

Duální opioidní analgezie

Jan Juřica

Farmakologický ústav LF, Masarykova univerzita, Brno

Farmakologický ústav LF, Ústav farmakologie a toxikologie FaF, Masarykova univerzita, Brno

Masarykův onkologický ústav, Brno

Současná opioidní analgetika účinkují jako agonisté nebo parciální agonisté opioidních receptorů μ , λ , δ a ORL1 (MOPr, DOPr, KOPr a NOPr). Při kombinaci agonistů a parciálních agonistů nebo dvou plných agonistů s rozdílnou receptorovou afinitou by teoreticky mělo docházet spíše ke snížení maximálního možného účinku, a tak se jejich kombinace příliš nedoporučují. Vedle multimodální analgezie a nefarmakologických intervencí se v klinické praxi však tyto kombinace přesto osvědčují zejména pro zvýšení analgetické účinnosti, lepší snášenlivost, lepší kontrolu intenzity bolesti během dne a pro oddálení tolerance k analgetickému účinku. Článek přináší přehled současného stavu poznání o duální opioidní analgezii a farmakologické argumenty podporující racionalitu těchto kombinací. Přesto je nutno zdůraznit, že kombinace opioidů není rutinní praxí, ale spíše alternativním postupem při selhání standardní léčby dle doporučených postupů.

Klíčová slova: opioidní receptory, management bolesti, opioidy, duální opioidní analgezie.

Dual opioid analgesia

Current opioid analgesics are agonists or partial agonists of the opioid receptors μ , λ , δ , and ORL1 (MOPr, DOPr, KOPr, and NOPr). The combination of agonists and partial agonists or two full agonists with different receptor affinities should theoretically reduce the potential of maximal analgesic effect. However, in clinical practice, these combinations are particularly effective in increasing analgesic efficacy, better tolerability, better control of pain intensity during the day, and delaying tolerance to the analgesic effect. The article provides an overview of the current state of knowledge about dual opioid analgesia and pharmacological arguments supporting the rationality of these combinations. Nevertheless, it should be emphasized that the combination of opioids is not recommended practice but rather an alternative approach in the case of failure of the standard treatment accordingly to the current clinical guidelines

Key words: opioid receptors, pain management, opioids, dual opioid analgesia.

Seznam použitých zkratk:

- MOPr – μ opioidní receptor
- DOPr – delta opioidní receptor
- KOPr – kappa opioidní receptor
- NOPr – nociceptin opioid peptide receptor
- ORL1 – opioid receptor like – novější syn. NOPr
- IR – z angl. „immediate release“ – v článku se zkratka týká všech lékových forem, které poskytují okamžité uvolňování účinné látky z lékové formy

- SSRI – selektivní inhibitory vychytávání serotoninu
- SNRI – selektivní inhibitory vychytávání serotoninu a noradrenalinu
- SARI – inhibitory vychytávání serotoninu a antagonisté serotoninových receptorů
- NMDA – N-methyl-D-aspartát

Bolest byla definována Světovou zdravotnickou organizací již v r. 1979 a od té doby došlo k několika drobným modifikacím této definice až po současnou podobu:

Nepříjemný senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potenciálním poškozením tkání, nebo podobný zážitek spojeným se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně (1). Bolest má složku algognostickou i algohymickou, a je tedy vnímána velmi subjektivně.

Podání opioidů patří mezi nejúčinnější přístupy v léčbě chronické i akutní, nenádorové i nádorové bolesti. Zejména v onkologii platí, že úleva od bolesti nemusí nutně znamenat úplné potlačení bolesti nebo dosažení stavu

bezbolestnosti, ale spíše úlevu od bolesti na míru, která je snesitelná a neomezuje pacientovy aktivity ani negativně neovlivňuje kvalitu života (2).

V současnosti používaná opioidní analgetika jsou agonisté nebo parciální agonisté opioidních receptorů μ , λ , δ a ORL1. Podle současných klinických doporučení se opioidy často kombinují s neopioindními analgetiky a dalšími lékovými skupinami, které buď zvyšují jejich účinnost, nebo umožňují snížení celkové dávky opioidů. V nemocniční praxi, zejména v oblasti onkologie, vidáme často kombinace více opioidních analgetik. Přestože

je tato praxe častá, ne vždy se jedná o nejlepší možný a vždy racionální postup. Cílem tohoto článku je podat aktuální přehled problematiky kombinace opioidních analgetik a uvést evidenci pro nejčastěji uváděné důvody těchto kombinací.

