

아편유사제를 사용한 암환자에서 발생한 통각과민 2례

홍석철*, 권정혜*,^{†,‡}, 한수정[‡]

*강동성심병원 내과, [†]한림대학교 의과대학 내과학교실, [‡]강동성심병원 완화의료병동

Two Cases of Opioid-Induced Hyperalgesia in Cancer Patients Treated with Opioids for Pain Management

Sukchul Hong, M.D.*, Jung Hye Kwon, M.D., Ph.D.*^{†,‡} and Su Jung Han, R.N.[‡]

*Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul, [†]Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, [‡]Palliative Care Clinic, Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

Opioids are important drugs for the management of severe cancer pain without a ceiling effect. However, opioid administration leads to dose-limiting complications including drowsiness, hallucinations, delirium, respiratory depression, cognitive impairment, seizure, myoclonus, and hyperalgesia. Opioid-induced hyperalgesia (OIH) is a paradoxical phenomenon as opioid exposure increases pain sensitivity. Reducing or stopping opioids, opioid rotation, or co-administration of N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists have been suggested for the management of OIH. In this study, we report two clinical cases of successful management of OIH in cancer pain patients that were treated with opioids.

Key Words: Neoplasms, Pain, Opioid analgesics, Hyperalgesia

Received November 8, 2018

Revised March 22, 2019

Accepted May 15, 2019

Correspondence to

Jung Hye Kwon

Department of Internal Medicine,
Kangdong Sacred Heart Hospital,
Hallym University College of Medicine,
150 Sungan-ro, Gangdong-gu, Seoul
05355, Korea

Tel: +82-2-2225-2788

Fax: +82-2-477-6925

E-mail: kwonjhye.onco@gmail.com

서론

통증은 암환자의 증상 중 가장 흔한 증상으로 진단 당시 약 3분의 1의 암환자에서 통증을 호소하며, 암의 치료 및 진행에 따라 증가하여 말기에 이르면 대부분의 환자가 통증을 호소하게 된다(1,2). 암환자는 암 자체에 의한 통증, 암의 합병증으로 인한 통증, 암의 치료 부작용으로 인한 통증으로 분류할 수 있는 암성통증과 암 이외의 다른 요인에 의한 통증 등 다양한 통증을 경험하게 된다(3). 아편유사제는 중등도 이상의 암성 통증 및 비암성 통증의 조절을 위해 사용되는 약제이다. 아편유사제는 천정 효과가 없어 심한 통증에서 용량제한 없이 사용할 수 있는 약제이나 아편유사제 부작용이 통증조절에 제한을 주게 되므로 이에 대한 세심한 주의와 관찰이 필요하다. 아편유사제의 흔한 부작용으로는 진정, 졸림, 구역, 구토, 변비, 신체의존, 내성, 호흡감소 등이 있

으며, 드문 부작용으로는 위배출지연, 통각과민(hyperalgesia), 면역기능저하, 호르몬 이상, 근육경축, 근간대 경련, 섬망 등이 보고되고 있다(4). 이 중 아편유사제에 의한 통각과민(opioid induced hyperalgesia, 이하 OIH)은 아편유사제에서 기대하는 통증조절이라는 일반적인 효과와 다르게 통증을 일으키지 않는 자극에도 극심한 통증을 호소하며, 통증 호소의 범위가 그 원인보다 광범위하며, 아편유사제를 감량하거나 중단할 때 호전되는 역설적인 임상상황을 일컫는 용어이다(5). OIH의 기전은 말초신경과 중추신경의 신경가소성 변화(neuroplastic change)로 인한 통각수용기 전달로의 과민에 의한 것으로 생각되고 있다(6). 연령이 증가함에 따라 초회 통과효과(1st pass metabolism) 및 생체이용률, 약물 대사 및 배설에 변화가 오고, 체지방이 증가하고 체수분과 신체질량(lean body mass)이 감소하는 등 신체구성성분이 변화함에 따라 약물의 효과에 변화가 오게 된다(7). 결과적으로

지질친화적인 약물은 체재분포가 많아지고 배출도 지연되며, 간 기능 저하에 따른 약제의 대사 저하, 신장기능저하에 따른 약제 배설의 저하로 연결된다. 노인환자에서는 이러한 약물동태학적인 변화에 따라 젊은 환자보다 낮은 용량의 아편유사제를 조심스럽게 사용하는 것이 추천되기도 한다(8,9). 본 저자들은 노인환자에서 중등도 통증 조절을 위해 사용한 아편유사제에 의해 발생한 OIH 2례를 보고하고자 한다.

