

만성 비암성 통증에 대한 마약성 진통제의 적용

Opioid Therapy for Chronic Nonmalignant Pain

이윤우

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

Youn-Woo Lee, M.D., Ph.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine and Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 주소: 135-720, 서울시 강남구 언주로 712번지

연세대학교 강남세브란스병원 마취통증의학과

Tel: 02-2019-3523, Fax: 02-3463-0940

E-mail: ywleepain@yuhs.ac

투고일자: 2011년 4월 8일 심사일자: 2011년 5월 2일 게재확정일자: 2011년 5월 11일

Abstract

While acute pain is reasonably considered a symptom of disease or injury, chronic pain is a specific healthcare related problem as a disease in its own right. Even though the use of opioids in the management of chronic cancer pain has been growing, the chronic use of opioid medication for nonmalignant pain is still controversial. Most reports suggest that chronic opioid therapy can be effective for the reduction of chronic pain and for the improvement of function and health related quality of life. On the other hand, opioids are also associated with potentially serious harm including pharmacologic adverse effects and socio-economic problems such as abuse, addiction, and diversion. And there has been little evidence based background regarding long-term effectiveness. Although evidence is limited in the management of chronic nonmalignant pain, there are no adequate guidelines for the

prescription of opioids in Korea. Hopefully, new guidelines should be developed as soon as possible to provide mechanism based and personalized medicine for carefully selected and monitored patients with chronic nonmalignant pain.

Key Words: Chronic nonmalignant pain, Opioids

서론

만성통증은 손상된 조직의 정상 치유기간인 약 3개월을 넘어서 그 이상 지속되는 통증으로 정의되고 있다. 만성통증은 이미 질병이나 조직손상의 경고 신호로서의 증상이 아니라 그 자체가 질환이다. 만성통증은 시발 원인으로부터 멀리 떨어져 있어 처음 조직 손상의 정도와 관계없이 나타날 수 있으며 특히 신경병증통증과 같은 만성통증은 병태생리가 복잡적이고 복잡하므로 다학파적인 치료가 필요할 경우가 많다.¹ 또한 중등도 이상의 만성통증을 호소하는 환자의 상당수는 수면장애, 기운없음, 집중력 감퇴, 우울증 등 동반질환을 가지고 있다.² 이와 같이 만성통증은 육체적, 정신적, 정서적, 그리고 사회적 요소를 복합적으로 내포하고 있는 데, 정신 및 정서적인 요소와 환경적인 요소가 육체적 통증 보다 비중이 더 크게 나타날 수 있다. 만성통증 환자는 해마다 증가하고 있으며 최근 고령사회가 되면서 급증하여 유럽에서 만성통증으로 중등도 이상의 심한 통증을 호소하는 성인은 무려 19%나 된다.³ 만성통증은 통증뿐 아니라 기능 장애를 일으키고 일상 가정생활과 사회생활을 원활하게 만들지 못하므로 삶의 질을 현격히 저하시킨다.^{4,6} 그러나 만성통증은 질병의 심각도에 비추어 최근까지도 그 심각성이 인지되지 못하고 부적절한 통증치료가 이루어지고 있다. 이에 강력한 진통효과를 얻을 수 있는 마약성 진통제를 이용한 약물 치료가 통증관리에 유용한 일면을 가지고 있으나 중독 및 오남용 등 사회복지 차원에서 그 문제점을 해결하여야 할 사안도 많이 있다.⁷