Vedle opioidů se jistě využívají i další farmakologické skupiny, nicméně opioidy zůstávají hlavním pilířem terapie. Mezi neopioindní analgetika nejčastěji kombinovaná s opioidy patří analgetika-antipyretika a nesteroidní antiflogistika, která potencují jejich efekt (3). Vedle nesteroidních antiflogistik se prokázala účinnost některých antikonvulziv (gabapenti-

noidů), bolesti však mohou modulovat i látky stabilizující membrány – glukokortikoidy, některé skupiny antidepresiv (především tricyklická a SNRI), α_2 -adrenergní agonisté, GABAB agonista baklofen, antagonistu NDMA receptorů ketamin, který může předcházet opioidy indukované hyperalgezie nebo toleranci na opioidy. Důvodem je pravděpodobně cross-talk mezi opioidními a NMDA glutamatergními receptory (4–6). Na druhou stranu se zdá, že NMDA receptory mohou hrát roli také při vzniku a rozvoji hyperalgezie a senzibilizaci nociceptorů (7); názory na kombinaci ketaminu a opioidů tak nejsou zcela jednotné (8).

Tab. 1. Opioidní analgetika dostupná v ČR k lednu 2022 a jejich lékové formy a cesty podání

Účinná látka	Cesta podání	Léková forma
Buprenorfin	TDR	TDR EMP
Dihydrokodein	POR	TBL MRL
Fentanyl	TDR	TDR EMP
	BUC	BUC TBL NOB
	NAS	NAS SPR SOL
	SLG	SLG TBL NOB
Hydromorfon	POR	CPS PRO
Kodein	POR	TBL NOB
Methadon	POR	POR GTT
Morfin	EPD/IMS/IVN/SDR	INJ/INF SOL
	SDR/IMS/IVN	INJ SOL
	POR	POR GTT SOL
		TBL FLM
		TBL PRO
Nalbufin	SDR/IMS/IVN	INJ SOL
Oxykodon	POR	TBL PRO
		CPS DUR
		TBL FLM
Pethidin	SDR/IMS/IVN	INJ SOL
Piritramid	SDR/IMS/IVN	INJ SOL
Tapentadol	POR	TBL FLM
		TBL PRO
Tramadol	SDR/IMS/IVN	INJ SOL
	POR	CPS DUR
		TBL PRO
		POR SOL
	SDR/IMS/IVN	INJ SOL
		INJ/INF SOL

Pozn. Názvy cest podání a lékových forem dle aktuální tabulky SÚKL (aktualizace 4. 10. 2021): <https://www.sukl.cz/leciva/standardni-nazvy-lekovych-forem-zpusobu-podani-a-obalu-1>

Tab. 2. Fixní kombinace opioidů dostupné v ČR k lednu 2022 a jejich lékové formy a cesty podání

Účinná látka	Cesta podání	Léková forma
Kodein/paracetamol	POR	TBL NOB
Kodein/paracetamol	POR	CPS DUR
Oxykodon/naloxon	POR	TBL PRO
Tramadol/paracetamol	POR	TBL FLM
Tramadol/paracetamol	POR	TBL PRO
Tramadol/paracetamol	POR	TBL NOB
Tramadol/paracetamol	POR	TBL EFF
Tramadol/dexketoprofen	POR	TBL FLM

Kombinace opioidních ligandů

Léčba bolesti je již dlouhá desetiletí založena na analgetickém žebříčku WHO. V průběhu let se ozývaly i názory na nutnost jej revidovat (9–11). Ve většině klinických guidelines se kombinace dvou nebo více opioidů obecně nedoporučuje (12–16). Teoretickým předpokladem proti doporučení kombinovat více opioidů je, že kombinace slabých a silných opioidů (plní agonisté s parciálními agonisty nebo vysokoafinitní ligandy s nízkofinitními ligandy) vede ke kompetici o vazbu na receptor a může snížit celkovou analgetickou účinnost.

