

# Opioidy v léčbě chronické nenádorové bolesti

---

Adaptovaný doporučený postup „The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain – National pain center“. Jason W. Busse, Samantha Craigie, David N. Juurlink, D. Norman Buckley, Li Wang, Rachel J. Couban, Thomas Agoritsas, Elie A. Akl, Alonso Carrasco-Labra, Lynn Cooper, Chris Cull, Bruno R. da Costa, Joseph W. Frank, Gus Grant, Alfonso Iorio, Navindra Persaud, Sol Stern, Peter Tugwell, Per Olav Vandvik and Gordon H. Guyatt

CMAJ May 08, 2017 189 (18) E659-E666;

DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.170363>

Autoři: doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.; MUDr. Jan Lejčko; doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.; MUDr. Marek Hakl, Ph.D.; MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.; prof. PhDr. Andrea Pokorná, Ph.D.

Verze: 3.01

Datum: 20. 2. 2020

## Základní informace o KDP

**Administrativní číslo:** KDP-AZV-18-LB

**Název:** Opioidy v léčbě chronické nenádorové bolesti

**Kategorie/ typ:**

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

**Diagnózy:**

Kód(y) MKN10	Popis
R 52	Bolest nezařazená jinde
R 52.1	Chronická neztížitelná bolest
R 52.2	Jiná chronická bolest
M 54.1	Dorzalgie
M 54.9	Bolest zad
M 51	Onemocnění jiných meziobratlových plotének
M 53	Jiné dorzopatie nezařazené jinde
M17	Artróza kolenního kloubu – gonartróza [gonarthrosis]
R07.1-R07.4	Bolest hrudníku
M25.5	Bolest kloubu
M79.6	Bolest končetiny
F45.4	Bolest psychogenní

**Klíčová slova (MeSH):** Akutní bolest, chronická bolest, nenádorová bolest, nádorová bolest, neuropatická bolest, nociceptivní bolest, farmakoterapie, nefarmakologická léčba bolesti.

### Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D. j.kozak@fnmotol.cz +420 603 519 220	
Pracovní tým	MUDr. Jan Lejčko doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D. MUDr. Marek Hakl, Ph.D. MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.	
Metodik	prof. PhDr. Andrea Pokorná, Ph.D. apokorna@med.muni.cz +420 606 707 607	

### Členové panelu:

Jméno	Specializace	Podpis

S ohledem na skutečnost, že se jedná o adoptovaný KDP, který byl v původní podobě zajištěn dostatečným panelem odborníků, není u adoptované verze panel stanoven.

**Datum podání návrhu:** 1. 1. 2019

**Předpokládaný termín dokončení:** 31. 7. 2019

**Předpokládaný termín schválení MZ:** DD. MM. RRRR

**Doporučený termín aktualizace:** 2021

**Předložil garant (jméno, podpis):** doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.

## Obsah

---

Základní informace o KDP.....	2
Východiska.....	5
Guideline (klinické) otázky/oblasti.....	9
Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO.....	9
Vyhledávání existujících relevantních KDP.....	10
Kritické hodnocení existujících KDP .....	12
Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP .....	13
Doporučení.....	17
Zahájení a dávkování opioidů u pacientů s CHNNB .....	20
Rotace a redukce dávky opioidů u pacientů s CHNNB .....	67
Prohlášení o nejlepší klinické praxi.....	78
Doporučující prohlášení expertů.....	79
Informace pro pacienty .....	90
Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení .....	97
Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátců ZP .....	97
Doporučení pro další výzkum .....	98
Další doplňující informace .....	98
Seznam použité literatury a zdrojů .....	99
Přílohy.....	118

## Východiska

---

### Rozsah doporučení

Cílem klinického doporučeného postupu je poskytnout vodítko pro používání opioidů v léčbě chronické nenádorové bolesti (dále i jako CHNNB – chronická nenádorová bolest) u dospělých pacientů (věk  $\geq 18$  let). Jako CHNNB je pro účely předloženého doporučeného postupu označován každý bolestivý stav, který trvá  $\geq 3$  měsíce a není spojený s diagnózou zhoubného nádoru.

Cílovou skupinou doporučeného postupu jsou všichni lékaři, kteří předepisují opioidy pro léčbu CHNNB, a odborníci, kteří se podílejí na tvorbě pravidel a rámcových podmínek v této oblasti. Cílová skupina tedy zahrnuje (ale není omezena na):

- Praktické lékaře.
- Oborové specialisty, kteří pečují o pacienty s CHNNB.
- Nurse practitioners – sestry specialistky (tato pozice v českém zdravotnickém systému neexistuje. Nejedná se o všeobecné sestry dle platné legislativy ČR, ale zvláště kvalifikované nelékařské zdravotnické pracovníky, kteří mohou v Kanadě, UK a USA mimo jiné také předepisovat léky [pozn. překladatele]).
- Pracovníky regulačních orgánů a institucí a tvůrce zdravotní politiky.

#### **Sekundární cílovou skupinou tohoto doporučeného postupu jsou:**

- Pacienti, kteří trpí chronickou nenádorovou bolestí.
- Farmaceuti.
- Ostatní zdravotničtí pracovníci, kteří se podílejí na péči o pacienty s CHNNB.

#### **Doporučený postup se netýká užití opioidů v následujících klinických situacích:**

- Nádorová bolest.
- Závislost na opioidech a poruchy či poškození v důsledku užívání opioidů.
- Akutní a subakutní bolest (bolest trvající méně než 3 měsíce).
- Mírnění bolesti a utrpení u pacientů v závěru života.

## Základní informace

Termín CHNNB zahrnuje všechny bolestivé stavy, které trvají déle než 3 měsíce a nesouvisí s nádorovým onemocněním. Podle 7 celonárodních průzkumů provedených v letech 1994 až 2008, trpí 15–19 % dospělých Kanadčanů CHNNB [178]. Prevalence CHNNB narůstá s věkem a je významně vyšší u žen a také u pacientů s nižším vzděláním [170, 178]. Ačkoliv definice CHNNB pracuje s časovým údajem 3 měsíce, u většiny pacientů trvá mnohem déle. Jedna studie např. zjistila, že 54 % Kanadčanů, kteří trpí CHNNB, udává, že tato bolest trvá déle než 10 let a 25 % odpovědělo, že bolest trvá více než 20 let [188].

CHNNB významně ovlivňuje denní aktivity a má značný negativní vliv na celkovou kvalitu života a na funkční zdatnost [103, 145, 218, 218, 48, 196]. Disabilita způsobená CHNNB je spojená s vysokým objemem pracovní neschopnosti a snížené pracovní schopnosti [25, 209, 198, 175]. Díky poklesu pracovní produktivity a zvýšeným nákladům na zdravotní péči je CHNNB z hlediska zdravotního systému spojena s vysokými náklady [105]. V Ontariu jsou celkové náklady na zdravotní péči u pacientů s CHNNB vyšší než 1742 USD na osobu. V Kanadě jsou celkové náklady (včetně přímých i nepřímých) na léčbu CHNNB odhadovány na 43 miliard USD [138]. Chronická bolest, která nesouvisí s nádorovým onemocněním, je v Kanadě nejčastějším důvodem čerpání zdravotní péče a disability u dospělé populace v produktivním věku.

Lékaři především v severní Americe v posledních letech výrazně zvýšili preskripci opioidů v léčbě CHNNB. Objem předepsaných opioidů vzrostl z 10 209 definovaných denních dávek (DDD) na milion obyvatel v roce 2001 na 30 540 DDD na milion obyvatel v roce 2014 [106, 107]. Počet pacientů léčených vysokými dávkami opioidů (dávka  $\geq$  200 mg ekvivalentu perorálního morfinu) vzrostl ze 781 na 1000 léčených pacientů v roce 2006 a z 961 na 1000 léčených pacientů v roce 2011 [76].

Někteří výzkumníci došli k závěru, že tyto trendy ve spotřebě opioidů nevedly k žádné změně v prevalenci CHNNB a nezakládají se na žádném novém průkazu o účinnosti opioidů v léčbě CHNNB [198]. Narůstající spotřeba opioidů může být částečně vysvětlena agresivním marketingem výrobců opioidů a výsledkem kampaně, v jejímž důsledku jsou lékaři aktivnější ve vyhledávání a léčbě pacientů s chronickou bolestí [155, 38, 112, 211].

