle iyi tanımlanıp ayırt edilmesi gerekir.

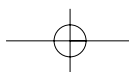
Tolerans; tekrarlanan uygulamalarda aynı analjezik yanıtı elde etmek için doz artışına gereksinim duyulmasıdır. Hangi yol kullanılırsa kullanılsın kronik opioid kullanımında belli bir toleransın geliştiği kabul edilir. Bu durum kendisini ilacın etki süresinde kısalma, etki gücünde azalma ile gösterir. Analjezik yanıt alabilmek için opioid dozu arttırıldığı zaman, solunum depresan etkilerine karşı da tolerans gelişir. Bu nedenle solunum depresyonu görülmez. Hastaların, "daha sonra ağrı artınca kullanacak analjezik kalmayacak" endişesine karşılık, "opioid doz aralığının çok geniş olduğu, ağrı artarsa yeterli opioid dozlarına çıkılabileceği" hakkında hastaya ve yakınlarına bilgi verilmelidir.

Tolerans gelişiminde reseptörün işgal edilme süresi ile işgal edilen reseptörün sayısı önemlidir. Analjezi elde etmek için gerekenden fazla opioid verilmesi, uygulanan opioidin etkinliğinin hızlı bir şekilde kaybolmasında önemli bir etkidir. Opioidin parenteral uygulanması ile oluşan yüksek kan konsantrasyonları oluşturdukları fazla miktardaki reseptör işgali ile tolerans gelişimini hızlandırır. Daha düzenli bir kan düzeyi elde etmeye olanak veren oral veya transdermal uygulamalar ise yinelenen aralıklı opioid uygulamasına oranla daha yavaş tolerans gelişmesine ve analjezik etkinliğin daha uzun süre korunmasına olanak verir. Bir opioide karşı tolerans gelişmesi aynı zamanda fiziksel bağımlılık veya psikolojik bağımlılık gelişmesi anlamına gelmez. Fiziksel veya psikolojik bağımlılık gelişmeden de tolerans gelişebilir. Ayrıca, aynı dozda aynı hastaya verilen opioidin zaman içinde etkisindeki azalma her zaman tolerans anlamına gelmez. Opioid kullanmakta olan hastada tolerans geliştiğini söyleyebilmek için diğer tüm şartların gelişmediğinden emin olmak lazımdır.

Pseudotolerans, yeni ağrılı bir durumun ortaya çıkması, ağrının kontrol altına alınması sonucunda fiziksel aktivitenin artması, doğru doz ayarlamasının yapılamamış olması, ilaç değişikliği, ilaç etkileşimi, bağımlılık bulgularının ortaya çıkması gibi diğer nedenlere bağlı olarak artan ağrıyı kesmek için opioid dozunu artırma gerekliliğini tanımlamak için kullanılır (6).

Bağımlılık; 2001 yılında American Academy of Pain Medicine, The American Pain Society ve American Society of Addiction Medicine'in ortak komitesi opioid kullanmakta olan ağrı hastalarında bağımlılık tanımı konusunda anahar tanımlama üzerinde anlaşmaya vardılar. Tanımlama şöyleydi "bağımlılık genetik, psikolojik ve çevresel faktörlerin etkisi ile gelişen veya ortaya çıkan bir primer kronik nörobiyolojik hastalıktır. Şu davranışlardan bir veya birden fazlası ile karakterizedir: ilaç kullanımında kontrolün bozulması, kompulsif kullanım, zarar görmeye rağmen kullanıma devam etmek ve şiddetli istek hali" (12).