Nicméně v posledních dvou desetiletích byly publikovány některé zkušenosti s kombinací více opioidů. V současné době však není k dispozici žádná metaanalýza takových kombinací a dosud bylo publikováno pouze několik review na toto téma u nádorové a nenádorové bolesti (17–19), několik kazuistik (20–25), prospektivní studie srovnávající účinnost a snášenlivost opioidní kombinace s rotací opioidů (26) a přidání tramadolu jako druhého opioidu u pooperační bolesti (21). Většina publikovaných přehledů a kazuistik zmiňujících kombinaci dvou opioidů má za cíl informovat o zvýšení účinnosti a možnosti snížit celkovou dávku opioidů. Přesto je kombinace opioidů stále kontroverzní otázkou.

Teoretické důvody pro kombinovanou léčbu opioidy:

- zvýšená analgetická účinnost
- lepší snášenlivost (méně nežádoucích účinků v důsledku menší dávky každé složky kombinace)

- lepší kontrola (kolísavé) intenzity bolesti během dne (farmakokinetické aspekty)
- prevence tolerance/downregulace opioidních receptorů
- snížení rizika závislosti

Farmakologie opioidních kombinací pro následující účely

Vyšší analgetická účinnost

Jednotlivé opioidy vykazují rozdíly ve vazebné afinitě k receptorům i ve vnitřní aktivitě. Některé (atypické) opioidy mají také další vlastnosti, jako je inhibice zpětného vychytávání monoaminů, antagonistická aktivita na NMDA glutamatergických receptorech nebo výhodné farmakokinetické vlastnosti. Dalším faktorem, který může hrát roli ve zvýšení účinnosti, může být odlišná orgánová/tkáňová distribuce a různé podtypy cílových receptorů. Opioidní ligandy se překrývají svými afinitami k opioidním receptorům μ , λ , δ , a nociception-orphanin receptoru. Všechny patří do rodiny receptorů spřažených s G proteinem (27, 28). Přestože aktivace těchto receptorů vede ke stejné intracelulární odpovědi, jejich rozdílné účinky jsou způsobeny jejich odlišnou distribucí v CNS (29, 30). Významná inhibice transportérů pro serotonin a norepinefrin byla zjištěna in vitro u metadonu (u jednoho z enantiomerů), pethidinu, tramadolu a tapentadolu a slabá inhibice NET byla také zjištěna u fentanylu (31). Inhibice zpětného vychytávání monoaminů může zvyšovat analgetickou účinnost, ale současně mají tato léčiva významný potenciál vyvolat serotoninový syndrom v kombinaci s jinými serotoninergními léky, jako jsou antidepresiva ze skupiny SSRI, SNRI, SARI, inhibitorů monoaminoxidázy a tricyklických antidepresiv, ale také s dalšími, jako antagonisté 5-HT₃ receptorů (setrony), prokinetika (např. metoklopramid), triptany, linezolid, methylenová modř a některé další (32, 33). U některých zástupců, zejména u parciálních agonistů opioidních receptorů, se při zvyšování dávky od určitého momentu nedostaví zvýšení efektu (tzv. „stropový efekt“). V tomto případě je však chybou přistupovat ke kombinaci s plným agonistou, neboť parciální agonista může mít podobnou nebo dokonce vyšší afinitu a zvýšení analgetického efektu se nedostaví. Kombinovat v dlouhodobé pravidelné medikaci silné a slabé opioidy v lékových

formách s prodlouženým uvolňováním není vhodné právě pro výše uvedené interakce.

Lepší snášenlivost opioidů

Opioidy mají mnoho nežádoucích účinků, které mohou omezit jejich plný terapeutický potenciál. Mezi nejvíce obtěžující patří nevolnost a zvracení (především při zahájení) a dále zácpa, ospalost a zmatenost. Systematické hodnocení a aktivní přístup k řešení nežádoucích účinků je nedílnou součástí použití opioidů. Rotace opioidů je jednou z běžně používaných strategií zlepšení snášenlivosti a prevence rozvoje tolerance k analgetickému efektu opioidů.

Některé z nežádoucích účinků se mohou projevovat s různou frekvencí u jednotlivých opioidních ligandů. Předpokládá se, že je to dáno jejich rozdílnou vazebnou afinitou k receptorům μ a λ . Nežádoucí účinky, jako je sedace, svědění, halucinace a nauzea/zvracení, se zdají být častější po podání morfinu, zatímco u pacientů léčených oxykodonem (v ekvivalenčních dávkách) jsou méně časté (34, 35), nicméně metaanalýza potvrdila pouze nižší frekvenci halucinací u oxykodonu v porovnání s morfinem, ale žádné další rozdíly (36). V jedné studii udávali pacienti nižší četnost nauzey a zvracení při kombinaci tramadol + morfin než skupina léčená pouze morfinem (21), podobně přidání nalbufinu v léčbě pooperační bolesti vedlo při léčbě pooperační bolesti ke snížení závažnosti a četnosti nauzey a zvracení (24, 37).