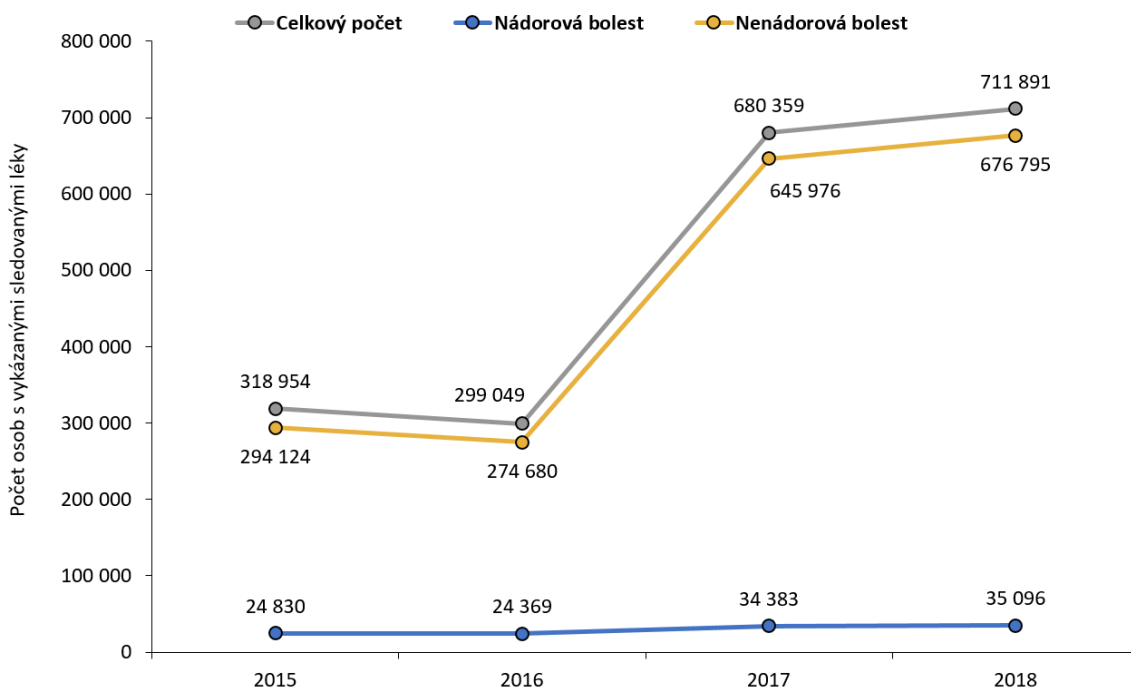
Přístup k předepisování opioidů pro CHNNB je mezi kanadskými lékaři velmi variabilní [51]. Užívání opioidů pro CHNNB je provázáno významnými riziky. V Ontariu se mezi lety 2004 a 2013 zdvojnásobil počet pacientů přijatých do státních programů k řešení problémů spojených s užíváním opioidů (z 8799 na 18 232). Počet úmrtí způsobených užíváním opioidů (s výjimkou heroinu) vzrostl ze 127 v roce 1991 na 540 v roce 2010 a nadále roste [52, 76, 223]. Celkově 1 pacient z 550 pacientů léčených opioidy zemřel v důsledku komplikací spojených s užíváním opioidy, a to v průměru 2,6 roku od vystavení prvního receptu na opioid. U pacientů, kteří užívají dávku  $\geq$  200 mg ekvivalentu perorálního morfinu denně, je tento poměr 1:32 [113].

Kanadští lékaři a regulační autority si uvědomují narůstající potřebu pravidel a doporučení pro předepisování opioidů pro CHNNB. V roce 2017 byla v rámci Federation Of Medical Regulatory Authorities of Canada – FMRAC a ve spolupráci s provinčními a územními regulačními orgány vytvořena „*Národní skupina pro doporučené postupy pro užívání opioidů*“, která měla za úkol vytvořit klinický doporučený postup: Kanadské doporučení pro bezpečné a efektivní užití opioidů v léčbě CHNNB. Práce na dokumentu vycházela

z doporučení Národní skupiny pro užití opioidů z roku 2010 [150]. Kritici těchto doporučení zdůrazňovali, že některá doporučení byla mnohem méně specifická, než by bylo třeba. Většina doporučení byla navíc formulovaná ve smyslu podpory a doporučení předepisování opioidů. Velmi malá pozornost byla věnována otázce, kdy opioidy u pacientů s CHNNB nepředepsat.

V roce 2014 Kanadská federální vláda rozšířila zaměření Národní protidrogové strategie z nelegálních drog také na oblast nesprávného užívání a zneužívání předepsaných opioidů. „Health Canada“ následně formou grantu podpořila výzkumníky na McMaster University, aby provedli zásadní revizi Kanadských doporučení pro užití opioidů v léčbě CHNNB z roku 2010. Projektový tým pro tvorbu Doporučených postupů v roce 2017 je složen z odborníků na léčbu CHNNB, na farmakologii opioidů, na systematické review a tvorbu doporučených klinických postupů, ale také ze zástupců pacientů a pracovníků regulačních orgánů a institucí. Cílem je vytvořit doporučený postup založený na důkazech, který by v Kanadě podpořil racionální a bezpečné klinické rozhodování o užití opioidů. Toto nové doporučení zohlednilo všechny publikované práce a data po roce 2010 (od vydání posledního doporučeného postupu) a má za cíl dostát standardům pro tvorbu důvěryhodných doporučených postupů [127] a přispět k užití opioidů v léčbě CHNNB založené na důkazech.

**V České republice** byla **provedena analýza zaměřená na léčbu pacientů s CHNNB** opioidy z dat spravovaných Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů. Hlavním zdrojem informací byl Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZZS), který obsahuje data zdravotních pojišťoven v hospitalizační i ambulantní oblasti, včetně kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě; v současnosti jsou data k dispozici za období 2010–2018. Prezentována budou data z analýzy za období 2015–2018, kdy bylo celkem vybranými opioidními léčivy (viz metodika analýzy) léčeno celkem 1 363 495 pacientů (CHNNB – 1 267 389, nádorová bolest [NB] – 96 106). V jednotlivých letech od roku 2015 do roku 2018 stoupal počet pacientů léčených opioidy a poměr pacientů s CHNNB a NB se lišil (rok 2015: CHNNB – 294 124, NB – 24 830; rok 2016: CHNNB – 274 680, NB – 24 369; rok 2017: CHNNB – 645 976, NB – 34 383; rok 2018: CHNNB – 676 795, NB: 35 096). V roce 2017 se začaly vykazovat léky z ATC skupin: N02AJ06 – KODEIN A PARACETAMOL a N02AJ13 – TRAMADOL A PARACETAMOL, z tohoto důvodu došlo ke skokovému nárůstu počtu pacientů léčených opioidy mezi léty 2016 a 2017.



**Obr. č. 1: Počet osob s chronickou bolestí v populaci ČR (Zdroj dat: NRHZZ 2015–2018)**

Rovněž spotřeba opioidů vyjádřená obvyklou denní terapeutickou dávkou (ODTD) stoupala. Zatímco v roce 2015 činila u CHNNB – 19 968 490,02 ODTD u všech sledovaných léčiv, u NB – 3 284 663 ODTD; v roce 2018 to již bylo u CHNNB – 74 961 530 ODTD a u NB – 6 336 545 ODTD.

**Z hlediska demografické skladby pacientů léčených opioidy v roce 2018** tvoří muži 41 % pacientů, kteří jsou zařazeni do kategorie CHNNB, ženy tvoří 59 %. Průměrný věk mužů léčených s CHNNB je o 6 let nižší než průměrný věk žen (59 vs. 65 let). U kategorie pacientů s NB je počet i věk mužů a žen srovnatelný (data pro rok 2018 z NRHZZ – osoby s CHNNB: N = 676 795); osoby s NB: N = 35 096).

**Z hlediska počtu osob s CHNNB dle regionů** připadalo v České republice (podle dat NRHZZ) v roce 2018 celkem 6 369 osob s CHNNB na 100 000 obyvatel (6,4 % populace). Nejvyšší standardizovaný výskyt je ve Zlínském a Jihočeském kraji, naopak nejnižší počet zaznamenaných případů vzhledem k počtu obyvatel je v hlavním městě Praha.

**Z hlediska počtu osob s NB dle regionů** v České republice (podle dat NRHZZ) v roce 2018 připadalo 330 osob s NB na 100 000 obyvatel (0,3 % populace). Nejvyšší standardizovaný výskyt je v Jihočeském, Zlínském a Olomouckém kraji, naopak nejnižší počet zaznamenaných případů vzhledem k počtu obyvatel je v hlavním městě Praha.

**Nejčastější diagnózy u pacientů s CHNNB za rok 2018.** Tři nejčastější diagnózy při medikaci sledovaných léků (opioidů) jsou M54 – Dorzalgie, dálel10 – Esenciální (primární) hypertenze a stavy pod kódem Z00 – Celková prohlídka a vyšetření osob bez obtíží nebo uvedené diagnózy. Navazují diagnózy spojené s onemocněním a bolestmi pohybového aparátu: M 51 – Onemocnění jiných meziobratlových plotének, M 53 – Jiné dorzopatie nezařazené jinde a M17 – Artróza kolenního kloubu – gonartróza.



## Guideline (klinické) otázky/oblasti

---

Každé jednotlivé téma doporučených postupů bylo formálně řešeno výzkumnou otázkou, na kterou byla hledána odpověď formou systematického review publikovaných klinických dat. Otázky byly formulovány ve formátu PICO (populace, intervence, komparátor, výsledek).

1. Kapitola 1.: Rozsah doporučení a jak doporučení užívat, Kapitola 2.: Základní informace a metodika (překládající – MUDr. O. Sláma, Ph.D.)
2. Kapitola 3.: Zahájení a dávkování opioidů u pacientů s CHNNB (překládající – doc. J. Fricová, Ph.D., MUDr. Marek Hakl, Ph.D.)
3. Kapitola 4.: Rotace a redukce dávky opioidů u pacientů s CHNNB, Kapitola 5.: Prohlášení o nejlepší klinické praxi. Kapitola 6. a 7.: Doporučení a prohlášení expertů (překládající MUDr. J. Lejško)
4. Metodická a odborná podpora včetně přípravy podkladů a analytických výstupů (překládající prof. PhDr. A. Pokorná, Ph.D.)

## Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

---

Detailně popsané klinické otázky jsou vždy uvedeny v jednotlivých kapitolách konkrétních doporučení.

## Vyhledávání existujících relevantních KDP

---

Na základě primárních zahrnujících kritérií podle PICO byla stanovena vyhledávací strategie a provedeno systematické vyhledávání existujících klinických doporučených postupů (KDP). Bylo provedeno dvoufázové hodnocení nalezených KDP na základě zahrnujících a vylučujících kritérií.

### Zdroje vyhledávací strategie

- PubMed
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Canadian Medical Association Infobase
- Food and Drug Administration
- Directory of evidence-based information Web sites
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- CHU de Rouen - Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Bibliotheque médicale AF Lemanissier
- Direction de la lutte contre le cancer - Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
- SOR: Standards, Options et Recommandations
- Registered Nurses Association of Ontario
- Agency for Quality in Medicine
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- Jiný:

## Výsledek vyhledávání

- existuje relevantní KDP
  - je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)
    - adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013)
  - není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)
    - existuje relevantní a kvalitní systematické review\*
      - update systematického review a tvorba nového KDP
    - neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*
      - tvorba nového KDP
- neexistuje relevantní KDP
  - existuje relevantní a kvalitní systematické review\*
    - update systematického review a tvorba nového KDP
  - neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*
    - tvorba nového KDP

\* Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následně zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP.

## Kritické hodnocení existujících KDP

---

### Hodnocení kvality:

Všichni členové týmu souhlasili s přijetím celého KDP, včetně všech jeho doporučení. Klinické doporučené postupy „*The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center*“ Jason W. Busse, Samantha Craigie, David N. Juurlink, D. Norman Buckley, Li Wang, Rachel J. Couban, Thomas Agoritsas, Elie A. Akl, Alonso Carrasco-Labra, Lynn Cooper, Chris Cull, Bruno R. da Costa, Joseph W. Frank, Gus Grant, Alfonso Iorio, Navindra Persaud, Sol Stern, Peter Tugwell, Per Olav Vandvik and Gordon H. Guyatt. CMAJ May 08, 2017 189 (18) E659-E666, byly hodnoceny třemi hodnotiteli, kliniky a metodiky AGREE II nástrojem. Celkově byly hodnocené klinické doporučené postupy doporučeny k používání v praxi a jsou vhodné k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A) [231, 232]. Toto rozhodnutí vycházelo z hodnocení kvality, aktuálnosti, obsahu, shody, přijatelnosti a použitelnosti doporučení ve zdrojovém KDP.

### Hodnocení aktuálnosti:

Zvolené doporučení je aktuální.

### Hodnocení obsahu:

Obsah doporučení je relevantní v celém rozsahu.

### Hodnocení vědecké validity:

Doporučení bylo obecně hodnoceno jako vědecky validní. Shoda mezi důkazy, jejich interpretací a doporučeními je v kontextu daných KDP vysoká.

### Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:

Doporučení v KDP byla hodnocena jako přijatelná a použitelná v kontextu českého zdravotnictví (viz Příloha C).

# Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

## Metodologie

Při tvorbě těchto doporučených postupů jsme se řídili standardy pro tvorbu důvěryhodných doporučených postupů [127]. Navíc jsme využili inovativní přístupy, jako je přímé zapojení pacientů, standardizované složení panelu a systematické řešení možných střetů zájmu. Provedli jsme systematický přehled publikovaných dat. Při hodnocení stupně průkaznosti a tvorbě doporučení jsme využili systém GRADE.

### Složení panelu a řešení potenciálních střetů zájmu

Na tvorbě doporučených postupů se podílely následující skupiny:

- 4členný výbor byl zodpovědný za plánování, politická rozhodnutí a za celkový dohled nad procesem.
- 15členný panel byl složen ze 13 lékařů s metodologickou zkušeností s tvorbou doporučených postupů a 2 zástupců pacientů. Panel formuloval jednotlivá doporučení, formou hlasování jednotlivá doporučení schvaloval a nese finální zodpovědnost za podobu doporučeného postupu.
- 13členný multidisciplinární tým expertů na problematiku léčby CHNNB a předepisování opioidů plnil ve vztahu k panelu poradní roli.
- 16členný poradní sbor zástupců pacientů.

### Síla doporučení

Doporučení v tomto dokumentu jsou v souladu se standardy pro tvorbu důvěryhodných doporučení a v souladu se systémem GRADE jsou kategorizována jako silná a slabá doporučení [84, 127].

Silné doporučení znamená, že všichni, nebo téměř všichni informovaní pacienti by si zvolili daný doporučený postup. Pro lékaře to znamená, že postup podle daného doporučení je správným postupem u všech, nebo téměř všech pacientů. Silná doporučení jsou kandidáty na indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Slabé doporučení znamená, že většina informovaných pacientů by sice zvolila doporučený postup, ale významná menšina by volila postup alternativní. U slabých doporučení musí lékaři respektovat, že pro různé pacienty budou přiměřené a správné různé postupy. Lékař by měl pacientovi napomáhat a asistovat, aby se rozhodl pro léčebný postup, který bude v souladu s jeho hodnotami a preferencemi. Slabá doporučení by neměla sloužit jako základ pro tvorbu standardů péče (s výjimkou standardů pro sdílené rozhodování).

Doporučený postup také obsahuje doporučení dobré klinické praxe a doporučení expertů, která jsou odlišná od doporučení na základě GRADE systému. Doporučení dobré praxe vycházejí z klinického úsudku a zkušeností, jsou podporovány nepřímými důkazy a mohou pro pacienta znamenat zřetelný benefit. Klinické doporučení expertů se týká především oblastí, pro které nebyly publikovány žádné důkazy, nebo jsou tyto důkazy nedostatečné pro tvorbu formálního doporučení a nemají sílu a průkaznost doporučení na základě systému GRADE ani doporučení dobré praxe.

## Tvorba doporučení

Při procesu tvorby doporučení na základě důkazů byl využit systém GRADE [7, 8, 10, 11].

V lednu 2017 proběhlo dvoudenní setkání. Všichni členové panelu a kliničtí experti společně se zástupci *Health Canada* se zúčastnili prvního dne. Hlavním cílem bylo formulovat expertní doporučení pro oblasti, ve kterých nejsou k dispozici žádné, nebo pouze velmi limitované důkazy.

Členové panelu a dva členové *Health Canada*, kteří byli přizváni jako pozorovatelé s poradním hlasem, pokračovali v práci druhý den. Panelisti znovu zhodnotili relevantní důkazy pro každé jednotlivé doporučení. Poté všichni členové panelu anonymně hlasovali pomocí speciálního hlasovacího softwaru (ietd.epistemonikos.org) a jednotlivá doporučení ohodnotili jednou z následujících kategorií: silně pro, slabě pro, slabě proti, silně proti.

Pro každé doporučení panel zhodnotil stupeň průkaznosti, poměr mezi přínosy a riziky, a to v kontextu dokumentu *Hodnoty a preference*. Pro přijetí doporučení byla nezbytná shoda více než 80 % členů panelu. Pokud nebylo dosaženo 80% shody, následovaly další diskuse a následně se opakovala volba. Ve všech případech bylo při finálním hlasování dosaženo shody.

Každý člen panelu, který s některým doporučením nesouhlasil, mohl vyjádřit odmítavý postoj v průběhu osobního setkání členů panelu. Nikdo z členů panelu ale takové stanovisko nezaujal.

Naše systematická review buď přinesla dostatek důkazů pro formulaci formálního klinického doporučeného postupu, nebo konstatovala nedostatečné důkazy v dané oblasti; a v tom případě nebylo formální doporučení vytvořeno a expertní skupina byla vyzvána k formulování doporučeného stanoviska odborníků (expertního doporučení). Pro systematická review, která přinesla dostatečné důkazy, byl vytvořen profil důkazu, který strukturovaně shrnul výsledky (outcomes).

Panel dále formuloval 3 doporučení dobré klinické praxe, a to na základě nepřímých klinických důkazů o výrazném klinickém přínosu. Zástupci *Health Canada* se podíleli na výběru doporučení dobré klinické praxe.

Na základě systému GRADE jsou doporučení charakterizovaná jako „silná“ nebo jako „slabá“. Ve finálním dokumentu je sloveso „doporučujeme“ použito u „silných“ doporučení a sloveso „navrhujeme“ v případě „slabých“ doporučení. Tabulka č. 1 přináší návrh interpretace „silných“ a „slabých“ doporučení pro pacienty, lékaře a tvůrce zdravotní politiky.

Tab. č. 1: Interpretace slabých a silných doporučení v rámci systému GRADE

Koho se týká	Silné doporučení	Slabé doporučení
<b>Pacienti</b>	Všichni, nebo téměř všichni informovaní pacienti by si zvolili daný doporučený postup a pouze velmi malé procento pacientů by si tento postup nezvolilo.	Většina informovaných pacientů by si zvolila navržený postup. Významná menšina pacientů by zvolila postup jiný.
<b>Zdravotní pracovníci (Lékaři a ostatní zdravotníci)</b>	Všichni, nebo téměř všichni pacienti by měli být léčeni daným způsobem. Nepředpokládá se potřeba zvláštních rozhodovacích nástrojů pro rozhodování o péči, která je konzistentní s jejich hodnotami a preferencemi.	Je třeba uznat, že v dané situaci mohou být pro pacienta přiměřené různé postupy. Lékař by měl pacientovi pomoci zvolit takový postup a způsob léčby, který by byl konzistentní s jeho hodnotami a preferencemi s využitím vhodných rozhodovacích nástrojů.
<b>Tvůrci zdravotní politiky</b>	Doporučení mohou být ve většině situací použita jako závazná doporučení a standardizovaný postup péče. Dodržování (adherence) takového doporučení může být použito jako indikátor kvality péče.	Doporučení a návrhy z této kategorie musí být před zapracováním do směrnic a standardizovaných postupů podrobeny diskusi se zapojením všech zúčastněných a zainteresovaných stran.