아편은 모르핀을 비롯한 마약성 진통제가 합성되기까지 유일하고 가장 강력한 진통제와 마취제로 사용되어 왔다. 대체로 마약성 진통제는 중등도 이상의 급성통증 및 만성통증 치료에 유용하다고 여겨진다. 한편 마약성 진통제의 유용성 이면에는 심각한 부작용이 도사리고 있으므로 세계보건기구에서는 1986년 만성통증 관리를 위한 약물요법 지침을 제정하였고 세계 각국에서 이를 바탕으로 마약성 진통제를 만성통증 환자에 투여하고 있다.^{8,9} 유럽과 북미의 선진국에서는 만성 통증뿐만 아니라 비만성 통증 치료에서도 그 사용량은 급증하고 있다. 그러나 아직까지도 비만성 만성통증에서의 마약성 진통제의 역할은 불분명하며^{10,11} 선진국 의사들조차도 마약성 진통제에 대한 지식 및 인식도가 미약하다.^{12,13} 한편 전통적으로 일본을 비롯한 아시아권 국가와 기타 개발도상국에서는 통증치료에 대한 의료인 및 환자의 지식과 교육 부족으로 통증을학적 의료 수준이 낮으며, 마약성 진통제에 대한 부정적인 사회전반적 인식과 강력한 정부의 규제로 마약소모량이 미미한 상태이다. 마약성 진통제를 장기간 사용하게 될 지 모르는 만성통증 환자의 통증관리를 담당하고 있는 의사들의 커다란 관심사는 어떤 환자에게 사용을 하며, 어떻게 용량을 설정하고, 언제 중단하느냐 그리고 부작용에 대처하는 법 등에 집중되어있다. 이런 면에서 국내에도 다방면의 전문가들이 모여 마약성 진통제를 안전하고 효과적으로 만성 비만성 통증 환자에 적용하기 위한 지침을 하루 빨리 만들어야 한다고 생각된다. 이 종설은 선진국에서 제정된 지침을^{12,14-16} 살펴보고 몇 가지 주요 관심사에 대한 내용을 검토해보고자 하였다.

본 론

1. 마약성 진통제의 작용 기전

마약성 진통제는 카파, 뮤 및 델타 중 한가지 이상의 아편유사제수용체에 작용하며, 전신적으로 투여되면 강력한 유효성 자극에 대한 진통 효과를 발휘한다. 척수에서는 척수후각 젤라틴물질에 척수상부에서는 변연계, 수도관 주위회색질, 그리고 시상에서 아편유사제수용체가 대량 분포하고 있다.^{17,18}

마약성 진통제가 척수 후각의 수용체에 작용하면 시냅스전 신경막에서 신경전달물질의 시냅스로의 분비를 억제한다.

통증 신호를 전달하는 펩타이드 계열 신경전달물질은 sP (substance P)와 CGRP (calcitonin gene related peptide)가 대표적이며, 아미노산 계열 신경전달물질은 glutamate와 aspartate가 대표적이다. 이들 신경전달물질의 분비가 억제되면 척수상부로의 통증 신호 전달이 차단된다. 척수후각 시냅스후막에 마약성진통제가 작용하면 시냅스후막내 과다분극을 발생시켜 탈분극이 쉽게 이루어지지 않게 함으로써 역시 척수상부로의 통증신호전달을 억제한다.

뇌간에 작용한 모르핀은 척수에서의 통각반사를 억제한다. 뇌간-척수억제 회로는 아드레날린과 세로토닌을 포함하고 하행성 억제회로를 구성하는데 마약성 진통제는 이 회로를 증강시킨다. 뇌간의 수도관주위회백질에 위치한 아편유사제수용체가 작동되면 뇌간-척수억제 회로를 활성화시키는 작용뿐 아니라 유효자극 정보를 대뇌 전두엽 쪽으로 전달시키는 그물거대세포핵을 억제한다. 이는 전뇌에서 행동의 동기유발과 정서적인 면에 영향을 미친다. 또한 뇌간의 구심성 신경전달을 직접 억제하기도 하며 직-간접적인 체계를 통해 통증상태의 반응이 중뇌로의 입력됨을 방해한다.

마약성 진통제는 말초신경계 수용체에도 작용한다. 염증반응은 말초로의 아편유사제수용체 운반 증가, pH 증가, 염증조직 내로의 일차 구심성 섬유 자극 등으로 뮤-수용체의 기능을 증강시킨다. 염증 조직 안의 C-섬유 말단에는 아편유사제수용체가 증가되어있어 마약성 진통제가 작용하면 축삭 반사로 형성되는 sP, CGRP 등의 전달물질 분비를 억제한다. 말초조직에 발생하는 염증반응에 이들 전달물질이 가중되면 말초감작의 주요 기전으로 작용하고 통각과민을 유발한다. 말초감작은 만성통증의 발생기전은 되지만 실제 임상에서 마약성 진통제를 기전에 근거한 만성통증 치료에 적용하기에는 적합하지 않다.