Lepší kontrola (kolísavé) intenzity bolesti během dne (farmakokinetické aspekty kombinace opioidů)

Při zvládání bolesti může být někdy užitečné kombinovat opioidy, aby se zlepšila kontrola kolísajících intenzit bolesti v průběhu dne, a zejména při zvládání epizod průlomové bolesti, při léčbě nádorové bolesti. Díky rozdílům ve farmakokinetických vlastnostech mohou kombinace opioidů poskytovat lepší kontrolu oscilující bolesti během cyklu den-noc. Některé opioidy mají na trhu hned několik lékových forem s odlišnými farmakokinetickými vlastnostmi (např. perorální formy morfinu, oxykodonu a hydromorfonu s okamžitým uvolňováním (IR) a s prodlouženým

uvolňováním (SR) nebo transdermální (TDR) a transmukosální (IR) formy fentanylu). Některé z těchto lékových forem nejsou v mnoha zemích dostupné. Při léčbě průlomové bolesti je výhodné kombinovat opioidy s prodlouženým uvolňováním s opioidem s rychlým nástupem účinku (např. transdermální buprenorfinová náplast s fentanylem v bukalní tabletě nebo v nosním spreji nebo transdermální fentanyl s IR oxykodonem nebo morfinem).

Prevence rozvoje tolerance/downregulace opioidních receptorů

Na toleranci k opioidům se možná podílí několik mechanismů, včetně desenzibilizace receptoru nebo internalizace receptoru (29). Je známo, že plní agonisté opioidních receptorů při dlouhodobé léčbě navodí downregulaci receptorů (29).

V internalizaci δ a μ opioidních receptorů se uplatňují různé mechanismy. Zatímco δ receptory jsou přesunuty do lysosomů a degradovány, μ receptory jsou internalizovány do endozomů, defosforylovány a později jsou opětovně vystaveny na cytoplazmatickou membránu (29). V souladu s tím se předpokládá, že endocytóza plní protektivní roli z pohledu rozvoje tolerance, protože rychlá recyklace dříve internalizovaných opioidních receptorů umožňuje resenzibilizaci receptorů (27). Současně se zdá, že internalizace pravděpodobně koreluje s vnitřní aktivitou ligandů μ opioidních receptorů (38). Relativně vyšší schopnost plných agonistů navodit endocytózu μ receptorů je pravděpodobně způsobena fosforylací karboxy-terminální cytoplazmatické domény receptoru, která vede k aktivaci β -arestinu a endocytózou zprostředkované downregulaci (39).

Tuto teorii ostatně podporuje fakt, že methadon vede k internalizaci receptorů, zatímco morfin nikoli (40). Toto pozorování vedlo k výpočtu „RAVE“, poměru relativní schopnosti agonisty aktivovat draslíkové proudy (relativní aktivita; RA) dělené jeho schopností způsobit internalizaci receptoru (versus endocytóza; VE) (40). Proto se předpokládá, že kombinace opioidu s vysokou schopností indukovat endocytózu (např. morfin) s agonistou podporujícím endocytózu (např. metadonem) by mohla omezit riziko rozvoje tolerance při chronické

léčbě (40, 41). Skutečně byly pozorovány rozdíly mezi morfinem a metadonem v desenzibilizaci μ receptoru (42). Tento koncept byl experimentálně potvrzen v některých preklinických studiích, ve kterých byl analgetický účinek morfinu značně zesílen, zatímco internalizace receptoru byla indukována subanalgetickými dávkami fentanylu nebo DAMGO – agonistou μ receptoru ((d-Ala²,N-MePhe⁴,Gly-ol⁵) enkefalin; DAMGO) (43, 44). Parciální agonisté nebo kombinace plného agonisty s parciálním agonistou tedy mohou zachovat úroveň receptorové senzitivity a zabránit rozvoji tolerance k opioidům.