Fiziksel bağımlılıkta, hastalarda morfinin kesilmesinden sonra santral noradrenerjik ve sempatik sistemde hiperaktivite nedeni ile yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Bu bulgular burun akıntısı, esneme, titreme, hiperventilasyon, hi-



pertermi, midriyazis, kas ağrıları, kusma, diyare şeklinde kendini gösterir, 72 saat içinde en yüksek düzeye ulaşır, sonra bir hafta içinde geriler. Bu süre içinde bağımlı olunan ilaç verildiğinde de belirtiler geçer. Fiziksel bağımlılık ta toleransa paralel olarak gelişir. Genelde 3-4 haftalık opioid kullanımından sonra böyle bir fiziksel bağımlılığın olması beklenir, bu normal bir yanıttır. Opioid uygulaması düzenli ve programına uygun ise yüksek dozlarda bile kronik ağrılarda yoksunluk belirtileri gözlenmez. Aslında tolerans ve fiziksel bağımlılık bu hastalarda geriye dönebilen bir süreçtir. İlaçların uygulama aralıklarını değiştirmeden yavaş yavaş doz azaltılarak geri çekilmesi (her hafta %20 azaltma) belli bir süre sonra reseptörlerde aşırı duyarlılığı düzeltmekte ve klinik bulgu vermeden bağımlılığı ortadan kaldırmaktadır.

Genelde klinik uygulamada addiksiyon ve fiziksel bağımlılık tanımlamaları karıştırılır. Fiziksel bağımlılık fizyolojik bir tablo olup tedavi edilebilir. Psikolojik bağımlılık ise ilacın psişik ve mental etkileri için kullanılan, kötüye kullanımı ile karakterize bir davranış biçimidir. İlacı bulmak ve kullanmak için karşı konulmaz bir istek duyulur. Psikolojik bağımlılık genelde tolerans ile birlikte gelişir ancak farklı olaylardır. Psikolojik bağımlılığın kronik ağrılı kişilerde çok nadir olarak geliştiği belirlenmiştir. Psikolojik bağımlılığı olan kişiler yan etkiler ortaya çıktıktan sonra dahi kontrol dışı olarak kendi kendilerine ilaç kullanırlar. Bağımlılık oluşması için genetik yatkınlık, ilacın kronik kullanımı ve hoş olmayan psikososyal faktörlere ihtiyaç vardır (11). Özellikle hastaya ait risk faktörlerinin gözden geçirilerek hasta seçiminin yapılması bu insidansı azaltacaktır.

Opioid tedavisi almakta olan kronik ağrılı hasta akut ağrı yakınması ile gelirse, bağımlılık bulguları açısından değerlendirilmesi gerekir (Tablo 1). Ancak her şeye rağmen bu problem akut ağrıyı insani bir şekilde tedavi etmek açısından bizim etik sorumluluğumuzda bir değişikliğe neden olmaz.

Tablo 1: Kronik ağrı hastasını bağımlı hastadan ayırma kriterleri

Kronik ağrı hastası	Bağımlı hasta
İlaç kullanımını kontrol eder	İlaç kullanımını kontrol edemez
İlaç ile yaşam kalitesi düzelir	İlaç ile yaşam kalitesi bozulur
Yan etki ortaya çıkarsa ilacı azaltmak ister	Yan etkilere rağmen ilaca devam etmek veya dozu artırmak ister
Bağımlılık potansiyeline karşı endişelidir	Potansiyel bağımlılığı inkar eder veya bu konuda duyarsızdır
Tedavi planına uyar	Devamlı tedavi planının dışına çıkar
Sıklıkla ilacı artar	Sıklıkla ilaçları zamanından önce biter ve her defasında bir bahanesi vardır

Psödoaddiksiyon ise hastanın ağrı tedavisinin yetersiz olması nedeni ile, doğru veya yanlış, ilave analjezik istemesinin yanlış değerlendirilmesidir. Bu tip hastalar da psikolojik bağımlılığı olan hastalar gibi kimi zaman illegal yollardan da ilaç temini yoluna gidebilirler. Bu hastaların ağrıları kesilince bu davranışları da biter.

Analjezi amacı ile opioid kullanan hastaların % 0.1'den daha azında addiksiyon gelişmektedir. Buna rağmen tolerans gelişimi ve bağımlılık gelişmesi riski düşüncesi bu ilaçların rasyonel kullanımını engellemektedir. Opioid tercihinde önemli olan yan etkilerden çok hastanın bu tedaviden başka seçeneğinin olup olmadığı ve bundan fayda görüp görmeyeceği olmalıdır.