2. 마약성 진통제 대상 환자

마약성 진통제는 중등도 이상(시각통증등급 5 이상)의 급-만성 통증을 호소하는 환자에게 사용할 수 있으며 만성신경병증 통증 보다는 근골격계의 만성침해수용통증이 많이 차지하고 있는 환자에서 진통효과는 더 효과적이다.¹⁴ 이는 WHO에서 제정한 만성통증환자 관리 지침과 유사하며 통증 강도에 따라 약한 마약성 진통제부터 시작하거나 시각통증 등급 7이상의 심한 통증을 호소하는 환자에게는 시작부터 강한 마약성 진통제를 사용할 수도 있다. 이때 보조 진통제와 비마약성 진통제를 복합 처방하면 효과적이고 마약성 진통

제의 용량을 줄여주는 효과를 얻을 수 있다.

3. 대상 환자 선택

중등도 이상의 만성통증 환자에게 마약성 진통제를 투약하기 전에 의사는 철저한 문진과 신체검사 및 도핑테스트를 통해 장기간 마약성 진통제를 투여할 때 발생할 수 있는 남용, 오용, 또는 중독의 위험도를 예측하는 것을 권고한다. 마약성 진통제의 장기간 사용의 부작용 위험도 대비 유용성이 크다는 점을 기록에 남겨야 한다. 또한 의사-환자간의 약정서를 작성함으로써 양측의 통증 조절에 관한 의무조항을 분명히 하는 것이 좋다.^{14, 19}

당연히 마약성 진통제를 투약하여 통증감소와 기능회복으로 삶의 질이 개선되는 것이 부작용 발생을 증가하여야 한다. 장기간 마약성 진통제를 투약하였을 때 유용성 여부나 약물 오남용 또는 약물관련 비정상적 행동을 보일 수 있을 가능성을 예측하기란 상당히 어려운 일이다. 가장 강력한 약물 부작용 예측 요소로는 환자의 과거력과 가족력상 알코올 또는 마약 남용 또는 중독이 있는 경우이다. 또한 만성통증 환자는 동반 질환들이 많으며 그에 따라 정신과적 약물을 병용하는 경우 마약성 진통제 투약 후 비정상 행동을 보이는 예가 증가한다. 또한 기존에 변비, 구역, 폐질환, 및 인지 장애가 있었던 환자에서는 마약성 진통제의 부작용이 발생할 위험도가 더 높으므로 이에 대비해야 한다.²⁰⁻²²

그러나 이들 유용성 대비 위험도 비교는 의료진 입장에서 바라본 문제이며 환자들의 입장에서는 두 가지 문제점 즉 미약한 통증조절과 별개인 정신사회학적 문제점과 약물 오남용 또는 중독 등과는 다른 마약성 진통제 관리상의 관심사에 더 중점을 두게 된다.²³

4. 치료시작과 적정용량 설정

의사-환자는 장기간의 마약성 진통제 약물요법이 적합한지 결정하기 위해 시험적 치료를 시도해 보아야 한다. 진통제의 종류, 초기 용량 및 적정용량 설정은 환자의 건강 상태와 기존의 투약 상태, 치료목표 달성 그리고 예상되는 부작용에 따라 개별적으로 달라진다.^{10, 24}

초기 시도는 수주에서 수개월간 유지할 수 있으나 계속 치료를 유지할 것인가는 시도기간 중 주의 깊게 집중적으로 그 성과를 살펴보고 결정해야 한다. 특히 관찰해야 할 사항은 치료 목표 방향을 향한, 통증 상태의 변화, 정신적 내과적 동반질환의 변화, 변비 등 부작용 유무, 약물관련 이상행동 유무, 중

독증상 또는 약물전환 등이다. 대부분의 경우 심각한 부작용이 없는 한도 내에서 점차 용량을 늘려 적정 복용량을 개별화하는 것이다. 변비, 구역-구토 같은 부작용도 개인간의 차이가 많으며 피할 수 없는 부작용은 보조약제로 예방적으로 치료해야 한다.

마약성 진통제를 처음 사용하는 환자에서는 저용량으로 시작하고 서서히 용량을 증가하여야 부작용 발생을 줄일 수 있다. 특히 고령 환자나 동반질환이 있는 경우 더욱 더 초기 용량과 적정용량에 신중해야 한다.²⁵ 속효성 진통제가 적정 용량 설정하는 데 시간을 덜 수 있고 부주의하게 발생할 수 있는 과용량 투여를 예방할 수 있어 안전하다. 최종적으로는 하루 소모량으로 환산하여 서방정을 투여하고 돌발성 통증을 예방하기 위한 속효성 진통제를 준비해 주는 것이 좋다. 만성 비암성 통증 환자에서 서방정이 속효성보다 더 효과적이고 안전하다는 확증은 불충분하지만 보다 진통효과를 균일하게 유지하여 통증의 횟수를 감소시키는 효과를 얻을 수 있다.²⁶ 서방정은 일정 시간에 복용하고 속효성 진통제는 돌발성 통증을 치료하기 위해 필요 시 즉각 복용할 수 있도록 교육시킨다.

