

Tomasz Buss, Aleksandra Modlińska, Justyna Janiszewska

Zakład Medycyny Paliatywnej Akademii Medycznej w Gdańsku

Morfina a funkcje poznawcze

The morphine and cognitive functions

Streszczenie

Prawidłowy przebieg procesów poznawczych, a nie tylko brak bólu, warunkuje dobre funkcjonowanie pacjentów z chorobą nowotworową w społeczeństwie oraz sprawne wykonywanie codziennych czynności. Jest zatem istotnym czynnikiem wpływającym na ogólną jakość życia. Wobec coraz powszechniejszego zastosowania opioidów w celu zwalczania bólu również w chorobach innych niż nowotworowe, istnieje potrzeba podjęcia badań nad rzeczywistym wpływem opioidów na te funkcje. Dotychczas, mimo braku dowodów negatywnego wpływu morfiny na sprawność umysłową i psychomotoryczną, w wielu krajach jej przyjmowanie skutkuje niemożnością podejmowania czynności prawnych, obsługiwania maszyn i prowadzenia pojazdów. Innym ważnym powodem jest fakt, że powyższe ograniczenia zaczynają dotyczyć coraz większej liczby chorych w ogólnie dobrej kondycji fizycznej, którzy przyjmują morfinę z powodu bólu przewlekłego.

Słowa kluczowe: morfina, funkcje poznawcze

Abstract

Both analgia and proper cognitive functioning are mandatory for social wellbeing of cancer patients and for continuing their normal everyday activities. Good cognitive functioning is a potent factor influencing the general quality of life. As the use of opioids in the treatment of pain is becoming more and more common in cancer as well as in non-cancer conditions, there is a need for extensive research on the influence of opioids on cognitive functions. To date, despite the lack of evidence for negative effects of morphine on the intellectual and psychomotor performance, its use precludes that the patients take legal acts, operate machines and drive a car. Another important reason is that these limitations affect the continuously growing number of patients taking morphine for chronic pain.

Key words: morphine, cognitive functioning

Funkcje poznawcze — rozważania ogólne

Poznanie środowiska jest możliwe dzięki zdolności organizmu do odbierania i analizowania docierających do niego bodźców. Powstające pod wpływem bodźców spostrzeżenia odgrywają ważną rolę w procesie poznawania rzeczywistości. Odbieranie bodźców z własnego organizmu przez ośrodkowy układ nerwowy pozwala jednostce orientować się również w środowisku wewnętrznym [1].

Funkcje poznawcze są bardzo ważnym elementem osobowości, powiązaniem ściśle z uczuciami, napędem psychoruchowym, intelektem itp. [2]. Szczególna rola w procesach poznawczych przypada **myśleniu**, które umożliwia nie tylko rozpoznanie spostrzeganych przedmiotów i zjawisk, ale także rozszerza poznanie o nowe informacje. Utrwalanie (zapamiętywanie), przechowywanie, rozpoznawanie i odtwarzanie (przypominanie) wcześniej zakodowanych treści — to cechy **pamięci** [1, 2]. Funkcje poznawcze zwykle dzieli się na **niższe** — oparte na zmysłowym

Adres do korespondencji: lek. med. Tomasz Buss

Zakład Medycyny Paliatywnej AM

ul. Dębowa 2, 80-210 Gdańsk

tel. +48 (0 prefiks 58) 349 15 73, faks +48 (0 prefiks 58) 349 15 76, e-mail: mtbuss@poczta.onet.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 4, 235-240

Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644-115X

odbiorze rzeczywistości i **wyższe** — zależne od integracyjnych funkcji mózgu — czyli myślenie. Poznanie niższe — zmysłowe — nazywane inaczej spostrzeganiem lub percepcją stanowi formę odbioru rzeczywistości zewnętrznej za pomocą zmysłów, czyli wzroku, słuchu, czucia (dotyku, bólu, temperatury), smaku, węchu, czucia wewnętrznego. W wyniku działania specyficznych bodźców z otoczenia na narządy zmysłowe powstaje **wrażenie** (wzrokowe, słuchowe itp.) będące elementarną jednostką poznania zmysłowego. Na nasze zmysły w większości przypadków działają nie pojedyncze bodźce, ale całe ich zespoły, które w wyniku integracji pojedynczych wrażeń powodują powstanie **wyobrażenia spostrzegawczego**. Następnym etapem poznania zmysłowego jest poddanie wyobrażenia spostrzegawczego dwu rodzajom sądów:

- realizującemu — czyli przekonaniu o realności istnienia przedmiotu czy fragmentu rzeczywistości, będącego treścią wyobrażenia spostrzegawczego;
- klasyfikującemu — polegającemu na zaliczeniu wyobrażenia do określonej grupy znanych już wcześniej przedmiotów lub sytuacji.