Snížení rizika závislosti

Je dobře známo, že aktivace jednotlivých podtypů opioidních receptorů zprostředkuje rozdílné psychotropní účinky, a také plní rozdílné funkce z pohledu vzniku a rozvoje závislosti. Např. aktivace μ receptorů v *nucleus accumbens* a bazolaterální amygdale spouští euforii a zapojují se v tzv. dráze odměny, tedy zprostředkují příjemné pocity. Děje se tak především prostřednictvím dopaminergní dráhy, kdy aktivace opioidních receptorů vede k potlačení tonické inhibice dopaminergních neuronů (snížení výdeje GABA interneuronů), a tím se zvýší aktivita dopaminergních neuronů ve ventrálním tegmentu a *nucleus accumbens* (45–47). Opioidní receptory δ navozují anxiolytické vlastnosti. Naproti tomu aktivace κ receptorů vede jednak ke spinální analgezii, mióze, ale na druhou stranu i ke snížení výdeje dopaminu v *nucleus accumbens* a tím k dysforii a útlumu (48).

Lze tedy shrnout, že jsou to především μ receptory, které hrají hlavní roli v rozvoji závislosti, s možným podílem δ receptorů (49). Naproti tomu κ -receptory pravděpodobně do rozvoje závislosti nezasahují (46, 49). Stručně řečeno, μ , δ , κ a NOP receptory přispívají k odlišným aspektům závislosti: μ receptory podporují rekreační užívání opioidů a při chronickém užití vedou k toleranci a závislosti, δ receptory zlepšují náladu, zatímco κ receptory udržují averzivní stavy u abstinence, aktivace NOP receptorů vyvolává spinální analgezii a postrádá euforizující účinky (45, 50). V souvislosti s problematikou závislosti byla popsána výhodnost přechodu

od krátkodobě působících opioidů k dlouhodobě působícím opioidům. Tato změna může zabezpečit stabilní analgezii a minimalizovat riziko tolerance a rozvoje závislosti (51).

Je také známo, že NOP receptory modulují analgezii a zesilují účinky ligandů μ receptorů. Nedávno se ukázalo, že bifunkční agonisté μ /NOP s vyváženou aktivitou mohou mít dobrý analgetický účinek se sníženým rizikem respirační deprese, potenciálu zneužití, fyzické závislosti nebo hyperalgie vyvolané opioidy (52, 53). Kombinace plného opioidního agonisty s parciálním agonistou μ nebo ligandem, který má rovněž vazebnou afinitu k NOP receptorům, by tedy mohla být užitečná u pacientů s vyšším rizikem k závislosti na opioidech (např. pacienti s anamnézou závislosti na jiné látce, nebo pacienti s ADHD). Snížení rizika závislosti na opioidech není hlavním důvodem pro duální opioidní analgezii.

Klinické zkušenosti s duální opioidní analgezií

Přestože se obecně kombinovat opioidní ligandy nedoporučuje, některé kazuistiky nebo i prospektivní hodnocení dokládají, že v některých případech může být kombinace přínosná (17, 27, 41). V prospektivní randomizované multicentrické klinické studii se ukázalo, že kombinace morfin/oxykodon (3 : 2) ve srovnání s ekvianalgetickou monoterapií může poskytnout výbornou úlevu od pooperační bolesti při méně nežádoucích účincích než u ekvianalgetických dávek jednotlivých léčiv (18). Také u nádorové bolesti jsou doklady o situacích, kdy je kombinace lepší než rotace nebo prosté navyšování dávek jednoho léčiva (20, 22, 25, 26, 35, 41, 54). Přidání tramadolu k fentanylu (průměrná dávka 141 mg/den) u skupiny 35 pacientů umožnilo pomalejší tempo eskalace dávky fentanylu a snížení celkové dávky fentanylu (84 vs. 57 μ g/h) ve srovnání se skupinou užívající pouze fentanyl (n = 35) (22). V kazuistice publikované Brzezinskim poskytla dostatečnou úlevu od silné bolesti kombinace morfinu s oxykodonem. Kombinace morfinu s prodlouženým uvolňováním (180 mg/den) + oxykodonu (40 mg/den) vedla ke snížení bolesti měřené škálou VAS ze 4–5 na 2–3 při současném snížení dávky morfinu ze

180 mg/den na 140 mg/den (20). Podobně v případě ženy s obrovskobuněčným nádorem křížové kosti a přetrvávající bolesti a dysestezií bylo dosaženo dobré kontroly bolesti kombinací perorálního oxykodonu (60 mg/d) + transdermálního fentanylu (25 μ g/h) (25). Dalším případem, kdy eskalace dávky nevedla k potlačení bolesti, je kazuistika muže s karcinomem plic a kostními metastázami. Postupné zvyšování dávky transdermálního fentanylu až k 300 μ g/h nevedla ke zlepšení, ale spíše k neuroexcitačním nežádoucím účinkům. Teprve kombinace transdermálního fentanylu v dávce 150 μ g/h spolu s perorálním morfinem s prodlouženým uvolňováním v celkové denní dávce 360 mg/den vedla k uspokojivé kompenzaci bolesti za dobré tolerance ze strany pacienta (54).