관리대상 환자는 정기적으로 특히 환경이 변화되었을 때는 반드시 재평가 되어야 한다. 통증 강도, 신체기능 수준, 치료 목표에 합당한지, 부작용 유무를 재평가하고, 처방 치료약에 집착하고 있지 않은지 등을 기록에 남겨야 한다. 마약성 진통제 관련 이상행동을 보일 위험도가 높거나 관찰되는 경우 주기적인 도핑검사를 실시하거나 약물집착을 확인할만한 정보를 조사해야 한다.¹¹ 마약관련 이상 행동을 보일 위험도가 낮은 환자라도 주기적인 검사를 고려하고 있어야 한다.²⁶ 미국 통증학회에서 사용하고 있는 Pain assessment and Documentation Tool (PADT)은 일종의 경과 일지이며, Current Opioid Misuse Measure (COMM)은 환자가 직접 17개 항목의 내용을 10분 이내에 표시하도록 만들어져 편리하고 유용한 기록지이다.¹⁴ 소변을 이용한 도핑검사는 약물 남용이나 전용의 위험요소가 있는 환자에 유용하다. 환자가 소변검사를 예상하고 있어 행동의 변화를 보일 수 있다면 무작위로 시행하는 것도 무방하다. 그러나 소변검사의 결과를 판독하는 것은 약물의 대사과정, 약물동력학과 실험실의 제한점을 잘 알고 있어야 하므로 어렵고 환자 개개인의 환경을 고려해야 하므로 더욱 어렵다.²⁷

약물남용이나 정신과적인 과거력이 있는 환자는 보다 자주 엄격한 방법으로 평가할 수 있어야만 마약성 진통제를 투여

할 수 있으며 정신과 또는 중독 관리 전문가에 의뢰하는 것을 강력히 추천한다.

5. 용량 증가, 약물회전, 치료 종료

용량이 자주 또는 급격히 증가되는 경우에는 통증 호전이 있더라도 약물 사용상의 이상 또는 유용을 의심해 보고 더 자주 재평가해야 한다. 이론적으로 천장효과가 없기 때문에 통증에 비례하여 증량하기는 하나 부작용으로 용량제한을 받을 수 있거나 용량 대비 이점이 비례적으로 증가하지 않을 수도 있다. 미국에서는 일일 경구용 모르핀 200 mg 이상을 고 용량으로 정의하고 있으나 국내에서는 경구용 모르핀 60 mg (옥시콘틴 40 mg, 펜타닐 팻취 25 mcg/hr)을 보험급여용량으로 규정하고 있다. 고 용량의 마약성 진통제는 아편양제제 유도 통각과민,²⁸ 신경내분비학적 기능이상,²⁹ 면역억제³⁰ 등의 부작용을 야기시킬 수 있다.

마약성 진통제 치료로 통증이 감소하거나, 신체기능 및 삶의 질이 개선된 경우, 또는 심한 부작용이 나타나는 경우에는 점차 용량을 줄이거나 중단할 필요가 있다.

부작용이 심하거나 증량에도 이점이 없다면 한가지 마약성 진통제에서 다른 마약성 진통제로 동등효과용량 표를 이용하여 바꾸는 방법도 있다.³¹ 이는 약물간 완전한 교차내성이 이루어지지 않기 때문이라는 이론적 근거에 따른다.³²

마약성 진통제를 중단해야 하는 또 다른 경우는 약물관련 이상행동이 나타날 때 또는 치료목표에 어긋날 때이다. 마약성 진통제 해독은 재활치료가 가능하도록 구비된 외래 통원치료 및 입원치료 모두 가능하다. 만일 중독에 의한 이상행동반응이라고 판단되면 비 마약성 진통제 관리와 정부기관과 연결된 마약중독관리 체제에 참여하여야 한다. 마약 금단증상은 불유쾌하지만 치명적이지는 않다. 일주일에 10%씩 서서히 감량하는 방법과 며칠마다 25-50%를 감량하는 방법이 있다. 어느 방법이 더 좋다는 증거는 없으나 서서히 감량하는 방법이 금단증상을 적게 만든다.^{27, 32} 인지행동요법이 신체기능 개선 효과와 금단 증상 완화에 효과적인 방법이다. 생체되먹이기 또는 정신이완요법 등도 상당히 도움을 준다.²⁶