TEDAVİNİN OPTİMİZASYONU

İlaç uygulamasından 24 saat ve 3 gün sonra durum değerlendirmesi yapılmalıdır. Sonra haftalık görüşmeler yeterlidir. Analjezi yeterli değilse başlangıçta hafif somnolans olsa bile dozlar %50 oranında artırılır. Amaç özellikle gece ağrısının tümünün veya tamamına yakınının (%90) oranında kaldırılmasıdır. Analjezik dozu olguya göre ayarlanmalıdır. Ağrı hafif opioidler için bir veya iki kez %100 arttırma ile veya güçlü opioidler için bir kez %50 arttırmakla önlenememişse, ağrını opioidlere yanıt vermeyeceği düşünülmalıdır (13).

İNTRAVENÖZ OPIOİD TESTİ

Kullanılması planlanan opioidin beklenen yararı sağlayıp sağlayamayacağı konusunda tahmin yürütmeye yardımcı olur. Hastanın opioid yanıtının saptanması bunu takip eden dönemde uygulanacak uzun süreli opioid tedavisinin etkinliğini saptamak açısından genellikle önerilmektedir. Bu konudaki yeni yaklaşım remifentanil testidir. Remifentanilin artan dozlarda etkin doza kadar titre edilerek arttırılması şeklinde yapılmaktadır. İnfüzyonun kesilmesinde kısa süre sonra ilacın etkisi tamamen geçmektedir. Bu nedenle bu test en fazla bir saatlik bir süreyi kapsamaktadır (14).

Sonuç olarak, kronik opioid kullanım endikasyonu olan hastalarda ağrının mı yoksa bağımlılığın mı primer problem olduğuna karar vermek gerekir. Daha sonra da hekimin terapötik amaçlı opioid kullanan hastalarda bağımlılık tanımını iyi bilmesi gerekmektedir. Kronik ağrıda analjezik kullanımının temel kuralları; ilaç ağrıda belirgin bir azalmaya neden olmalı (en az %30) ve ilaç ya hiç yada tolere edilebilir ölçüde yan etkilere neden olmalı (hastanın tanımlamasına göre, doktorun değil) sonuç olarak hasta günlük aktivitelerini yerine getirebilir hale gelmelidir. Yani amaç hastanın ağrısını kesmek, günlük yaşantısında ağrının neden olduğu rahatsızlık, depresyon, uykusuzluk, fonksiyon kaybı hatta günlük yaşam aktivitelerindeki ve psikolojisindeki kısıtlılığın giderilerek normal bir hayat sürmesini sağlamaktır. Opioidlere bağlı olası yan etkiler ortaya çıksa bile bu belirtilen durumlara engel oluşturmuyorsa ilaç kullanımına devam edilmelidir. İlacın yeterli düzeyde verildiğine karar vermek için belli

guideline'lar takip edilmelidir. Bunun sonucunda ilaç etkisiz kabul edilip kesilme kararı verilmeden önce yeterli dozda verilmiş olduğundan emin olunmalıdır.

McQuay "opioidler bizim en güçlü analjeziklerimiz olmasına karşılık politikalar, ön yargılar ve sürekli göz ardı edilmesi yüzünden optimum kullanımı hala engellenmektedir. Ağrısı olan bir hastaya opioid verildiği zaman ortaya çıkan tablo ile ağrısı olmayan bir kişinin opioid alması ile ortaya çıkan tablo tamamen farklıdır. Opioidlerin medikal kullanımı bağımlılığa neden olmamakta ve bunun kullanımındaki kısıtlamalar hastaların canını yakmaktadır" demıştır. (5)