Wyobrażenie spostrzegawcze zaopatrzone w sąd realizujący i klasyfikujący nosi nazwę **spostrzeżenia** [1, 2].

Pod wpływem różnych czynników może dojść do nieprawidłowego funkcjonowania procesów psychicznych. Powstałe zaburzenia spostrzegania mogą mieć charakter ilościowy i jakościowy. **Ilościowe** zaburzenia wyrażają się zwiększeniem lub zmniejszeniem intensywności spostrzegania. Mogą charakteryzować się m.in. nadwrażliwością na bodźce słuchowe czy wzrokowe. Zarówno nadwrażliwość na bodźce, jak i obniżenie intensywności spostrzegania powodują pogorszenie samopoczucia i jakości życia. Zaburzenia **jakościowe** zależą od lokalizacji uszkodzenia. Mogą być obwodowe — dotyczyć receptorów lub ośrodkowe — dotyczyć ośrodków korowych. W przypadku zaburzeń powodujących mylny sąd realizujący mówimy o omamach (halucynacjach). Pacjent może „widzieć” przedmioty, które w rzeczywistości nie istnieją, i być przekonany o ich realności. W przypadku zaburzenia sądu klasyfikującego mówimy o złudzeniach (iluzjach). Chory spostrzega realny przedmiot lub fragment rzeczywistości, ale mylnie go klasyfikuje. W przypadku złudzeń fizjologicznych człowiek łatwo zmienia swój sąd z chwilą dostrzeżenia pomyłki. Iluzje patologiczne nie są korygowane mimo dowodów błędności. Chory trwa przy mylnej interpretacji zniekształconego spostrzeżenia [2].

Sprawne funkcjonowanie procesów poznawczych warunkuje właściwe przystosowanie jednostki do

środowiska i prawidłowe w nim działanie. Pojawiające się zaburzenia powodują dyskomfort, obniżają zdolność do właściwego funkcjonowania, odpowiedzialne są m.in. za utratę poczucia bezpieczeństwa, utrudniają wykonywanie codziennych czynności — obniżają jakość życia. Spośród wielu przyczyn wpływających na funkcje poznawcze w powszechnym mniemaniu istotną rolę odgrywają leki opioidowe.

Morfina — fakty i przypuszczenia

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) morfina jest lekiem z wyboru w zwalczaniu silnego bólu nowotworowego. Głównym miejscem metabolizmu morfiny jest wątroba (ok. 90%), poza tym ściana jelita cienkiego, nerki, płuca i ośrodkowy układ nerwowy [3–5]. W wyniku wiązania z kwasem glukuronowym powstają główne metabolity — morfino-3-glukuronian (M3G) oraz morfino-6-glukuronian (M6G). Do pozostałych metabolitów, o mniejszym znaczeniu klinicznym, należą m.in. normorfina, eterowy siarczan morfiny, morfino-3,6-dwuglukuronian i kodeina [3–5]. Metabolit M3G nie wykazuje właściwości analgetycznych. Przypisuje się mu właściwości pobudzające układ nerwowy. Prawdopodobnie jest odpowiedzialny za: alodynię, drgawki miokloniczne [6], hiperalgezę wywołaną morfiną [7, 8] oraz za aktywację receptora NMDA (N-methyl-D-aspartate), chociaż w badaniach *in vitro* M3G wykazuje bardzo niskie powinowactwo do znanych miejsc wiążących w kompleksie tego receptora [3–5]. Morfino-3-glukuronianowi przypisuje się także własność stymulowania oddychania — efekt przeciwny do działania M6G. Prawdopodobnie dzieje się tak dzięki wpływowi M3G na receptory inne niż opioidowe [3, 4]. M6G jest odpowiedzialny za działanie przeciwbólne poprzez agonistyczne działanie na receptory opioidowe, za depresję ośrodka oddechowego oraz nudności i wymioty [3, 4].