6. 마약성진통제의 부작용

주치의는 흔히 나타날 수 있는 약물 부작용을 예견하고 진단하고 치료할 수 있어야 한다. 견딜 수 없는 부작용으로 진통제 복용을 중단하는 일이 없도록 하고, 통증 조절을 위해 고 용량을 사용할 수 있도록 도와주어야 한다.¹¹

변비가 마약성 진통제의 가장 흔한 부작용이다. 마약성 진통제를 계속 사용하여도 한번 발생한 변비는 저절로 해결되지 않는다. 특히 고령환자는 부가 요인이 많으므로 기본적으로 변비 완화제를 처음부터 첨가하는 것을 추천한다. 수분과 섬유질을 많이 섭취시키고, 완화제를 사용한다. 완화제는 자극성 완화제(caster oil, sennoids, bisacodyl, dulcolax)와 침투압성 완화제(lactulose, magnesium sulfate)가 있다. 구역 구도는 비교적 흔한 부작용이지만 수일에서 수주간 마약성 진통제를 지속적으로 투여하면 내성으로 사라질 수 있다. 심한 경우에는 진통제 용량을 줄이거나 다른 약으로 교체하고, 항구토제를 사용한다.

진정/졸림도 역시 마약성 진통제 복용 초기에 생기지만 시간에 따라 점차 줄어든다. 마약성 진통제를 시작하거나 용량을 증량하였을 때에는 운전이나 세밀한 작업에 주의를 경각시켜야 한다. 증세가 심한 경우 진통제를 교체하거나 용량을 줄여야 하며, 각성제를 투약하는 것은 추천되지 않는다.

서방형 마약성 진통제를 장기간 사용하는 만성통증 환자에서 생식샘저하증 또는 디히드로에피안드로스테론황산염 저하 등 내분비호르몬 저하증과 관계된다.^{29, 33, 34} 기타 가려움증, 간대성근경련, 입마름 등의 부작용이 있으며 효과적인 치료는 별의별 방법으로 다양하다. 호흡부전은 초기 용량이 과다할 때, 너무 빨리 증량할 때, 호흡을 억제할 수 있는 기타 약제(예; benzodiazepine)와 병용할 때 흔하지 않게 나타날 수 있으므로 주의를 요한다. 수면무호흡증이나 기타 폐기능 억제 질환자는 호흡부전의 위험도가 높으므로 초기 용량 설정에 신중해야 한다.

결론

최근 20여년간 만성 비암성 통증환자 치료를 위한 마약성 진통제의 사용은 꾸준히 증가하고 있다. 선진국에서도 근거와 확증이 부족하므로 각국마다 지침이 만들어지고 있고 수년마다 개정되고 있다.^{14, 15, 26, 35, 36} 이들의 기본 지침 중 가장 중요한 4가지를 요약하면 다음과 같다. 첫째, 통증, 병력, 정신적 및 약물 사용 경력 등 세밀하고 적절한 평가가 이루어져야 한다. 둘째, 정신과를 포함한 다학파적인 환자관리가 필요하다. 또한 통증전문에게 항시 자문을 구할 수 있어야 한다. 셋째, 환자 개개인에 적합한 정량적인 치료 목표를 의사-환자간의 협상으로 결정해야 한다. 넷째, 진통(analgesia),

신체기능 활동(activity), 집착(adherence), 및 부작용(adverse effects)의 네 가지 A를 항상 감시해야 한다.

국내에서는 아직 비암성 만성통증 환자를 위한 안전하고 효과적인 마약성 진통제 사용을 위한 지침이 만들어지지 못하고 있으며 다학파적인 전문가패널이 구성되어 있지도 않다. 하루빨리 국내 통증관련 의료 현황이 파악되고 다방면에서의 연구가 이루어져 국내 의료와 사회 여건에 맞는 지침서가 제정되기를 기원한다.