Amerikan Ağrı İlaçları Akademisi ile Amerikan Ağrı Cemiyetinin 1997 yılında yaptıkları ortak toplantı sonucunda, yeterince güçlü ve etkili ilaçlar mevcut olmasına karşılık ağrının çoğu kez yeterince tedavi edilmediğini, bu nedenle kronik ağrı sendromlarının doğru ve etkili tedavisinin önceliği olması gerektiğine dikkat çekilmiştir (15,16). Kronik ağrı tedavisinde opioidleri en iyi şekilde kullanmak denilince opioid dozunun hastanın ağrı seviyesinde analjezi sağlayacak kan seviyesinin hemen üzerinde, sabit bir kan düzeyi sağlayacak aynı zamanda da ciddi ve kalıcı yan etki yaratmayacak ve hastada fonksiyonel bir iyileşmeye sebep olacak şekilde titre edilmesi anlaşılmaktadır. Bu şekilde sabit bir kan düzeyinin sağlanması öfori ihtimalini azaltırken, dozlar arasında çekilme semptomlarının görülmesini de engeller. Farmakolojik olarak böyle sabit kan düzeylerini yakalamak kontrollü salınımlı ve uzun etkili opioid analjeziklerle mümkün olmaktadır (12).

KAYNAKLAR:

1. Jamison RN, Anderson KO, Peeters-Asdourain C, Ferrante FM. Survey of opioid use in chronic non-malignant pain patients. *Reg Anesth Pain Med* 1994;19:225-30
2. Dion D, Taillefer MC, Choiniere M. Profile of Opioid Use in Burn Patient One Year or More after Hospital Discharge. *Proceedings of the 11th World Congress on Pain*, edt. Herta Flor, Eija Kalso and Jonathan O Dostrovsky, IASP Press, Seattle, 2006; 495-501
3. Morley-Forster PK, Clark AJ, Speechley M, Moulin DE. Attitudes towards opioid use for chronic pain: a Canadian physician survey. *Pain Res Manag* 2003;8:189-194
4. Grahmann PH, Jackson KC, Lipman AG. Clinician beliefs about opioid use and barriers in chronic nonmalignant pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2004;18:7-28
5. Wells CD. Topical Review, Opioids for Neuropathic Pain. *SIG on Neuropathic Pain newsletter*, March 2006; Issue 9
6. Hastie BA, Riley III JL, Glover T, et al. Opioid Side-Effect Profiles: Associations with Analgesic Response and Physiological Factors. *Proceedings of the 11th World Congress on Pain*, edt. Herta Flor, Eija Kalso and Jonathan O Dostrovsky, IASP Press, Seattle, 2006; 469-479
7. Ross JR, Riley J, Welsh KI. Genetic Variations in the Catechol-O-Methyl-Transferase Gene Is Associated with Response to Morphine in Cancer Patients. *Proceedings of the 11th World Congress on Pain*, edt. Herta Flor, Eija Kalso and Jonathan O Dostrovsky, IASP Press, Seattle, 2006; 461-468
8. Cherny NI. Medikamentöse Therapie von Tumorschmerzen. Teil 1: Eigenschaften von Nichtopioiden und Opioiden. *Schmerz* 1994; 8: 195-209.
9. Özbek H. <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/galenos/04.htm>.
10. İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı Çalışma Grubu. Kanserli hastalarda görülen gastroin testinal semptomlar. Erdine S (eds): *Kanserde Palyatif Bakım*. İstanbul 1993;129-156.
11. Kaslo E. Opioids for Chronic Noncancer Pain, *Proceedings of the 10th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*, edt. JO Dostrovsky, DB Carr and M Koltzenburg. IASP Press, Seattle, 2003; 752-763
12. Roman D Jovey. Managing Acute Pain in the Opioid Dependent Patient. *Proceedings of the 11th World Congress on Pain*, edt. Herta Flor, Eija Kalso and Jonathan O Dostrovsky, IASP Press, Seattle, 2006; 469-479
13. Önal A. edt. *Algoloji*, İstanbul, Nobel Kitap Evi, 2004.
14. Gustorff B. Intravenous opioid testing in patients with chronic non-cancer pain *European Journal of Pain*, 2005;9: 123-125
15. American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society. The use of opioids for the treatment of Chronic Pain. A consensus statement from the American Academy of Pain Medicine and American Pain Society. *Clin J Pain* 1997;13:6-8
16. Chao J. Retrospective Analysis of Kadian® (Morphine Sulfate Sustained-Release Capsules) in Patients with Chronic, Nonmalignant Pain. *Pain Medicine*, 2005; 262-265