Wczesnymi działaniami niepożądanymi stosowania morfiny zgłaszanymi często przez pacjentów są nudności i wymioty oraz senność, która w małym nasileniu objawia się jako upośledzenie czujności (*alertness*). Prawdopodobnie na tej podstawie sformułowano opinię o negatywnym wpływie morfiny na czynności psychiczne. Zmiany te zmniejszają się bądź ustępują w trakcie dalszego jej stosowania, najczęściej w ciągu kilku dni [3, 4]. W piśmiennictwie istnieje niewiele udokumentowanych doniesień na temat wpływu morfiny na funkcje poznawcze, czujność i funkcje psychomotoryczne. W ostatnim dziesięcioleciu zauważa się szerszy zakres wskazań do stosowania morfiny również we wcześniejszych

niż terminalnych stadiach choroby. Wiąże się z tym wydłużenie czasu stosowania tego leku u wielu pacjentów. Wzrosła także liczba chorych otrzymujących morfinę z powodu przewlekłych bólów nienowotworowych. W związku z tym istnieje potrzeba bliższego poznania wpływu morfiny na funkcje psychiczne.

Wpływ morfiny na sprawność poznawczą ma inne znaczenie u pacjentów w terminalnym stadium choroby nowotworowej, inne zaś u osób przyjmujących ją długotrwale z powodu bólów nowotworowych, a cieszących się w miarę dobrą kondycją fizyczną. Inna jest także sytuacja pacjentów otrzymujących opioidy z powodu dolegliwości bólowych powodowanych innymi chorobami przewlekłymi, czyli przewlekłym zapaleniem trzustki lub reumatoidalnym zapaleniem stawów. Niektórzy z nich chcą na przykład wrócić do pracy, obsługiwać skomplikowane urządzenia lub prowadzić samochód. Czy zażywając opioidy, mogą to robić? Pozostaje również kwestia zdolności do działań prawnych — szczególnie ważna w grupie chorych u kresu życia (np. zdolność do sporządzenia testamentu). W związku z istniejącą hipotezą o prawdopodobnym upośledzeniu funkcji poznawczych przez morfinę lub jej metabolity próbuje się prowadzić badania także i w tej grupie chorych. Szczególnie ważna jest tu odpowiedź na pytanie, w jakim stopniu na pogorszenie sprawności poznawczej wpływa zły stan ogólny chorego, a na ile zależy to od działania samej morfiny na ośrodkowy układ nerwowy.

Wpływ morfiny na funkcje poznawcze u pacjentów w terminalnym stadium choroby nowotworowej

Jakościowe zaburzenia spostrzegania w przebiegu ostrych zespołów psychiatrycznych z kręgu zaburzeń świadomości, na przykład delirium, są stosunkowo łatwe do rozpoznania. Natomiast zaburzenia pamięci, koordynacji ruchów, zdolność kojarzenia faktów, czujność mogą zostać niezauważone lub mylnie interpretowane [9].

Delirium jest często obserwowanym zespołem u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Stanowi ono istotny problem zarówno dla chorego, jak i dla opiekującej się nim rodziny. Ograniczenie występowania delirium i skuteczne leczenie stanowią główne cele medycyny paliatywnej. W badaniu Morita i wsp. przeprowadzonym podczas przyjmowania na oddziały hospicyjne osób z chorobą nowotworową w stadium terminalnym objawy delirium obserwowano u 28–42% chorych i notowano ich wzrost do 68–88% tuż przed śmiercią pacjentów [10]. Spośród wielu przyczyn tego zespołu wymienia się leki, m.in. opioidy [11], które