V pooperační analgezii prokázala kombinace morfin + oxykodon (12/8mg a 6/4 mg) lepší analgetickou účinnost než jednotlivé látky, srovnatelnou analgetickou účinnost s ekvianalgetickými dávkami morfinu, ale výrazně méně středně závažných a závažných nežádoucích účinků (nauzea, zvracení, zmatenost) než ekvianalgetické dávky morfinu (55).

Při epidurální anestezii měla kombinace morfin + sufentanil rychlejší nástup a delší trvání účinku než jednotlivé látky se srovnatelnými vedlejšími účinky (56).

Přístup kombinace více opioidních agonistů, resp. parciálních agonistů s plnými agonisty, zdaleka neodpovídá současným doporučením, kombinace opioidů není rutinní praxí, ale spíše se používá při selhání standardní léčby, zejména v léčbě obtížně mírnitelné nádorové bolesti. V léčbě pooperační bolesti snižuje kombinace opioidů celkovou spotřebu opioidů a snižuje četnost některých nežádoucích účinků, avšak také není doporučeným, ale spíše alternativním postupem. V klinické praxi se bohužel často setkáváme s nadužíváním tohoto postupu, kdy lékař před titrací dávky jednoho léčiva, popř. před rotací opioidu upřednostní právě kombinaci na základě místních zvyklostí bez toho, aby promyslel možné důsledky a postupoval dle doporučených postupů.