### Řešení potenciálních střetů zájmu

Všichni členové pracovní skupiny pro přípravu doporučených postupů si byli vědomi závažnosti řešení potenciálních intelektuálních nebo finančních střetů zájmu. Všichni členové panelu i expertního poradního týmu vyplnili na začátku procesu tvorby doporučených postupů podrobný formulář o možném střetu zájmu. Prohlášení o střetu zájmu členové panelu vyplňovali ještě jednou, v lednu 2017, před finalizací textu doporučení. Patnáctičlenný panel byl složen z expertů, u kterých byl střet zájmu vyloučen.

### Spolupráce se zástupci pacientů

Abychom zajistili maximální zapojení pacientů při tvorbě doporučeného postupu, byl kromě dvou zástupců pacientů v 15členném panelu, vytvořen ještě samostatný *patientský poradní sbor*, který čítal 16 pacientů. Pacienti byli vybráni na doporučení lékařů ze všech oblastí Kanady. Celkem 15 z 16 členů *patientského sboru* v minulosti nebo aktuálně užívalo opioidy. Jeden člen *patientského sboru* měl zkušenost se závislostí na opioidech a její léčbou, jeden zástupce byl blízký příbuzný pacienta, který zemřel v důsledku předávkování lékařem předepsanými opioidy. *Patientský poradní sbor* poskytoval zpětnou vazbu ke stanoveným výzkumným otázkám a k návrhům doporučení a prostřednictvím emailových a telefonických diskusí se podílel na formulaci doporučení.

### Metodika epidemiologické analýzy

Analýza vychází z dat spravovaných Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů. Využita byla data z **Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS)**, který obsahuje data zdravotních pojišťoven v hospitalizační

i ambulantní oblasti, včetně kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě; v současnosti jsou data k dispozici za období 2010–2018. Hodnocena byla data za 4leté období let 2015–2018. Přičemž pacient s chronickou nenádorovou bolestí (CHNNB) je definován vykááním alespoň jednoho z níže uvedených léčiv a zároveň nemá ve stejný den s léčivem vykázanou diagnózou z rozsahu C00 – D48 dle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10):

- N02AA01 – MORFIN
- N02AA03 – HYDROMORFON
- N02AA05 – OXYKODON
- N02AA08 – DIHYDROKODEIN
- N02AA55 – OXYKODON A NALOXON
- N02AB03 – FENTANYL
- N02AE01 – BUPRENORFIN
- N02AJ06 – KODEIN A PARACETAMOL
- N02AJ13 – TRAMADOL A PARACETAMOL
- N02AX02 – TRAMADOL
- N02AX06 – TAPENTADOL

Pacienti s nádorovou bolestí byli identifikováni tak, že musí mít v jeden den vykázáno jedno z léčiv uvedených výše a diagnózu z rozsahu C00 – D48 dle MKN-10.



## Doporučení

---

### Doporučení 1: Kdy zvažovat zahájení léčby opioidy u pacientů s CHNNB.

#### Silné doporučení

Před provedením testu klinické účinnosti opioidů doporučujeme optimalizovat neopioidní farmakoterapii a nefarmakologickou léčbu.

**Doporučení 2: Pro pacienty s CHNNB, kteří nemají v anamnéze onemocnění v důsledku užívání návykových látek ani jiné aktivní psychiatrické onemocnění a trpí trvalou závažnou bolestí i přes optimalizaci neopioidní léčby.**

#### Slabé doporučení

Navrhujeme spíše přidat opioidy formou testu klinické účinnosti než pokračovat v léčbě bez opioidů.

*Testem klinické účinnosti opioidů rozumíme zahájení, titraci a pečlivé sledování léčebné odpovědi. Pokud není dosaženo podstatného zlepšení kontroly bolesti a funkčního stavu, je podávání opioidů ukončeno. Studie, které identifikovaly onemocnění z užívání návykových látek jako rizikový faktor pro nepříznivý výsledek léčby opioidy, pracovaly především se syndromem závislosti na alkoholu a omamných látkách, a někdy odkazovaly k diagnózám zahrnutým v kapitole Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-9)<sup>1</sup>. Psychiatrická onemocnění identifikovaná jako rizikový faktor pro nepříznivý výsledek opioidní léčby zahrnovala obecně úzkost a depresi, včetně kategorií uvedených v MKN-9, dále “psychiatrické diagnózy”, “poruchy nálady” a „post-traumatickou stresovou poruchu“.*

**Doporučení 3: Pro pacienty s CHNNB, kteří současně trpí onemocněním z užívání návykových látek.**

#### Silné doporučení PROTI

Doporučujeme opioidy neužívat.

*Lékař by měl doporučit a podpořit léčbu onemocnění z užívání návykových látek, pokud ještě nebyla zahájena. Studie, které identifikovaly onemocnění z užívání návykových látek jako rizikový faktor pro nepříznivý výsledek léčby opioidy, pracovaly především se syndromem závislosti na alkoholu a omamných látkách, a někdy odkazovaly k diagnózám zahrnutým v kapitole MKN-9.*

**Doporučení 4: Pro pacienty s CHNNB s aktivním psychiatrickým onemocněním, kteří mají trvalou závažnou bolest i přes optimalizaci neopioidní léčby.**

#### Slabé doporučení

Navrhujeme stabilizovat základní psychiatrické onemocnění dříve, než bude zvažován terapeutický pokus (test klinické účinnosti) opioidy.

---

<sup>1</sup> V ČR je využívána MKN verze 10, ale nejedná se o rozdíly u sledovaných stavů.

**Doporučení 5: Pro pacienty s CHNNB, kteří v minulosti trpěli onemocnění z užívání návykových látek a kteří mají trvalou závažnou bolest i přes optimalizaci neopioidní léčby.**

#### **Slabé doporučení**

Navrhujeme spíše pokračovat v neopioidní léčbě než testovat klinickou účinnost opioidů.

*Studie, které identifikovaly onemocnění z užívání návykových látek jako rizikový faktor pro nepříznivý výsledek léčby opioidy, pracovaly především se syndromem závislosti na alkoholu a omamných látkách, a někdy odkazovaly k diagnózám zahrnutým v kapitole MKN-9.*

#### **Doporučení 6 a 7: Pro pacienty s CHNNB, kteří zahajují dlouhodobou léčbu opioidy**

**Doporučení 6: Doporučujeme omezit předepsanou denní dávku na ekvivalent 90 mg perorálního morfinu spíše než stanovit limit vyšší nebo předepisovat bez dávkového limitu.**

#### **Silné doporučení**

*Někteří pacienti mají významný klinický přínos z dávek vyšších než ekvivalent 90 mg perorálního morfinu. V těchto případech doporučujeme zvážit konzultaci kolegy k získání druhého názoru na možnost navýšení denní dávky nad ekvivalent 90 mg perorálního morfinu.*

**Doporučení 7: Pro pacienty s CHNNB, kteří zahajují léčbu opioidy, doporučujeme omezit předepsanou dávku na méně než ekvivalent 50 mg perorálního morfinu denně.**

#### **Slabé doporučení**

*Slabé doporučení na omezení dávky na méně než ekvivalent 50 mg perorálního morfinu ale současně jsme si vědomi, že někteří pacienti budou ve snaze dosáhnout lepší kontroly bolesti ochotni podstoupit vyšší riziko spojené s předepsáním vyšších dávek než 50 mg denně.*

#### **Rotace a snižování dávky u pacientů s CHNNB**

**Doporučení 8: Pro pacienty s CHNNB, kteří užívají opioidy a mají přetrvávající závažnou bolest a/nebo závažné nežádoucí účinky.**

#### **Slabé doporučení**

Navrhujeme provést rotaci opioidů spíše než pokračovat v podávání stejného opioidu.

*Rotace opioidu může být u těchto pacientů prováděna souběžně se snahou o redukci celkové dávky opioidu.*

## **Doporučení 9: Pro pacienty s CHNNB, kteří současně užívají opioidy v denní dávce vyšší než ekvivalent 90 mg perorálního morfinu.**

### **Slabé doporučení**

Navrhujeme snížení dávky opioidů na nejnižší ještě účinnou dávku, včetně zvážení možnosti úplného vysazení, spíše než pokračování v zavedené opioidní léčbě beze změny.

*Někteří pacienti mohou pociťovat výrazné zhoršení bolesti a zhoršení celkového funkčního stavu, které přetrvávají déle než měsíc po malém snížení dávky opioidů. Další pokusy o snižování dávky by v těchto případech měly být dočasně přerušeny, nebo by od nich mělo být zcela upuštěno.*

## **Doporučení 10: Pro pacienty s CHNNB, kteří užívají opioidy, a snaha o snížení dávky je provázána závažnými komplikacemi.**

### **Silné doporučení**

Doporučujeme zavedení formálního multidisciplinárního léčebného programu.