są w 27–76% odpowiedzialne za wystąpienie delirium [9]. Mogą powodować zaburzenia poznawcze, szczególnie przy zwiększaniu stosowanej dawki. Przy regularnym stosowaniu opioidu i prawidłowej funkcji wątroby i nerek objawy te ustępują po około tygodniu [11]. W przypadku odwodnienia i niewydolności nerek metabolity morfiny ulegają kumulacji [12]. Prawdopodobnie to właśnie metabolity morfiny są bardziej neurotoksyczne niż sama morfina [11]. W pracy Morita i wsp. badano stężenie metabolitów morfiny przed i w trakcie wystąpienia delirium. Podczas delirium obserwowano wyższe stężenia metabolitów morfiny (M6G i M3G) niż w stanach bez delirium [10]. Należy jednak zwrócić uwagę, że u pacjentów z delirium równocześnie stwierdzano zaburzenia metaboliczne, stosowano leki będące potencjalną przyczyną delirium oraz że grupa chorych była bardzo mała. Istnieje teoria, że pojawienie się późnej toksyczności, przy długotrwałym leczeniu dużymi dawkami morfiny, wiąże się z kumulacją jej metabolitów, zwłaszcza w przypadku niewydolności nerek. Inną bardziej hipotetyczną przyczyną mogą być procesy zachodzące na poziomie receptorów. Podczas długotrwałego stosowania morfiny prawdopodobnie dochodzi do zmiany stosunku działania analgetycznego do toksycznego, co być może wiąże się z różnicą rozwoju tolerancji na efekt analgetyczny i toksyczny morfiny [13].

Niektóre objawy toksyczności opioidów można zmniejszyć poprzez redukcję dawki stosowanego leku, a także przez nawodnienie chorego [10]. Nie zawsze jednak takie postępowanie ma pozytywny efekt — szczególnie u pacjentów umierających. Bruera i wsp. nie obserwowali poprawy funkcji poznawczych po zmniejszeniu dawki morfiny u osób w stanie terminalnym [14]. W przypadku tzw. trudnych zespołów bólowych i konieczności stosowania dużych dawek morfiny w celu zmniejszenia objawów wynikających z jej neurotoksyczności zaleca się zmianę (rotację) na inny opioid w dawce ekwianalgetycznej. Prowadzi to do polepszenia funkcji poznawczych u 90% pacjentów [15]. W przypadku stwierdzonej niewydolności nerek i występowania objawów delirium dopuszczalne jest leczenie przeciwbólowe morfiną na żądanie [11]. Istotny jest również sposób podawania morfiny. Podczas stosowania doustnego obserwuje się wyższe stężenie metabolitów morfiny M3G oraz M6G. Wiąże się to prawdopodobnie z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę [6]. Według badań Osborne i wsp. doustne stosowanie morfiny zwiększa 2–3-krotnie stężenie M6G w organizmie [15]. Pomimo 3-krotnie większego stężenia M6G Tiseo i wsp. nie obserwowali pogorszenia funkcji poznawczych u pacjentów otrzy-

mujących morfinę doustnie [16]. Klepstad i wsp. wykazali, że morfina w tabletkach o dowolnym uwalnianiu w mniejszym stopniu powoduje objawy zmęczenia i senności w porównaniu z morfiną o szybkim uwalnianiu [17]. Prawdopodobnie wiąże się to z wysokim stężeniem występującym po zastosowaniu morfiny o szybkim uwalnianiu.

W piśmiennictwie pojawiają się pojedyncze prace oceniające za pomocą specyficznych testów psychologicznych zmienne, takie jak pamięć krótkotrwała i długotrwała, koncentracja uwagi. Wood i wsp. za pomocą testów psychologicznych badali pacjentów z hospicjum w trakcie leczenia morfiną. Nie stwierdzili u nich zaburzeń pamięci świeżej, natomiast zaburzona była koncentracja uwagi i zdolność przetwarzania informacji. Znacznie upośledzona była też pamięć długotrwała. Nie obserwowano zależności pomiędzy drogą podania (*p.o.* i *s.c.*), dawką i stężeniem metabolitów morfiny a upośledzeniem funkcji poznawczych [18]. Vainio i wsp. oceniali wpływ długotrwałego przyjmowania przez pacjentów morfiny o kontrolowanym uwalnianiu z powodu bólu nowotworowego na funkcje poznawcze i psychomotoryczne. Szczególną uwagę zwrócono na zdolność prowadzenia pojazdów. W badaniu tym wykorzystano testy neurologiczne, psychologiczne i specjalne testy dla kierowców. Wyniki porównywano z rezultatami w grupie kontrolnej obejmującej pacjentów z chorobą nowotworową bez dolegliwości bólowych. Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic między badanymi grupami w zakresie czujności, koncentracji uwagi i płynności w wykonywaniu zadań psychomotorycznych. Należy podkreślić, że wyniki testów u pacjentów przyjmujących morfinę były nieznacznie gorsze niż w grupie kontrolnej [19]. Lake-meyer i wsp. oraz Bruera i wsp. również nie obserwowali upośledzenia zdolności prowadzenia samochodu ani wzrostu ryzyka spowodowania wypadku drogowego w grupie pacjentów przyjmujących długoterminowo morfinę w stałych dawkach [20, 21]. Weryfikacja tych badań i uzyskanie odpowiedzi na pytanie, w jakim stopniu proces chorobowy i upośledzenie funkcji narządów wewnętrznych są odpowiedzialne za obserwowane obniżenie sprawności umysłowej, jest trudne. Niełatwo bowiem dobrać grupę kontrolną pacjentów nieotrzymujących morfiny, jednorodną pod względem stopnia zaawansowania procesu chorobowego oraz funkcji nerek i wątroby.