증례 1

내원 전날 낙상에 의한 좌측 대퇴골 골절을 주소로 응급실 통해 입원한 89세 환자이다. 4년 전 우측대퇴골골절로 입원하여 수술 후 허혈성 심질환, 심부전 등으로 관상동맥스텐트 시술 후 순환기내과에서 약물치료 중이던 환자이다. 입원 3일째 발생한 흑색변 소견으로 시행한 위내시경과 전산화 단층촬영에서 위암 4기 진단되었다. 내원 4일째 tramadol 주사제(50 mg i.v. 하루 1~2회 투여)로 골절부위 통증 조절되지 않아 입원 4일째 노스판페치 5 mg (buprenorphine 5 microgram/hour) 시작하였고, 보호자가 골절 수술 등의 적극적인 치료 거절하여 완화병동 의뢰되었다. 의뢰 당시 환자의 에드몬튼증상척도(Edmonton Symptom Assessment System, 이하 ESAS) 점수는 통증 8점(0~10점), 피곤함 6점(0~10점), 불안함 6점(0~10점), 졸림 5점(0~10점), 수면 장애 8점(0~10점), 입맛 8점(0~10점), 심신이 매우 건강하고 편안함 2점(0~10점)이었다. 노스판 패치 부착 2일째(입원 5일차)에 통증 조절되지 않아 경구 트라마돌(tramadol) 50 mg 12시간마다 투약하였으나 통증이 조절되지 않아 노스판 부착 3일째(입원 6일차)에는 pethidine 25 mg이 2회 주사 투약되었다. 입원 7일차 완화병동으로 전과되었을 때의 통증조절 약제는 노스판 패치 5 mg (buprenorphine 20 microgram/hr), 트라마돌 150 mg/일, 아세클로페낙 200 mg/일이었으나 ESAS 측정이 어려울 정도의 통증을 호소하고 있었다. 숫자통증등급통증의 부위는 왼쪽 골반 부위였고, 쑤시는 듯한 양상의 뼈 통증으로 약간의 움직임에도 통증은 악화되었다. 환자는 통증으로 인하여 식사 및 수면이 어려울 정도로 일상생활에 심한 지장을 호소하고 있었다. 전과 당시 발열이 발생하고 통증 조절이 잘 되지 않아 노스판 패치를 제거하고 주사 아편유사제로 진통제를 변경하고 동반 투약하던 트라마돌도 중단하였다. 발열의 원인 명확하지 않아 piperacilline/tazobactam 항생제 시작하였다. 환자의 통증 잘 조절되지 않고 특이 부작용 관찰되지 않아 100% 용량으로 환산한 주사용 모르핀 시간당 0.5 mg을 투약하였다. 투약 12시간 이후 통증은 1점(0~10점)으로 조절되었고, 누워있는 상태에서 체위변경 시 약간의 통증을 호소하였다. 환자의 발열의 원인은 요로 감

염이었고 당시 혈액검사에서는 빈혈(헤모글로빈 10.1 g/dL) 이외에 콩팥기능, 간기능의 이상소견은 없었다. 모르핀 시작 24시간 후(입원 8일차) 환자는 숫자통증등급 9점의 전신의 통증을 호소하였으며, 팔다리의 피부를 살짝 스치기만 심한 통증을 호소하면서 진찰을 거부하였다. 지남력 상실과 함께 환각이 동반된 섬망도 관찰되었다. 당시 환자의 혈액 검사에는 특이 소견 관찰되지 않았고, 체온은 정상이었다. 이에 아편유사제 유발 OIH과 동반된 섬망을 의심하여 모르핀 주사제의 투약을 중단하고, 울트라셋(트라마돌인산염 37.5 mg, 아세트아미노펜 325 mg) 하루 3회 투약으로 변경하였다. 주사 모르핀 중단 하루 뒤(입원 9일차) 전신의 통증과 피부를 스치기만 해도 호소하던 증상은 호전되었으나 숫자통증등급 7점의 왼쪽 다리 통증을 지속적으로 호소하였다. 입원 10일차에 울트라셋을 타진® 5 mg (Oxycodone HCl 5 mg/Naloxone HCl 2.5 mg) 12시간 간격으로 변경하였다. 입원 11일차 통증은 숫자통증등급 5점으로 감소하였고, 부작용은 없었으나 통증으로 인하여 일상생활은 불가능하였다. 타진® 5 mg 2회 투약 이후 증량하여 타진® 10 mg (Oxycodone HCl 10 mg/Naloxone HCl 5 mg) 12시간 간격을 유지하였다. 증량 48시간 후(입원 14일차) 섬망과 동반된 숫자통증등급 9점의 전신 통증과 함께 가벼운 접촉에도 심한 통증을 호소하여 OIH의 재발생을 의심하여 타진을 중단하였다. 중단 48시간 후 전신통증 및 가벼운 접촉에 의해 유발되는 통증이 사라졌다. OIH로 의심되는 통증은 조절되었으나 다시 골절 부위의 통증 호소하면서 섬망이 발생하였다. haloperidol로 섬망 조절하던 중 보호자 의하여 요양병원으로 전원 되었다.