*Jsme si vědomi ekonomické nákladnosti a omezené dostupnosti formálních multidisciplinárních programů zaměřených na snižování užívání opioidů. Určitou alternativu představuje koordinovaná „ad hoc“ spolupráce se zdravotníky – specialisty jiných oborů, na které se může ošetřující lékař obracet v případě jejich dostupnosti (takové mezioborové konzilium by mohlo zahrnovat, např. praktického lékaře, zdravotnickou sestru, klinického farmaceuta, lékaře RHB, fyzioterapeuta, ergoterapeuta, adiktologa, psychiatra a psychologa a podle situace i další profese).*

## Zahájení a dávkování opioidů u pacientů s CHNNB

Tato část poskytuje návod, zda a jak zahájit léčbu opioidy, u jakých pacientů a za jakých okolností. Jsou zde poskytnuty praktické pokyny týkající se optimálního dávkování při zahájení léčby opioidy.

### Doporučení 1: Při zvažování léčby u pacientů s CHNNB

#### Silné doporučení

Doporučujeme optimalizovat farmakoterapii neopioidními analgetiky a nefarmakologickými metodami raději než léčbu opioidy.

#### Praktické informace

Tabulka č. 2 uvádí některé ze specifických léčebných postupů, které jsou k dispozici pro léčbu CHNNB a důkazy a sílu doporučení pro každý uvedený postup.

<b>Tab. č. 2: Neopioidní léčba pro CHNNB</b>		
<b>Chronická nenádorová bolest</b>	<b>Kvalita důkazu (síla – stupeň doporučení)</b>	<b>Terapie s určitým důkazem efektivity</b>
Chronická bolest zad	Střední až vysoká	NSAID, duloxetin a benzodiazepiny jsou účinnější než placebo či předstíraná léčba (sham), žádná léčba, obvyklá péče, nebo objednání k vyšetření [41].
Revmatoidní artritida, osteoartritida, fibromyalgie, bolest zad, intermitentní klaudikace, dysmenorrhoea, funkční poruchy krční páteře, míšní poranění, post-poliomyelitický syndrom, patellofemorální bolest	Nízká	Fyzická aktivita snížila závažnost bolesti a zlepšila fyzickou výkonnost. Postižení bylo spojeno se svalovou bolestí [71].
Fibromyalgie	Slabá	Pravidelné fyzické cvičení pravděpodobně snižuje bolest u pacientů s fibromyalgií [168].
Chronická bolest zad	Nízká až střední	Krátce až střednědobé účinky Taichi, mindfulness meditace, cvičení, multidisciplinární rehabilitace, spinální manipulace, masáže a akupunktury. Účinky na fyzickou výkonnost byly obecně menší než vliv/efekt na bolest [41, 40].

**Tab. č. 2: Neopioidní léčba pro CHNNB**

<b>Chronická nenádorová bolest</b>	<b>Kvalita důkazu (síla – stupeň doporučení)</b>	<b>Terapie s určitým důkazem efektivity</b>
Bolesti zad, osteoartróza kolen, bolest krční páteře, fibromyalgie, silné bolesti hlavy nebo migrény	Nízká až velmi nízká	Akupunktura, jóga, masáže, manipulace páteře, osteopatické manipulace, Taichi, relaxační techniky mohou pomoci některým pacientům zvládat bolest [149].

Organizace CADTH (nezávislá, kanadská, nezisková organizace, která je zodpovědná za to, aby poskytovala objektivní důkazy, hodnocení která informují o optimálním užívání léků a zdravotnických prostředků [pozn. překladatele]) sestavila nejlepší dostupné důkazy, aby informovala o terapii bez opioidů pro rozhodování o terapii pro chronickou nenádorovou bolest. Dostupné důkazy na webových stránkách: [www.cadth.ca/opioids](http://www.cadth.ca/opioids) a [www.cadth.ca/pain](http://www.cadth.ca/pain).

### **Klíčové informace pro rozhodování**

#### **Přínosy (benefity)/Rizika**

##### **Minimální benefit nebo minimální rozdíl mezi doporučenými alternativami**

Opioidy mohou mít podobné účinky na úlevu od bolesti jako NSAID, tricyklická antidepresiva nebo nabilon (syntetický cannabinoid) (**slabé důkazy**). Použití opioidů pro CHNNB může mít za následek zhoršení fyzické výkonnosti ve srovnání s NSAID, antikonvulzivy, tricyklickými antidepresivy nebo nabilonem. Opioidy zvyšují rychlost nástupu gastrointestinálních nežádoucích účinků ve srovnání s NSAID (silné důkazy) a mohou zvýšit rychlost gastrointestinálních nežádoucích účinků ve srovnání s antikonvulzivy a tricyklickými antidepresivy (**slabé důkazy**) [30]. Užívání opioidů je spojeno s rizikem vzniku závislosti v 5,5 % při užívání nízkých dávek (< 20 MED/den = morfinový ekvivalent denně), 0,2 % je uváděno riziko předávkování bez fatálních následků [54] a riziko smrtelného předávkování s fatálními následky je uváděno 0,1 % [113]; riziko předávkování se zvyšuje při užívání vyšších dávek opioidů. V roce 2013 se 4,9 % Američanů přiznalo k neléčebnému užívání opioidů na předpis. Údaje z populačních průzkumů potvrzují podobná data také u dospělých kanadské populace [60]. Tři studie uvádějí vztah mezi dávkou opioidů a rizikem předávkování bez fatálních následků [225, 54] a smrtelného předávkování [23]; nicméně žádná studie nesplnila požadavky naší rešerše. Kritéria pro posouzení způsobilosti zařazovaných studií vyžadovala, aby všichni pacienti byli léčeni opioidy od počátku studie a aby více než  $\geq 85$  % pacientů bylo léčeno pro CHNNB. Analýza rizika založeného na dávce opioidů popsána Dunnem et al. (2010) zahrnovala více než 50 % pacientů, kteří neužívali žádné opioidy. Kohorty studované Bohnertem et al. (2011) a Zedlerem et al. (2014) zahrnovaly méně než 85 % pacientů s chronickou nenádorovou bolestí.

## **Kvalita důkazů**

### **Nízká**

Kvalita důkazů hodnotící bolest, fyzickou výkonnost a gastrointestinální vedlejší účinky opioidů versus NSAID, opioidů versus antikonvulziv a opioidů versus antidepresiva se pohybovala od nízkých po mírné. Interval spolehlivosti byly široké, včetně významných přínosů a/nebo žádného klinicky významného účinku. Riziko zkreslení bylo uváděno jako vysoké v klinických hodnoceních opioidů versus antidepresiva (> 25%) a opioidů versus antikonvulziva (nedostatečný počet a zaslepení studie).

Předpokládané úmrtí po užití opioidů, nefatální předávkování opioidy, závislost na opioidech na předpis a zneužívání opioidů bylo uvažováno pouze u pacientů s CHNNB, kterým opioidy předepsány byly a nikoliv u těch, kteří užívali opioidy bez předpisu. Ve studiích pouze s jedním ramenem u pacientů užívajících opioidy si můžeme být jisti, že četnost nežádoucích událostí je rozdílná u pacientů s předepsanými opioidy oproti těm pacientům, kteří předepsané opioidy nemají.

## **Preference a důležitost**

### **Lze očekávat značnou variabilitu**

Pacienti kladou velkou důležitost jak na dosažení úlevy od bolesti, tak na zabránění výskytu nežádoucích účinků, jako je nevolnost, zvracení a zácpa. Mnohdy upřednostní vyhnutí se těmto nežádoucím účinkům spíše než mírnou úlevu od bolesti.

Společnost jako celek klade vysoký důraz na to, aby se výskyt sice poměrně vzácných, ale závažných vedlejších účinků (závislost, předávkování až úmrtí) snížil na co nejmenší míru. To koreluje s rozhodnutím o jiných lécích se závažnými vzácnými vedlejšími účinky a veřejnými a politickými reakcemi na zneužívání, úmrtí a závislost související s užíváním opioidů.

Sami pacienti s CHNNB však přikládají malý význam případným vzácným, leč závažným nežádoucím účinkům, jako je závislost, předávkování či smrt, a raději smění toto riziko za malou, ale subjektivně důležitou úlevu od bolesti. Pokud mají zkušenost se závažným nežádoucím účinkem, byť vzácným, jejich žebříček hodnot má tendenci se více přiblížit hodnotám běžným ve většinové společnosti.

## **Zdroje a další úvahy**

### **Významné oblasti, nebo potenciálně související oblasti, dosud neprozkoumané**

Nákladová efektivita opioidů proti alternativám bez opioidů:

Léčba založená na užívání NSAID může mít nižší průměrné náklady a vyšší účinnost ve srovnání s opioidy. Pravděpodobnost, že NSAID budou nákladově efektivní, je vyšší než pravděpodobnost, že opioidy budou nákladově efektivní na všech úrovních [114, 193]. Léčebné režimy založené na aplikaci naproxenu mohou být nákladově efektivnější ve srovnání s opioidy a jinými NSAID, jako je ibuprofen a celekoxib [114]. Karbamazepin může mít vyšší účinnost vzhledem k opioidům (tramadol), stejně jako další antikonvulziva (gabapentin), zároveň antidepresivum amitriptylin může mít nižší průměrnou cenu a vyšší účinnost než tramadol [36].