Wpływ morfiny na funkcje poznawcze u osób zdrowych

Badania obejmujące zdrowych ochotników miały na celu ocenę funkcji poznawczych po zastoso-

waniu morfiny u osób wcześniej nieprzyjmujących opioidów. W badaniach tych podawano ochotnikom morfinę jednorazowo *p.o.* [22] lub 4-krotnie w odstępach co 4 godziny *p.o.* [23], *i.v.* [24]. W badaniu Hanksa [22], w którym stosowano morfinę, lorazepam i placebo, zauważono tendencję do ogólnego upośledzenia funkcji poznawczych szczególnie w teście CFFT (*critical flicker fusion threshold*) oceniającym męczliwość. W przypadku morfiny *p.o.* w dawce zarówno 10 mg, jak i 15 mg upośledzenie było statystycznie znamienne jedynie w 4. godzinie po podaniu leku. Należy zaznaczyć, że morfina powodowała mniejsze upośledzenie w porównaniu z lorazepamem. W testach oceniających pamięć wtórną (przypominanie wyrazów, rozpoznawanie obrazków) istotne upośledzenie sprawności umysłowej zanotowano tylko w 1. godzinie po podaniu leku. Fakt ten można by tłumaczyć prawdopodobnym nagłym wzrostem stężenia morfiny w surowicy. Jednocześnie w innych testach nie obserwowano statystycznie istotnego upośledzenia. W tym samym badaniu Hanks i wsp. wykazali również poprawę dokładności w teście czasu reakcji z wyborem oceniającym uwagę. Podobną poprawę wyniku tego testu stwierdzili Niel i wsp. [23] oraz Brooke i wsp. [25] po podaniu morfiny w dawce 10 mg *i.v.* Wyniki te są trudne do interpretacji, ponieważ morfina w bardzo małych dawkach może poprawiać niektóre funkcje psychomotoryczne poprzez redukcję lęku, zaś w dawkach terapeutycznych może powodować ogólne ich upośledzenie. Wydaje się, że pamięć jest najbardziej czuła na wpływ upośledzający morfiny [22]. Walker i wsp. przeprowadzili badanie randomizowane, kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą, podczas którego podawano *i.v.* zwiększające się dawki różnych leków opioidowych. Testy oceniające funkcje poznawcze przeprowadzono na początku i 30 minut po podaniu dawki leku. Wyniki wykazały, że wszystkie badane opioidy (morfina, butorfanol, nalbufina, pentazocyna) powodują upośledzenie funkcji psychomotorycznych i poznawczych — butorfanol powodował największe upośledzenie funkcji psychomotorycznych, zaś morfina najmniejsze. Wyniki były znamienne statystycznie w porównaniu z solą fizjologiczną podawaną *i.v.* Poprawność wykonywania zadań zmniejszała się wraz ze zwiększaniem dawki wszystkich badanych opioidów. Polegała ona na ograniczeniu szybkości wykonywanego zadania, natomiast dokładność nie była upośledzona [24]. Sformułowano hipotezę, według której opioidy wywierają wpływ na funkcje poznawcze nie poprzez receptor, lecz w innym mechanizmie, o czym świadczy fakt, że po zastosowaniu dekstropropoksyfenu (słabego agonisty receptora μ) ob-

serwowano statystycznie znamienne pogorszenie uwagi, badanej za pomocą testu czasu reakcji z wyborem, podczas gdy po morfinie (silnym agoniście) zanotowano jej poprawę [23].