증례 2

내원 20일 전 발생한 빈뇨를 주소로 내원한 68세 여자 환자이다. 20년 전 자궁경부암으로 근치자궁절제술 받았던 방광 및 질 절단생검에서 자궁경부암의 재발 확인되었다. 재발된 자궁경부암은 국소재발의 방광 침윤, 국소 및 원위 림프절 전이와 우측신장전이가 있었으며 요로폐색에 의한 좌측 수신증이 관찰되었다. 증상조절을 위한 골반 강 완화 방사선 치료 중 요로감염에 의한 발열 지속되고 전신상태 악화되어 완화돌봄 위하여 의뢰되었다. 의뢰 당시 환자는 요로감염의 조절을 위해 teicoplanin, tapiciline, fluconazole 투약 중이었으며, 펜타닐 패치 50 ug/hr 부착 중이었다. 의뢰 당시 환자의 ESAS 점수는 통증 3점(0~10점), 피곤함 6~7점(0~10점), 우울함 2~3점(0~10점), 불안함 2~3점(0~10점), 졸림 6~7점(0~10점), 수면장애 3점(0~10점), 입맛 6점(0~10점), 심신이 매우 건강하고 편안함 5점(0~10점)이었다. 의뢰 3일뒤 환자 전신상태 지속적으로 악화되어 완화병동으로

전과 되었다. 전과 당시 환자는 숫자통증등급 7점의 하복부 통증과 함께 설망을 호소하고 있었다. 하복부의 숫자통증등급 7점의 둔한 통증은 오른다리로 방사되는 신경병증성 통증이 동반되어 있었다. 전과 당시 요로감염으로 인한 발열 소실되었고, 혈중 간기능 전해질 검사 정상이며 뇌CT에서 특이 소견 관찰되지 않는 등 설망의 원인 명확하지 않아 13일전 25 ug/hr에서 50 ug/hr로 증량한 펜타닐 패치와 암의 진행이 설망의 원인으로 판단되었다. 가능한 원인의 제거를 위해 투약 중인 펜타닐 패치는 동등 용량인 모르핀 주사제 시간당 3 mg으로 변경하고 haloperidol 1 mg 6시간 마다 투약하였다. 하루 뒤 환자의 설망이 호전되고 통증도 조절되었다. 모르핀 투약 하루 뒤 정도의 설망(지남력 저하)이 발생하였으나 진행되지 않던 중 모르핀 투약 4일째에 분명한 통증 부위의 호소가 아닌 약간의 접촉에도 숫자통증등급 7점의 통증을 전신에 호소하였다. OIH 진단 하에 주사 모르핀 투약을 중지한 뒤 12시간 후 통각과민은 해결되었으나 숫자통증등급 6점의 왼쪽 허벅지 통증을 호소하여 트라마돌 200 mg/일, 나프록센 825 mg/일로 변경 후 통증 숫자통증등급 2점으로 조절되어 퇴원하였다.