## **Ekonomický dopad nesprávného užívání, zneužívání a abúzu opioidů**

Léčebné náklady v důsledku škodlivého užívání opioidů jsou významné částečně i v důsledku komorbidit spojených s abúzem [72]. Náklady na léčbu subvencované pojišťovacím systémem se významně přenášejí do sociální oblasti; rozsah odhadovaných nákladů na jednoho pacienta za rok v Evropě je od 900–2 551 € až do 15,183 USD pro příjemce v programu „Medicaid beneficiary“ („Medicaid beneficiary“ je program zdravotního pojištění v USA, jehož účelem je asistence nákladů na léčbu seniorů ve státním zdravotnickém zařízení [pozn. překladatele]) [194, 222].

Navíc rizika nejsou limitována jen na pacienty, jak je doloženo na příkladech náhodného požití předepisovaných opioidů dětmi [59] a u kriminálních aktivit v souvislosti se zneužíváním opioidů [177]. Nepřímé náklady zahrnují ekonomickou zátěž danou neléčenou závislostí

### **Zdůvodnění**

Léčba opioidy, pokud je přidána k neopioidním analgetikům, může dosáhnout mírného zlepšení bolesti a funkce v porovnání s jinými postupy léčby bolesti. Nicméně je to za cenu možného (sice vzácného a neúmyslného, ale fatálního) předávkování, velmi časté fyzické závislosti a častého zneužívání. První linie léčby pacientů s CHNNB bez opioidů může dosáhnout podobného zlepšení a funkce (např. s použitím nesteroidních antirevmatik – NSAID, cvičení, kognitivně behaviorální terapie), ale bez možného následku ve smyslu vzniku závislosti a předávkování bez fatálních následků.

Obecně GRADE odmítá silná doporučení, pokud je kvalita důkazů pro kritické výsledky nízká nebo velmi nízká. Existuje nicméně pět vzorových situací, ve kterých mohou být odůvodněna silná doporučení i přes nízkou nebo velmi nízkou kvalitu důkazů. Jedním z nich je, když důkazy o nízké kvalitě naznačují rovnocennost dvou alternativ, ale vysoce kvalitní důkazy naznačují větší škody. V našem doporučení s nízkou kvalitou důkazů (většina je nepřímých) navrhuje rovnocennost opioidní terapie s řadou jiných neopioidních léčiv a nefarmakologické postupy, zatímco silné důkazy prokazují větší poškození opioidy.

### **Klinické otázky/PICO**

**Populace:** Pacienti s CHNNB zvažování pro zahájení první linie léčby bolesti.

**Intervence:** Klinické testování účinnosti opioidů.

**Komparátor:** Optimalizace léčby s použitím NSAID.

**Souhrn:** Minimálně významný rozdíl bolesti na 10 cm vizuální analogové stupnici (VAS) snížením o 1 cm.

Minimálně významný rozdíl pro fyzickou výkonnost na souhrnném 100 bodovém SF-36 zvýšením o 5 bodů.

Výsledek Časový rámeček	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu NSAID VS Opioidy	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Gastrointestinální nežádoucí účinky</b> do 6 měsíců	Relativní riziko 2.52 (CI 95% 1,54–4,13) Na základě údajů u 3 675 pacientů v 7 studiích (randomizované kontrolované). Sledování 6–26 týdnů	37/1000 VS 93/1000 Rozdíl: <b>56 více</b> na 1000 (CI 95% 20–116)	<b>Vysoká</b>	Opioidní terapie vedla k malému navýšení gastrointestinálních nežádoucích účinků.
<b>Bolest</b> 1–6 měsíců	Měření: 10 cm VAS Měřítka: 0–10 (nižší hodnota lepší) Na základě údajů u 2 250 pacientů během 13 let studie, (randomizované kontrolované). Sledování 1–6 měsíců.	Rozdíl: MD o 0,49 méně (CI 95% 1,24 méně – 0,26 více)	<b>Nízká</b> Z důvodu nekonzistence dat a nepřesností	Léčba opioidy může mít malý nebo žádný vliv na rozdíly v hodnocení bolesti ve srovnání s léčbou NSAID.
<b>Fyzická výkonnost</b> 1–4 měsíce	Měření: SF-36 Měřítka: 0–100 (vyšší hodnota lepší) Na základě údajů u: 1 972 pacientů sledovaných v 8 studiích (randomizované kontrolované). Sledování 4–16 týdnů	Rozdíl: MD 1,5 méně (CI 95% 3,08 méně – o 0,08 více)	<b>Střední</b> Kvůli vážným nepřesnostem	Léčba opioidy může mít malé nebo žádné rozdíly ve fyzické výkonnosti ve srovnání s léčbou NSAIDS.
<b>Závislost follow up</b> Sledování nehlášeno	Na základě údajů u 22 278 pacientů v 9 studiích	Riziko závislosti na opioidech je 5,5 % (95% CI 3,91–7,03 %)	<b>Střední</b> Kvůli vážným nepřesnostem	Léčba opioidy je spojena s pravděpodobným rizikem závislosti.
<b>Fatální předávkování</b> Medián 2,6 roku	Na základě údajů u 285 520 pacientů v 1 studii	Odhadovaná roční míra smrtelného předávkování byla 0,10 %; 0,14 %; 0,18 % a 0,23 % u pacientů po aplikaci < 20 mg ekvivalentu morfinu na den, 20–49 mg/den, 50–99 mg/den a > 100 mg/den.	<b>Vysoká</b>	Výsledkem terapie opioidy může být vzácné, ale významné riziko smrtelného (fatálního) předávkování.
<b>Nefatální předávkování</b> Sledování do 10 let	Na základě údajů u 9 940 pacientů v 1 studii	Odhadovaný roční počet předávkování 0,2 %; 0,7 % a 1,8 % u pacientů, po aplikaci < 20 mg ekvivalentu morfinu/den, 50 až 99 mg/den a více než 100 mg/den	<b>Střední</b> Kvůli vážným nepřesnostem	Léčba opioidy může být spojena se vzácným, ale zvyšujícím se rizikem život neohrožujícího (nefatálního) předávkování.



Výsledek Časový rámeček	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu NSAID VS Opioidy	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Nemedicínské užití/zneužití opioidů</b> 1 rok	Na základě údajů u 472 200 pacientů v 1 studii	Mezi dospělými v USA byla v roce 2013 prevalence nemedicínského použití (zneužití) předepsaných opioidů 4,9 % (95% CI, 4,58% – 5,22%)	<b>Střední</b> Vysoké riziko podjatosti (bias)	Léčba opioidy bude pravděpodobně spojena se zvýšením rizika nemedicínského užití a zneužití opioidů.

#### Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)

Gastrointestinální nežádoucí účinky	<b>Intervence:</b> Systematické rešerše studií: [186], [161], [154], [50], [19] <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Bolest	<b>Intervence:</b> Systematické rešerše studií: [156], [136], [160], [158], [50], [19], [121], [111], [186], [165], [214], [200] <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Závažná; statistická heterogenita byla vysoká, přičemž $I^2$ : 94,5 % Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; široké intervaly spolehlivosti zahrnující jak přínosy tak poškození Publikační zkreslení: Nezávažné
Fyzická výkonnost	<b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: [161], [160], [200], [19], [111], [50], [156], [158] <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; široké intervaly spolehlivosti, zahrnující jak přínosy tak poškození Publikační zkreslení: Nezávažné
Závislost	<b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: [55], [14], [142], [187], [1], [64], [47], [159], [100]	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Závažné; odhady se značně lišily, od 0,7 % do 15,7 % Nepřímost: Nezávažné Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Smrtné (život ohrožující) předávkování	<b>Intervence:</b> Primární studie <b>Jiná</b> [113]	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažné Nepřímost: Studie byla realizována na základě databáze „Ontario Drug Benefit Database“. Tato populace může být odlišná od jiných populací s chronickou nenádorovou bolestí. Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Život neohrožující předávkování	<b>Intervence:</b> Primární studie	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná; odhady se značně lišily, od 0,7 % do 15,7 % Nepřímost: Nezávažná; studie byla provedena v Group Health Cooperative(GHC) poskytující komplexní, předplacenou pro 500 000 osob ve Washingtonu

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

		Nepřesnost: Závažná; nízký počet událostí Publikační zkreslení: Nezávažné
Nemedicínské užití/zneužití	<b>Intervence: Jiné</b> Systematické review <b>Jiné</b> [94]	Riziko zkreslení: Návratnost odpovědí 66 %, výsledek byl hodnocen pacientem Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímot: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné

**Klinické otázky/PICO**

**Populace:** Pacienti s CHNNB zvažování pro zahájení první linie léčby bolesti

**Intervence:** Klinické testování účinnosti opioidů.

**Komparátor:** Optimalizace léčby s použitím antikonvulziv.

**Souhrn:** Minimálně důležitý rozdíl bolesti na 10 cm vizuální analogové stupnici (VAS) je snížení o 1 cm.

Minimálně důležitý rozdíl pro fyzickou výkonnost na souhrnném 100 bodovém SF-36 je zvýšení o 5 bodů.