*Tento článek vznikl v rámci projektu
MUNI/A/1440/2021.*

LITERATURA

1. Vader K, Bostick G, Carlesso L, Hunter J, Mesaroli G, Perreault K, Tousignant-Lafamme Y, Tupper S, Walton D, Wideman T, Miller J. The Revised IASP Definition of Pain and Accompanying Notes: Considerations for the Physiotherapy Profession. *Physiotherapy Canada*. 2021;73(2):103-106. DOI 10.3138/ptc-2020-0124-gee
2. Kiss I. Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2021.
3. Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I, Pasternak DA, Pasternak GW. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res*. 2005;1040(1-2):151-156. DOI 10.1016/j.brainres.2005.01.070.
4. Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliott KJ. Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology*. 1996;85(6):1357-1366. DOI 10.1097/0000542-199612000-00017.
5. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):370-380. DOI 10.1111/cns.12099.
6. Lilius TO, Jokinen V, Neuvonen MS, Niemi M, Kalso EA, Rauhala PV. Ketamine coadministration attenuates morphine tolerance and leads to increased brain concentrations of both drugs in the rat. *Br J Pharmacol*. 2015;172(11):2799-2813. DOI 10.1111/bph.12974.
7. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg*. 2003;97(4):1108-1116. DOI 10.1213/01.ane.0000081061.12235.55.
8. Frymoyer AR, Rowbotham MC, Petersen KL. Placebo-controlled comparison of a morphine/dextromethorphan combination with morphine on experimental pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *J Pain*. 2007;8(1):19-25. DOI 10.1016/j.jpain.2006.05.010.
9. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Canadian Family Physician*. 2021;56(6):514-517.
10. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995;274(23):1870-1873.
11. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987;59(4):850-856. DOI 10.1002/1097-0142(19870215)59:4<850::aid-cnrcr2820590432>3.0.co;2-1
12. (2018) WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents; 2018.
13. Cuomo A, Bimonte S, Forte C, Botti G, Cascella M. Multimodal approaches and tailored therapies for pain management: the trolley analgesic model. *Journal of Pain Research*. 2019;12:711-714 DOI 10.2147/JPR.S178910.
14. Harris D. Management of pain in advanced disease. *British Medical Bulletin* 2014;110(1):117-128. DOI 10.1093/bmb/ldu010.
15. Al-Sherian M, Scarpi E, Modonesi C, Passardi A, Calpona S, Turriziani A, Speranza R, Tassinari D, Magnani P, Saccani D, Montanari L, Roudnas B, Amadori D. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Supportive Care in Cancer*. 2005;13(11):888-894. DOI 10.1007/s00520-005-0807-6.
16. Chou R, Fanciullo G, Fine P, Adler J, Ballantyne J, Davies P, Donovan M, Fishbain D, Foley K, Fudin J, Gilson A, Kelter A, Mauskop A, O'Connor P, Passik S, Pasternak G, Portenoy R, Rich B, Roberts R, Todd K, Miasowski C, OAPSAAPM, OAPSAAPM. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Non-cancer Pain. *Journal of Pain*. 2009;10(2):113-130. DOI 10.1016/j.jpain.2008.10.008.
17. Mercadante S. Efficacy and safety of dual opioid therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(11): 1433-1436. DOI 10.1517/14740338.2014.966077.
18. Webster L. Efficacy and safety of dual-opioid therapy in acute pain. *Pain Med*. 2012;13 Suppl 1: S12-20. DOI 10.1111/j.1526-4637.2012.01330.x.
19. Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med*. 2011;25(5):597-603. DOI 10.1177/0269216310392101.
20. Brzeziński K. Opioid combination. Case report. *Contemporary Oncology*. 2011;15(6):409-411. DOI 10.5114/wo.2011.26449
21. Di Lorenzo L, Foti C, Forte AM, Palmieri E, Formisano R, Vattakencherry A, Pappagallo M. The addition of tramadol as a second opioid may improve pain relief in severe osteoarthritis: a prospective study. *Pain Pract*. 2010;10(6):540-547. DOI 10.1111/j.1533-2500.2010.00384.x.
22. Marinangeli F, Ciccozzi A, Aloisio L, Colangeli A, Paladini A, Bajocco C, Coaccioli S, Varrassi G. Improved cancer pain treatment using combined fentanyl-TTS and tramadol. *Pain Pract*. 2007;7(4):307-312. DOI 10.1111/j.1533-2500.2007.00155.x.
23. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data. *Support Care Cancer*. 2004;12(11): 762-766. DOI 10.1007/s00520-004-0650-1.
24. Yeh YC, Lin TF, Chang HC, Chan WS, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ. Combination of low-dose nalbuphine and morphine in patient-controlled analgesia decreases incidence of opioid-related side effects. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(7):548-553. DOI 10.1016/S0929-6646(09)60372-7.
25. Yoshitake A, Yamamoto T, Susaki S, Abe E. Opioid combination of transdermal fentanyl and oral oxycodone for pain in a patient with giant-cell tumor of the sacrum. *Masui*. 2014;63(2):199-202.
26. Kim HJ, Kim YS, Park SH. Opioid rotation versus combination for cancer patients with chronic uncontrolled pain: a randomized study. *BMC Palliat Care*. 2015;14:41. DOI 10.1186/s12904-015-0038-7.
27. Mercadante S. Opioid combination: rationale and possible clinical applications. *Ann Palliat Med*. 2013;2(4):189-196. DOI 10.3978/j.issn.2224-5820.2013.09.04.
28. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*. 2004;73: 953-990. DOI 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940.
29. Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1: S153-162. DOI 10.1038/sj.bjp.0706435.
30. Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H, Watson SJ. Anatomy of CNS opioid receptors. *Trends Neurosci*. 1998;11(7):308-314. DOI 10.1016/0166-2236(88)90093-8.
31. Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, Liechti ME. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *Br J Pharmacol*. 2018;175(3):532-543. DOI 10.1111/bph.14105.
32. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9). DOI 10.3390/ijms20092288.
33. Boyer EW (2021) Serotonin syndrome (serotonin toxicity). In: ed. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
34. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain*. 1997;73(1):37-45. DOI 10.1016/S0304-3959(97)00072-9.
35. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer*. 2003;89(11): 2027-2030. DOI 10.1038/sj.bjc.6601365.
36. Schmidt-Hansen M, Bennett MJ, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8(2):117-128. DOI 10.1136/bmjspcare-2017-001457.
37. Ibrahim AS, Aly MG, Thabet ME, Abdelaziz MR. Effect of adding nalbuphine to intrathecal bupivacaine with morphine on postoperative nausea and vomiting and pruritus after elective cesarean delivery: a randomized double blinded study. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(3):255-262. DOI 10.23736/S0375-9393.18. 12751-9.
38. McPherson J, Rivero G, Baptist M, Llorente J, Al-Sabah S, Krasel C, Dewey WL, Bailey CP, Rosethorne EM, Charlton SJ, Henderson G, Kelly E. μ -opioid receptors: correlation of agonist efficacy for signalling with ability to activate internalization. *Mol Pharmacol*. 2010;78(4):756-766. DOI 10.1124/mol.110.066613.
39. Gudín J, Fudin J. A Narrative Pharmacological Review of Buprenorphine: A Unique Opioid for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Ther*. 2020;9(1):41-54. DOI 10.1007/s40122-019-00143-6.
40. Whistler JL. Examining the role of μ opioid receptor endocytosis in the beneficial and side-effects of prolonged opioid use: from a symposium on new concepts in μ -opioid pharmacology. *Drug Alcohol Depend*. 2012;121(3):189-204. DOI 10.1016/j.drugalcdep.2011.10.031.
41. Mercadante S. Opioid combination for cancer pain. *Br J Cancer*. 2004;90(10): 2049. DOI 10.1038/sj.bjc.6601806.
42. Quillinan N, Lau EK, Virk M, von Zastrow M, Williams JT. Recovery from μ -opioid receptor desensitization after chronic treatment with morphine and methadone. *J Neurosci*. 2011;31(12): 4434-4443. DOI 10.1523/JNEUROSCI.4874-10.2011.
43. Hashimoto T, Saito Y, Yamada K, Hara N, Kirihara Y, Tsuchiya M. Enhancement of morphine analgesic effect with induction of μ -opioid receptor endocytosis in rats. *Anesthesiology*. 2006;105(3): 574-580. DOI 10.1097/0000542-200609000-00023.
44. Enquist J, Ferwerda M, Milan-Lobo L, Whistler JL. Chronic methadone treatment shows a better cost/benefit ratio than chronic morphine in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340(2): 386-392. DOI 10.1124/jpet.111.187583.
45. Darceq E, Kieffer BL. Opioid receptors: drivers to addiction? *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(8):499-514. DOI 10.1038/s41583-018-0028-x.
46. Wang YH, Sun JF, Tao YM, Chi ZQ, Liu JG. The role of κ -opioid receptor activation in mediating antinociception and addiction. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31(9):1065-1070. DOI 10.1038/aps.2010.138.
47. Cuitavi J, Hipólito L, Canals M. The Life Cycle of the μ -Opioid Receptor. *Trends Biochem Sci*. 2021;46(4):315-328. DOI 10.1016/j.tibs.2020.10.002.
48. Wang S. Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors. *Cell Transplant*. 2019;28(3): 233-238. DOI 10.1177/0963689718811060.
49. Narita M, Funada M, Suzuki T. Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacol Ther*. 2001;89(1):1-15. DOI 10.1016/S0163-7258(00)00099-1.
50. McDonald J, Lambert D. Opioid receptors. *Bja Education*. 2015;15(5):219-224. DOI 10.1093/bjaceaccp/mku041.
51. Thomsen AB, Becker N, Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients. A retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43(9): 918-923. DOI 10.1034/j.1399-6576.1999.430909.x.
52. Ding H, Kiguchi N, Yasuda D, Daga PR, Polgar WE, Lu JJ, Czopty PW, Kishioka S, Zaveri NT, Ko MC. A bifunctional nociceptin and μ opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates. *Sci Transl Med*. 2018;10(456). DOI 10.1126/scitranslmed.aar3483.
53. Kiguchi N, Ding H, Kishioka S, Ko MC. Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptor-Related Ligands as Novel Analgesics. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(31):2878-2888. DOI 10.2174/156802662066200508082615.
54. Shinjo T, Okada M. The opioid combination of transdermal fentanyl and sustained release morphine for refractory cancer pain—a case report. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2005;32(12):1997-2000.
55. Richards P, Riff D, Kelen R, Stern W, Team MS. Analgesic and adverse effects of a fixed-ratio morphine-oxycodone combination (MoxDuo) in the treatment of postoperative pain. *J Opioid Manag*. 2011;7(3):217-228. DOI 10.5055/jom.2011.0064.
56. Vora KS, Shah VR, Patel B, Parikh GP, Butala BP. Postoperative analgesia with epidural opioids after cesarean section: Comparison of sufentanil, morphine and sufentanil-morphine combination. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28(4):491-495. DOI 10.4103/0970-9185.101935