Dotychczas przeprowadzone badania wśród zdrowych ochotników dotyczyły małych grup. Różniły się sposobem podawania leku, dawkami, baterią testów stosowanych do oceny funkcji poznawczych i psychomotorycznych. Rozbieżność wyników nie pozwala na sformułowanie konkretnych wniosków. Innym problemem jest fakt, w jaki sposób wyniki badań dotyczące zdrowych ochotników można odnieść do pacjentów z chorobą nowotworową. Cytowane badania nie oceniały wpływu morfiny na funkcje poznawcze przy długotrwałym podawaniu.

Wpływ morfiny na funkcje poznawcze u pacjentów z bólem nienowotworowym

W ostatniej dekadzie morfinę zaczęto coraz częściej stosować w leczeniu bólów innych niż nowotworowe, w przebiegu chorób przewlekłych. W większości krajów europejskich, w tym i w Polsce, prowadzenie pojazdów przez pacjentów otrzymujących morfinę jest prawnie zabronione, mimo iż nie ma dowodów na niebezpieczne upośledzenie funkcji poznawczych przez morfinę. Wiadomo natomiast, że ból upośledza funkcje poznawcze i psychomotoryczne [26]. Żadne przepisy nie zabraniają prowadzenia pojazdów chorym cierpiącym z powodu bólu. Na początku stosowania morfiny pacjenci zgłaszają większą senność. Nie wiadomo jednak, na ile poczucie senności może być związane z kompensacją niedoboru snu wcześniej spowodowanego bólem, a na ile samym lekiem [26]. Stwierdzono także, że podczas stosowania morfiny w dawkach subiektywnie określanych przez pacjenta jako wystarczające do kontrolowania bólu nie obserwowano cech upośledzenia funkcji poznawczych powodowanych sennością. Poprawa funkcji poznawczych po uśmierzeniu bólu najprawdopodobniej kompensuje ewentualną senność po morfinie [27]. Prawdopodobnie funkcje poznawcze są bardziej upośledzone przez ból niż przez morfinę. Obecność niewielkich dolegliwości bólowych może zapobiegać objawom senności po morfinie [26]. Dlatego ważne jest miareczkowanie odpowiedniej ilości morfiny u każdego pacjenta w celu określenia najmniejszej skutecznej dawki. Galski i wsp. w badaniu pilotażowym obejmującym 16 pacjentów długotrwale przyjmujących opioidy z powodu bólu nienowotworowego oceniali funkcje poznawcze, a w szczególności zdolność do prowadzenia pojazdów. Wykazali brak upośledzenia percep-

cji, funkcji poznawczych, koordynacji ruchów podczas długotrwałego przyjmowania morfiny [27].

Podsumowanie

Ponieważ sprawność procesów psychicznych, a nie tylko brak bólu, w dużej mierze warunkuje jakość życia chorych, badacze coraz bardziej interesują się tymi procesami. Ponadto prawidłowy przebieg procesów poznawczych pozwala na dobre funkcjonowanie w społeczeństwie i sprawne wykonywanie codziennych czynności. Jest zatem istotnym czynnikiem wpływającym na ogólną jakość życia pacjentów. Wobec coraz powszechniejszego zastosowania opioidów w celu zwalczania bólu, również w chorobach nienowotworowych, istnieje potrzeba podjęcia badań nad rzeczywistym wpływem opioidów na te funkcje. Dotychczas, mimo braku dowodów negatywnego wpływu morfiny na sprawność umysłową i psychomotoryczną, w wielu krajach jej przyjmowanie skutkuje niemożnością podejmowania czynności prawnych, obsługiwania maszyn i prowadzenia pojazdów. Innym ważnym powodem jest fakt, że powyższe ograniczenia zaczynają dotyczyć coraz większej liczby chorych w ogólnie dobrej kondycji fizycznej, którzy przyjmują morfinę z powodu bólu przewlekłego.