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Antikonvulziva VS Opioidy	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Bolest</b> (rozdíl u pacientů, kteří dosáhnou MID <sup>2</sup> nebo větší) 4–6 týdnů	Relativní riziko 1,26 (CI 95% 1,05–1,42) Na základě údajů od 303 pacientů ve 3 studiích, (randomizované kontrolované) Sledování 4–6 týdnů.	618/1000 VS 779/1000 Rozdíl: 58 na 1000 (CI 95% 6–331)	<b>Nízká</b> Kvůli vážným nepřesnostem a zkreslení	Léčba opioidy může vést k velkému nárůstu v poměru pacientů, kteří dosáhnou snížení bolesti o 1 cm na 10 cm VAS ve srovnání s léčbou antikonvulzivou.
<b>Gastrointestinální nežádoucí účinky</b> 4–6 týdnů	Relativní riziko 10,64 (CI 95% 2,01–56,24) Na základě údajů u 342 pacientů ve 3 studiích randomizovaných Sledování 4–6 týdnů	6/1000 VS 64/1000 Rozdíl: 58 na 1000 (CI 95% 6–331)	<b>Nízká</b> Kvůli vážným nepřesnostem a zkreslení	Léčba opioidy může vést ke zvýšení gastrointestinálních nežádoucích účinků ve srovnání s léčbou antikonvulzivou.

<sup>2</sup> MID – Minimally important difference – zkratka využívána i dále v textu s konzistentním významem

Výsledek Časový rámeček	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Antikonvulziva VS Opioidy	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Bolest</b> 4–6 týdnů	Měření: 10 cm VAS Měřítka: 0–10 (nižší lepší) Na základě údajů u 303 pacientů ve 3 studiích (randomizované kontrolované) Sledování 4–6 týdnů	Rozdíl: MD o 0,9 méně (CI 95% 1,65 méně – 0,14 méně)	<b>Nízká</b> Kvůli vážným nepřesnostem a zkreslení	Léčba opioidy může vést k malému snížení bolesti, důležitému zlepšení a rozdílu v hodnocení bolesti v porovnání s antikonvulzivou.
<b>Fyzická výkonnost</b> 4–6 týdnů	Měření: SF-36 Měřítka: 0–100 (vyšší lepší) Na základě údajů u 303 pacientů tří studií (randomizované kontrolované) Sledování 4–6 týdnů	Rozdíl: MD 0,45 více (CI 95% 5,77 méně – 6,66 více)	<b>Nízká</b> Kvůli vážným nepřesnostem a zkreslení	Léčba opioidy může mít vést k malým nebo žádným rozdílu v fyzické výkonnosti ve srovnání s léčbou antikonvulzivou.
<b>Závislost sledování</b> nehlášeno	Na základě údajů u 22 278 pacientů v 9 studiích	Riziko závislosti na opioidech je 5,5 % (95% CI 3,91–7,03%)	<b>Střední</b> Kvůli vážným nepřesnostem	Léčba opioidy pravděpodobně zvyšuje riziko závislosti.
<b>Smrtné předávkování</b> medián 2,6 roku	Na základě údajů u 285 520 pacientů v 1 studii	Odhadovaný počet roční úmrtnosti při předávkování byl 0,10 %, 0,14 %, 0,18 % a 0,23 % u pacientů Po aplikaci < 20 mg ekvivalentu morfinu na den, 20–49 mg/den, 50–99 mg/den a > 100 mg/den.	<b>Vysoká</b>	Terapie opioidy může vést k vzácnému, ale důležitému riziku smrtného předávkování.
<b>Život neohrožující předávkování</b> Sledování do 10 let	Na základě údajů u 9 940 pacientů v 1 studii	Odhadovaný roční počet předávkování 0,2 %; 0,7 % a 1,8 % u pacientů, po aplikaci < 20 mg ekvivalentu morfinu/den, 50 až 99 mg/den a více než 100 mg/den	<b>Střední</b> Kvůli vážným nepřesnostem	Terapie opioidy může vést k vzácnému, ale důležitému riziku nefatálního (život neohrožujícího) předávkování.
<b>Nemedicínské užití/zneužití</b> 1 rok	Na základě údajů u 472 200 pacientů v 1 studii	Mezi dospělými v USA, byla v roce 2013 prevalence nemedicínského použití/zneužití předepsaných opioidů 4,9 % (95% CI, 4,58% – 5,22%)	<b>Střední</b> Kvůli vážnému riziku zkreslení	Léčba opioidy může pravděpodobně vést ke zvýšení rizika nemedicínského užití/zneužití opioidů.

### Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)

<p><b>Bolest</b> (rozdíl u pacientů, kteří dosáhnou MID, nebo větší)</p>	<p><b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: [185], [122], [73], <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci</p>	<p>Riziko zkreslení: Závažné; dvě ze tří studií (Sakai et al 2015, Ko et al. 2010) nebyly zaslepeny Nekonzistentnost: Nezávažná; dopad statistické heterogenity byl vysoký, <math>s I^2 = 71\%</math>; Nepřímot: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; intervaly spolehlivosti zahrnují jak významný přínos, tak klinicky neuplatnitelný a nevýznamný účinek Publikační zkreslení: Nezávažné</p>
<p>Gastrointestinální nežádoucí účinky</p>	<p><b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: [185], [122], [73], <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci</p>	<p>Riziko zkreslení: Závažné; dvě ze tří studií (Sakai et al 2015, Ko et al. 2010) neměly žádné zaslepení Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímot: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; intervaly spolehlivosti široké Publikační zkreslení: Nezávažné</p>
<p>Bolest</p>	<p><b>Intervence:</b> Systematické recenze studií <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci</p>	<p>Riziko zkreslení: Závažné; dvě ze tří studií (Sakai et al 2015, Ko et al. 2010) neměly žádné zaslepení Nekonzistentnost: Nezávažná; velikost statistické heterogenity byla vysoká, <math>s I^2 = 71\%</math> Nepřímot: nezávažná Nepřesnost: Závažná; intervaly spolehlivosti, mezi které patří benefit a poškození, zahrnuje jak významný přínos, tak klinicky nesmyslný účinek Publikační zkreslení: Nezávažné</p>
<p>Fyzická výkonnost</p>	<p><b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: [185], [122], [73], <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci</p>	<p>Riziko zkreslení: Závažné; dvě ze tří studií (Sakai et al 2015, Ko et al. 2010) neměly žádné zaslepení Nekonzistentnost: Nezávažná; velikost statistické heterogenity byla vysoká, <math>s I^2 = 71\%</math> Nepřímot: Nezávažná Nepřesnost: Návažná; intervaly spolehlivosti, mezi které patří benefit a poškození, zahrnuje jak významný přínos, tak klinicky nesmyslný účinek Publikační zkreslení: Nezávažné</p>
<p>Závislost</p>	<p><b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: [100], [55], [142], [187], [14], [64], [47], [159], [100]</p>	<p>Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Návažné; odhady se značně lišily, od 0,7% do 15,7% Nepřímot: Nezávažné Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné</p>
<p>Smrtné předávkování</p>	<p><b>Intervence:</b> Systematická recenze studie: [113]</p>	<p>Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímot: Nezávažná; studie byla nastavena na základě databáze Ontario Drug Benefit Database, tato populace může být systematicky odlišná od jiných populací</p>

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

		s chronickou nenádorovou bolestí. Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Život neohrožující předávkování	<b>Intervence:</b> Systematická recenze studie: [54]	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná; odhady se značně lišily, od 0,7 % do 15,7 % Nepřímot: Nezávažná; studie byla provedena Group Health Cooperative(GHC) poskytující komplexní, předplacenou pro 500 000 osob ve Washingtonu Nepřesnost: Závažná; nízký počet událostí Publikační zkreslení: nezávažné
Nemedicínské užití	<b>Intervence:</b> Systematická recenze studie: [94]	Riziko zkreslení: Návratnost odpovědí 66 %, outcome byl hodnocen pacientem Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímot: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné

**Klinické otázky / PICO**

**Populace:** Pacienti s CHNNB s ohledem na první linii léčby bolesti

**Intervence:** Klinické testování účinnosti opioidů.

**Komparátor:** Optimalizace léčby s použitím tricyklických antidepresiv.

**Souhrn:** Minimálně důležitý rozdíl bolesti na 10 cm vizuální analogové stupnici (VAS) je snížení o 1 cm.

Minimálně důležitý rozdíl pro fyzickou výkonnost na souhrnném 100 bodovém SF-36 je zvýšení o 5 bodů.