고찰

중증의 통증의 조절에 사용되는 아편유사제에서 발생하는 OIH는 흔하지 않은 아편유사제의 부작용으로 임상증상에 의해 진단이 되는 증상이다. OIH는 의식저하, 설망, 심각한 진정, 간대성근경련증, 발작 등과 함께 아편유사제에 의한 신경학적 독성으로 분류된다. 아편유사제의 신경학적 독성의 위험인자로 고용량, 장기간의 투약, 최근의 빠른 용량 증량, benzodiazepine 등 정신작용약제(ps psychoactive drug)의 병용, 기저 뇌질환, 탈수, 신기능 저하, 고령 및 이전 아편유사제의 발생 병력 등이 위험인자로 알려져 있다(10,11). OIH는 통각수용체의 민감성 증가에 의해 발생하는 증상으로 정상적인 자극에도 통증을 호소한다는 점에서 아편유사제의 관용(tolerance)과 구분이 된다. OIH의 특징적인 통증에 대해 잘 이해하지 못하는 경우는 아편유사제의 관용에 의한 용량의 부족으로 오인하여 아편유사제를 증량함으로 인해 오히려 증상이 악화되며 고용량의 아편유사제에 노출됨으로 인해 다른 종류의 신경학적 독성이 동반 발생할 가능성도 있어 임상상의 들은 이에 대한 숙지가 필요하다.

첫 증례는 전이성 위암환자에 동반된 양성 대퇴골절에 의한 뼈 통증의 조절 과정에서 발생한 OIH와 설망이 동반된 환자이다. 환자의 통증의 양상이 범위가 광범위하며 정상적인 자극(환자의 피부를 손가락으로 쓸어 내리는 정도의 자극)에도 심한 통증을 호소하였고, 약제를 중단한 이후 전신 통증의 호소가 감소하

고 통증이 골절 부위로 국한되었다는 점에서 OIH의 진단에 합당하다고 할 수 있다. 그러나 비교적 고용량의 아편유사제에 장기간 노출되는 전형적인 OIH가 발생하는 임상상황과는 다르게 경구 모르핀 일일 동등용량(oral morphine equivalent daily dose, 이하 MEDD) 36 mg로 아편유사제의 용량이 비교적 낮았으며 투약 시작 24시간에 발생하였다는 점에서는 고령으로 인해 이전에 투약한 buprenorphine의 배출 지연이 영향을 미쳤을 가능성도 배제할 수는 없다. 두 번째 타진 투약 이후 발생한 OIH의 경우 비교적 저용량의 아편유사제의 증량도 고령에서는 더욱 천천히 증량하는 것이 안전하다는 것을 보여주는 사례라고 할 수 있을 것이다. 두 번째 증례는 발열과 설망으로 인해 펜타닐 패치 25 ug/hr를 동등용량의 주사모르핀으로 변경한 뒤 4일째 발생한 OIH 증례이다. 두 번째 증례의 경우 약 한 달간 아편유사제를 투약하였으며 비교적 고용량의 모르핀(MEDD 216 mg)투약이 원인이라고 할 수 있다. 환자의 통증이 잘 조절되지 않는 상태에서의 설망이 발생하여 동등용량의 아편유사제로 변경하였으나 환자가 고령이고 전신상태가 좋지 않은 경우는 부작용의 악화 또는 새로운 부작용의 발생을 예방하기 위하여 아편유사제 관용을 고려한 용량의 감량을 고려해 볼 것을 시사하고 있다.

아편유사제의 부작용과 연관된 인자로는 약제, 투약 경로, 환자 관련 인자를 생각 해 볼 수 있다. 약제의 종류 및 투약경로에 따른 아편유사제의 신경학적 부작용의 차이는 명확하게 밝혀져 있지 않다. 환자의 노화에 따라 약물대사 및 분포에 변화가 발생하므로 노인환자는 젊은 환자보다 상대적으로 적은 용량으로 통증이 조절되며, 약제의 작용시간도 길어진다(12). 이러한 노화에 수반한 약물역동학의 변화가 고령의 환자에서 증가되는 아편유사제 부작용과 연관될 것으로 보인다.

아편유사제가 유발할 수 있는 신경학적 부작용으로는 의식저하, 인지기능 저하, 환각, 설망, 호흡저하, 근간대경련, 발작, 통각과민 등이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다(13,14). 이중 통각과민은 역설적으로 통증을 조절하기 위하여 투약한 약제에 의해서 오히려 통증을 일으키는 것으로 이는 아편유사제에 노출된 통각수용체의 과민에 의해 발생한다. OIH는 1880년 Rossbach에 의해 처음 기술된 이후 반복적으로 보고된 이후 비교적 새로운 아편유사제의 부작용으로 분류되고 있다(15,16). OIH이 발생하게 되면 아편유사제의 용량을 증량하더라도 통증이 증가하게 되는 특징을 가지고 있다(16). OIH의 유병률은 명확히 밝혀져 있지 않으나 동물모델과 관찰연구, 코호트 연구 등을 통해 한정된 임상 특징이 보고되고 있다.