Piśmiennictwo

1. Jarosz M. Psychologia lekarska. Procesy poznawcze i sprawność umysłowa. PZWL, Warszawa 1997: 35–66.
2. de Walden-Gałuszko K. Zarys psychopatologii ogólnej i psychiatrii. Uniwersytet Gdański, Gdańsk 1992: 24–34.
3. Inturrisi Ch., Hanks J.W.C. Opioid analgesic therapy W: Doyle D., Hanks J.W.C. red. Oxford textbook of palliative medicine. Oxford University Press, Oxford, New York 1993: 166–181.
4. Lipman A.G., Gauthier M.E. Pharmacology of opioid drugs: basic principles. W: Portenoy R.K., Bruera E. red. Topics in palliative care. Tom 1. Oxford University Press, Oxford, New York 1997: 137–162.
5. Andersen G., Christrup L., Sjogren P. Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment: an update. J. Pain. Symptom Manage 2003; 25 (1): 74–91.
6. Smith M.T. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glicuronide metabolites. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2000; 27: 524–528.
7. Sjogren P., Jonsson T., Jensen N.H. i wsp. Hyperalgesia and myoclonus in terminal patients treated with continuous intravenous morphine. Pain 1993; 55: 93–97.
8. Sjogren P., Jensen N.H., Jensen T.S. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing of substituting morphine with other opioid agonists. Pain 1994; 59: 313–316.
9. Folstein M., Fetting J., Lobo A. i wsp. Cognitive assessment of cancer patients. Cancer 1984; 53: 2250–2257.
10. Morita T., Tei Y., Tsunoda J. i wsp. Increased plasma morphine metabolites in terminally ill cancer patients with delirium: an intra-individual comparison. J. Pain Symptom Manage 2002; 23 (2): 107–113.

11. Stoutz N., Tapper M., Fasinger R. Reversible delirium in terminally ill patients. *J. Pain Symptom Manage* 1995; 10 (3): 249–253.
12. Ashby M., Fleming B., Wood M. i wsp. Plasma morphine and glucuronide concentrations in hospice inpatients. *J. Pain Symptom Manage* 1997; 14 (3): 157–167.
13. Stoutz N., Bruera E., Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J. Pain Symptom Manage* 1995; 10 (5): 378–384.
14. Bruera E., Macmillan K., Hanson J. i wsp. delirium and severe sedation in patients with terminal cancer. *Can. Treat. Rep.* 1987; 71: 787–788.
15. Osborne R.J., Joel S.P., Slevin M.L. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *Br. Med. J.* 1986; 292: 1548–1549.
16. Tiseo P., Thaler H., Lapin J. i wsp. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. *Pain* 1995; 61: 47–54.
17. Klepstad P., Kassa S., Jystad A. i wsp. Immediate or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003; 101: 193–198.
18. Wood M., Ashby M., Samogyi A. i wsp. Neuropsychological and pharmacokinetic assessment of hospice inpatients receiving morphine. *J. Pain Symptom Manage* 1998; 16 (2): 112–120.
19. Vainio A., Ollila J., Mantikainen E. i wsp. Driving ability in cancer patients receiving long term morphine analgesia. *Lancet* 1995; 346: 667–670.
20. Lakemeyer M. Opiathalgie Schmerzmittel und Verkehrssicherheit. *Berichte der bundesanstalt fur Strassenwesen. Mensch und sicherheit* M 86. Bergisch Gladbach 1998. W: Van den Bosch G., De Doncker M., Vercruyse P. i wsp. red. Driving and intrathecal morphine administration. *Eur. J. Pain* 2001; 5: 443–447.
21. Bruera E., Macmillan K., Hanson J. i wsp. The cognitive effects on the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989; 39: 13–16.
22. Hanks G.W., O Neill W.M., Simpson P. i wsp. The cognitive and psychomotor effects of opioid analgesics II. A randomized controlled trial of single doses of morphine, lorazepam and placebo in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 48: 455–460.
23. O'Neill W.M., Hanks G.W., Simpson P. i wsp. The cognitive and psychomotor effects of morphine in healthy subjects: a randomized controlled trial of repeat (four) oral doses of dextropropyphene, morphine, lorazepam and placebo. *Pain* 2000; 85: 209–215.
24. Walker D., Zacny J., Galva K. i wsp. Subjective, psychomotor and physiological effects of cumulative doses of mixed-action opioids in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2001; 155: 362–371.
25. Brooke C., Fransson B., Haggl F.B. i wsp. The effects of intravenous morphine on cognitive function in healthy volunteers. *J. Psychopharmacol.* 1998; 12: A45.
26. Lorenz J., Beck H., Bromm B. Cognitive performance, mood and experimental pain before and durnind morphine-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain. *Pain* 1999; 73: 369–375.
27. Galski T., Williams B., Ehle H. Effects of opioids on driving ability. *J. Pain Symptom Manage* 2000; 19 (3): 200–208.