References

1. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain In Ballantyne JC, Fishman SM, Rathmell JP, eds. Bonica's Management of Pain. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:13-23.
2. Meyer-Rosberg K, Kvarnstrom A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A. Peripheral neuropathic pain—a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001;5:379-89.
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
4. Becker N, Bondegaard Thomsen A, Olsen AK, Sjogren P, Bech P, Eriksen J. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain* 1997;73:393-400.
5. Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician* 2009;12:E35-70.
6. McCracken LM, Evon D, Karapas ET. Satisfaction with treatment for chronic pain in a specialty service: preliminary prospective results. *Eur J Pain* 2002;6:387-93.
7. Siddall PJ, Cousins MJ. Persistent pain as a disease entity: implications for clinical management. *Anesth Analg* 2004;99:510-20.
8. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, Porzio G, Marchetti P, Varrassi G. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-16.
9. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-3.
10. Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence. *Clin J Pain* 2008;24:469-78.
11. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589-94.
12. Wolfert MZ, Gilson AM, Dahl JL, Cleary JF. Opioid analgesics for pain control: wisconsin physicians' knowledge, beliefs, attitudes, and prescribing practices. *Pain Med* 2010;11:425-34.
13. Seehusen DA. Opioid therapy for chronic noncancer pain. *Am Fam Physician* 2010;82:40.
14. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, Mauskop A, O'Connor PG, Passik SD, Pasternak GW, Portenoy RK, Rich BA, Roberts RG, Todd KH, Miaskowski C. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10:113-30.
15. Stein C, Reinecke H, Sorgatz H. Opioid use in chronic noncancer pain: guidelines revisited. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:598-601.
16. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, Schoelles KM. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006605.
17. Yaksh TL. Pharmacology of the pain processing system. In Waldman SD, ed. *Interventional pain management*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2001:21-34.
18. Marvizon JC, Ma YY, Charles AC, Walwyn W, Evans CJ. Pharmacology of the opioid system. In Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson AH, eds. *Pharmacology of Pain*. Seattle: IASP Press; 2010:87-110.

19. Katz MH. Long-term opioid treatment of nonmalignant pain: a believer loses his faith. *Arch Intern Med* 2010; 170:1422-4.
20. Edlund MJ, Steffick D, Hudson T, Harris KM, Sullivan M. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2007;129:355-62.
21. Fleming MF, Balousek SL, Klessig CL, Mundt MP, Brown DD. Substance use disorders in a primary care sample receiving daily opioid therapy. *J Pain* 2007;8: 573-82.
22. Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, Malone RM, Perhac JS, Potisek NM, Shilliday BB, DeWalt DA, Pignone MP. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 2006;6:46.
23. Sullivan MD, Von Korff M, Banta-Green C, Merrill JO, Saunders K. Problems and concerns of patients receiving chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pain* 2010;149:345-53.
24. Naliboff BD, Wu SM, Schieffer B, Bolus R, Pham Q, Baria A, Aragaki D, Van Vort W, Davis F, Shekelle P. A randomized trial of 2 prescription strategies for opioid treatment of chronic nonmalignant pain. *J Pain* 2011; 12:288-96.
25. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8: 287-313.
26. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C, Passik SD, Portenoy RK. Opioids for chronic noncancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain* 2009;10:131-46.
27. Joranson DE, Carrow GM, Ryan KM, Schaefer L, Gilson AM, Good P, Eadie J, Peine S, Dahl JL. Pain management and prescription monitoring. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:231-8.
28. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104:570-87.
29. Lee C, Ludwig S, Duerksen DR. Low-Serum Cortisol Associated With Opioid Use: case Report and Review of the Literature. *Endocrinologist* 2002;12:5-8.
30. Roy S, Loh HH. Effects of opioids on the immune system. *Neurochem Res* 1996;21:1375-86.
31. Vissers KC, Besse K, Hans G, Devulder J, Morlion B. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence? *Pain Pract* 2010;10:85-93.
32. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006;32: 304-15.
33. Arnold RM, Han PK, Seltzer D. Opioid contracts in chronic nonmalignant pain management: objectives and uncertainties. *Am J Med* 2006;119:292-6.
34. Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain* 2008;9:28-36.
35. Tedeschi M. Chronic nonmalignant pain - the rational use of opioid medication. *Aust Fam Physician* 2006; 35:509-12.
36. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, Vaughan DJ, Gondhia A, Allan LG. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study to assess the effects of long-term opioid drug consumption and subsequent abstinence in chronic noncancer pain patients receiving controlled-release morphine. *Pain Med* 2005;6:113-21.