아편유사제 중 Fentanyl, remifentanyl, morphine, codeine 등 다양한 아편유사제들이 임상 전 단계의 연구에서 OIH를 유발할 수 있는 것으로 나타났다(17-19). OIH가 발생하는 것으로 보고되

는 임상상황으로는 아편유사제 중독 환자에서 methadone 유지 요법 시행 중 발생하는 경우, 지속적인 아편유사제를 사용한 이후 관용이 발생하는 경우, 수술 중 아편유사제를 사용한 환자에서 수술 전, 후 발생하는 경우도 있으나, 수술 중의 아편유사제 사용과 수술 전후 OIH의 발생과는 관계가 없다고 보고되고 있다. 건강한 자원자를 대상으로 아편유사제를 감량하는 과정에서 발생하는 경우가 보고되었으며, remifentanyl을 사용한 뒤 갑작스러운 중단은 기존의 hyperalgesia를 악화시키는 것으로 보고되고 있다. 낮은 용량의 아편유사제 뿐만 아니라 고용량의 아편유사제에서도 OIH가 발생하는 것으로 보고되는 등 OIH가 발생하는 임상상황은 다양하다(19).

OIH의 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지는 않으나 유전적 다양성 등 여러 가지 기전이 제시되고 있다(20). 신경단위의 측면에서는 일차구심성신경섬유(primary afferent neurons)의 감각, 흥분성 신경전달물질로 인한 이차신경원(second order neurons)의 감각, 그리고 통각관련 신경조절물질의 상향조절(upregulation of nociceptive neuromodulator) 등이 제시되고 있다. 분자표적 측면에서는 N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamatergic system, K⁺/Cl⁻-cotransporter, Cl⁻-항상성 등이 관여한다고 보고되고 있다. 또한 미세아교세포(microglia), 별 아교 세포(astrocyte) 활성화에 의해서도 OIH가 발생할 수 있다고 보고되고 있다. 이외에도 여러 가지 cytokine, anti-opioid peptide 등이 OIH에 기여하는 것으로 밝혀졌다(21).

OIH의 치료는 아직까지 정립되어 있지 않으나 아편유사제의 용량을 서서히 감량하면서 통증을 평가하여 적절한 용량을 찾거나, 아편유사제를 변경하거나 N-methyl-D-aspartate 수용체 길항제를 투약하는 방법들이 권고되고 있다(13,16,22,23) 이외에도 이를 대체할 수 있는 부위마취, 신경차단술, 아편유사제 전환, 항우울제, 항경련제, 근육이완제와 같은 다른 기전을 가진 약물 등을 고려해 볼 수 있다. 본 증례보고의 첫 번째 증례는 비교적 낮은 용량(경구용 모르핀으로 하루 용량 <60 mg)의 아편유사제에서 섬망과 OIH가 아편유사제의 변경 이후에도 재발하였으

며, 두 번째 증례의 경우는 비교적 고용량의 아편유사제의 급격한 증량으로 인해 OIH가 발생하였다. 두 증례 모두 트라마돌 투약으로 OIH의 재발 없이 통증이 조절되었다.

트라마돌은 전임상 연구에서 dexketoprofen과 함께 투약하는 경우 microglial activation을 억제함으로 통증 민감성의 증가를 억제해서 OIH의 발생을 억제하는 것으로 보고되었다(24). 또한 동물모델 실험에서 트라마돌과 active metabolite가 antihyperalgesic effect가 있는 것으로 보고 되었다(25). 그러나 트라마돌에 의한 OIH가 발생하는 동물 모델도 보고된 점(21)으로 보아 본 증례들에서 트라마돌 사용 이후 통증 조절 및 OIH가 조절된 원인이 아편유사제의 변경(opioid rotation)에 의한 것인지 트라마돌의 antihyperalgesic effect 때문인지는 명확하지 않아 추가적인 연구가 필요하다. 또한 첫 번째 증례의 경우 골절에 의한 통증으로 환자가 약제 변경에 의한 부작용을 겪는 동안 병변의 안정에 의해 통증이 감소한 것도 배제할 수는 없다. 암성 통증의 악화 시 OIH를 진단함에 앞서 tolerance, 섬망, 정서적 요인 등 다른 원인에 의한 통증 악화 가능성에 대하여 항상 함께 고민 하는 것이 필요하다.

요약

아편유사제는 중증의 암성통증 조절의 중요한 약제이며 천장효과가 없다. 그러나 의식저하, 인지기능 저하, 환각, 섬망, 호흡저하, 근간대경련, 발작, OIH 등의 합병증으로 인해 용량증량에 제한이 있다. 아편유사제 유발 OIH증은 아편유사제에 노출된 환자에서 역설적으로 통증이 증가하는 현상이다. 이 경우 아편유사제의 용량을 줄이거나, 중단하거나 다른 종류의 아편유사제로 변경하거나 NMDA 길항제를 추가하는 것이 조절에 도움이 된다. 아편 주사제에 노출된 이후 발생한 OIH를 조절한 증례를 보고하고자 한다.

중심단어: 암, 통증, 아편유사제, 통각과민

REFERENCES

- Portenoy RK. Cancer pain. Epidemiology and syndromes. Cancer 1989;63(11 Suppl):2298-307.
- Green CR, Hart-Johnson T, Loeffler DR. Cancer-related chronic pain: examining quality of life in diverse cancer survivors. Cancer 2011;117:1994-2003.
- Chwistek M. Recent advances in understanding and managing cancer pain. F1000Res 2017;6:945.
- Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. Pain Physician 2008;11(2 Suppl):S105-20.
- Cohen AF, Burggraaf J, van Gerven JM, Moerland M, Groeneveld GJ. The use of biomarkers in human pharmacology (Phase I) studies. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2015;55:55-74.

6. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011;14:145–61.
7. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab* 2011;12:601–10.
8. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1–49.
9. Chau DL, Walker V, Pai L, Cho LM. Opiates and elderly: use and side effects. *Clin Interv Aging* 2008;3:273–8.
10. Thwaites D, McCann S, Broderick P. Hydromorphone neuroexcitation. *J Palliat Med* 2004;7:545–50.
11. Lim KH, Nguyen NN, Qian Y, William JL, Lui DD, Bruera E, Yennurajalingam S. Frequency, Outcomes, and Associated Factors for Opioid-Induced Neurotoxicity in Patients with Advanced Cancer Receiving Opioids in Inpatient Palliative Care. *J Palliat Med*. In press 2018.
12. Fallon M, Cherny N. Opioid therapy: optimizing analgesic outcomes. In: Cherry NI, Fallon M, Kassa S, Portenoy RK, Currow D, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. 5th ed. Oxford:Oxford University Press;2018. p.525–59.
13. Bekhit MH. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance. *Am J Ther* 2010;17:498–510.
14. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570–87.
15. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11 (2 Suppl):S105–20.
16. Mercadante S, Arcuri E. Hyperalgesia and opioid switching. *Am J Hosp Palliat Care* 2005;22:291–4.
17. Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000;92:465–72.
18. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Thermal hyperalgesia in association with the development of morphine tolerance in rats: roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C. *J Neurosci* 1994;14:2301–12.
19. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011;14:145–61.
20. Roeckel LA, Le Coz GM, Gaveriaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016;338:160–82.
21. Park JH, Lim DH, Kim YH, Ryu KH, Moon DE. Pain managements in pancreatic cancer patient with opioid-induced hyperalgesia : A case report. *Anesth Pain Med* 2012;7:110–3.
22. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:302–5.
23. Romero-Alejo E, Puig MM, Romero A. Antihyperalgesic effects of dexketoprofen and tramadol in a model of postoperative pain in mice – effects on glial cell activation. *J Pharm Pharmacol* 2016;68:1041–50.
24. Yanarates O, Dogrul A, Yildirim V, Sahin A, Sizlan A, Seyrek M, et al. Spinal 5-HT7 receptors play an important role in the antinociceptive and antihyperalgesic effects of tramadol and its metabolite, O-Desmethytramadol, via activation of descending serotonergic pathways. *Anesthesiology* 2010;112:696–710.
25. Abreu M, Aguado D, Benito J, Garcia-Fernandez J, Gomez de Segura IA. Tramadol-induced hyperalgesia and its prevention by ketamine in rats: A randomised experimental study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:735–41.