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Tricyklická antidepresiva VS. Opioidy	Jistota v odhadu efektu Kvalita důkazů	Souhrn
Bolest 5–8 týdnů	Měření: 10 cm VAS Měřtko: 0–10 Na základě údajů u 183 pacientů u tří studií Randomizace Sledování 5–8 týdnů	Rozdíl: MD o 0,15 méně (CI 95% 1,04 méně – 0,74 méně)	<b>Nízká</b> Kvůli vážným nepřesnostem, zkreslení	Léčba opioidy může mít malé nebo žádné rozdíly v bolesti ve srovnání s léčbou antidepresivy.
Závislost	Na základě údajů u 22 278 pacientů v 9 studiích	Riziko závislosti na opioidech je 5,5 % (95% CI 3,91–7,03%)	<b>Střední</b> Kvůli vážným nepřesnostem	Léčba opioidy s možným rizikem závislosti

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Tricyklická antidepresiva VS. Opioidy	Jistota v odhadu efektu Kvalita důkazů	Souhrn
Fatální předávkování medián 2,6 roku	Na základě údajů u 285 520 pacientů v 1 studii	Odhadovaný počet roční úmrtnosti při předávkování byl 0,10 %, 0,14 %, 0,18 % a 0,23 % u pacientů Po aplikaci < 20 mg ekvivalentu morfinu na den, 20 – 49 mg/den, 50– 99 mg/den a > 100 mg/den.	<b>Vysoká</b>	U terapie opioidy může být vzácné, ale důležité riziko Smrtného (fatálního) předávkování.
Nefatální předávkování Sledování 10 let	Na základě údajů u 9 940 pacientů v 1 studii	Odhadovaný roční počet předávkování 0,2 %, 0,7 % a 1,8 % u pacientů, po aplikaci méně než 20 mg ekvivalentu morfinu/den, 50 až 99 mg/den a více než 100 mg/den	<b>Střední</b> Kvůli vážným nepřesnostem	Při terapii opioidy existuje vzácné, ale významné riziko nefatálního (život neohrožujícího) předávkování.
Nemedicínské užití 1 rok	Na základě údajů u 472 200 pacientů v 1studii	Mezi dospělými v USA, byla v roce 2013 prevalence nemedicínského použití/zneužití předepsaných opioidů 4,9 % (95% CI, 4,58%– 5,22%)	<b>Střední</b> Kvůli vážnému riziku zkreslení	Léčba opioidy bude pravděpodobně souviset se zvýšením rizika nemedicínského o užití/zneužití opioidů.

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

Bolest	<b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: [74], [227], [120] <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci	Riziko zkreslení: Závažná; ztráta následného sledování ve všech studiích (> 25%) Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímot: Nezávažná; doba sledování je krátká, max. 6 týdnů; Nepřesnost: Závažná; intervaly spolehlivosti široké Publikační zkreslení: Nezávažné
Fyzická výkonnost	<b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: [120], [74] <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci	Riziko zkreslení: Závažná; ztráta následného sledování ve všech studiích (> 25%) Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímot: Nezávažná; doba sledování je krátká, max. 6 týdnů; Nepřesnost: Závažná; intervaly spolehlivosti široké, Publikační zkreslení: Nezávažné

Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)		
Závislost	<b>Intervence:</b> Systematické review	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Závažná; odhady se značně lišily, od 0,7 % do 15,7 % Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Smrtelné předávkování	<b>Intervence:</b> Systematické review	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná; studie byla provedena Group Health Cooperative(GHC) poskytující komplexní, předplacenou pro 500 000 osob ve Washingtonu Nepřesnost: Závažná; nízký počet událostí Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Život neohrožující předávkování	<b>Intervence:</b> Systematická review	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná; studie byla provedena Group Health Cooperative(GHC) poskytující komplexní, předplacenou pro 500 000 osob ve Washingtonu Nepřesnost: Závažná; nízký počet událostí Publikační zkreslení: Nezávažné
Nemedicínské užití	<b>Intervence:</b> Systematické review	Riziko zkreslení: Návratnost odpovědí 66 %, outcome byl hodnocen pacientem Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné

### Klinické otázky / PICO

**Populace:** Pacienti s CHNNB s ohledem na první linii léčby bolesti

**Intervence:** Klinické testování účinnosti opioidů.

**Komparátor:** Optimalizace léčby s použitím nabilonu (**pozn. překladatele: v ČR Nabilon není k dispozici**)

**Souhrn:** Minimálně důležitý rozdíl bolesti na 10 cm vizuální analogové stupnici (VAS) je snížení o 1 cm.

Minimálně důležitý rozdíl pro fyzickou výkonnost na souhrnném 100 bodovém SF-36 je zvýšení o 5 bodů.

Výsledek Časový rámec	Výsledky a měření studii	Odhad absolutního efektu Nabilone VS. Opioidy	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
Bolest 6 týdnů	Měření: 10 cm VAS Měřítka: 0–10 Na základě údajů u 73 pacientů u 1 studie Randomizace Sledování 6 týdnů	Rozdíl: MD o 0,13 méně (CI 95% 1,04 méně – 0,77 méně)	<b>Nízká</b> Kvůli vážným nepřesnostem a zkreslení	Léčba opioidy může mít malé nebo žádné rozdíly v bolesti ve srovnání s léčbou nabilonem.
Fyzická výkonnost 6 týdnů	Měření: SF-36 Měřítka: 0–100 Na základě údajů u: 71 pacientů v 1 studii Randomizace Sledování 6 týdnů	Rozdíl: MD 1,2 méně (CI 95% 4,5 méně – 2,1 více)	<b>Nízká</b> Kvůli vážným nepřesnostem a zkreslení	Léčba opioidy může mít malé nebo žádné rozdíly ve fyzické výkonnosti ve srovnání s léčbou nabilonem

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

Bolest	<b>Intervence:</b> Klinické hodnocení <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci	Riziko zkreslení: závažné; není randomizace a lokace, LFTU 33 % Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná
Fyzická výkonnost	<b>Intervence:</b> Klinické hodnocení [65] <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci	Riziko zkreslení: Závažné; není randomizace a lokace, LFTU 33 % Nekonzistentnost: Nezávažné Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná

**Klinické otázky / PICO**

**Populace:** Pacienti s CHNNB s ohledem na první linii léčby bolesti

**Intervence:** Klinické testování účinnosti opioidů.

**Komparátor:** Optimalizace léčby s použitím mexiletinu (pozn. překladatele: v ČR mexiletin není k dispozici)

**Souhrn:** Minimálně důležitý rozdíl bolesti na 10 cm vizuální analogové stupnici (VAS) je snížení o 1 cm.



Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Mexiletin VS. Opioidy	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
Bolest 2 měsíce	Měření: 10 cm VAS Měřítka: 0–10 Na základě údajů u 60 pacientů u 1 studie Randomizace Sledování 8 týdnů	Rozdíl: MD o 0,13 méně (CI 95% 2,15 méně - 0,45 méně)	<b>Střední</b> Kvůli vážnému zkreslení	Léčba opioidy může mít malé nebo žádné rozdíly v bolesti ve srovnání s léčbou mexiletinem

**Details o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

Bolest	<b>Intervence:</b> Klinické hodnocení [224] <b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci	Riziko zkreslení: Závažné; není sledování 42 % Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná
--------	---	--

## Doporučení 2: Pro pacienty s CHNNB, bez současného či dřívějšího abúzu a bez aktivních psychiatrických poruch, kteří mají přetrvávající bolest navzdory optimální terapii neopioidními analgetiky

### Slabé doporučení

Doporučujeme, aby byl proveden test klinické účinnosti opioidy, spíše než pokračování v léčbě neopioidními analgetiky. Zkouška s opioidy zahrnuje zahájení, titraci léčby, monitorování léčebné odpovědi. Předpokládá také zkoušku vysazením opioidů, pokud nenastane zlepšení bolesti a/nebo pokud se fyzická výkonnost nezlepší. Abúzus a/nebo nevhodné užívání léků je hlavní nepříznivý rizikový faktor, který zahrnuje zneužívání alkoholu a závislost, zneužívání omamných látek a závislost a někdy se odkazuje k diagnózám zahrnutých v kapitole *Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-9)*. Duševní nemoci identifikované jako rizikové faktory byly nejčastěji úzkosti a deprese, nebo interpretované jako poruchy nálady a/nebo posttraumatická stresová porucha.

### Praktické informace

Tabulka 3 uvádí možnosti zahájení léčby opioidy.

Tabulka 4 prezentuje opioidy, které nejsou doporučeny pro zahájení léčby CHNNB.

**Tab. č. 3 Opioidy vhodné pro zahájení léčby CHNNB**

Opioid	Vysvětlení/komentář
Morfin	Neindikovat u renální insuficience
Oxykodon	~ 1,5x účinnější než morfin Forma odolná proti manipulaci účelem zneužívání opioidních látek.
Hydromorfon	~ 5x silnější než morfin Forma odolná proti manipulaci
Oxykodon/Naloxon	Kombinace naloxonu může minimalizovat zácpu a případně působit jako prevence zneužití
Buprenorfin	Orální formy preferované před transdermální při zahájení léčby
Kodein	
Tapentadol	Forma odolná proti manipulaci Kombinovaný inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu, slabý opioid
Tramadol	Proléčivo /"prodrug"/ (inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu), které je převedeno na opioid vysoce variabilním způsobem

**Tab. č. 4: Opioidy, které nejsou doporučeny pro zahájení léčby CHNNB**

Opioid	Vysvětlení / komentář
Methadon	Vyžaduje zvláštní výjimku od <i>Health Canada</i>
Fentanyl (transdermální)	Nevhodný pro opioid naivní pacienty
Meperidin	Omezená účinnost; toxické metabolity se kumulují ve vysokých dávkách, ne u renální insuficience (poznámka překladatele: V ČR se nepoužívá)
Pentazocin	Omezená účinnost, vysoký výskyt dysforie

## Hlavní pravidla/základní principy pro zahájení léčby opioidy

- Navzdory dostupnosti různých screeningových pomůcek není možné predikovat, zda je pacient vhodný k léčbě opioidy [119].
- Doporučujeme začít s nejnižší dostupnou dávkou opioidu.
- Předepsané léky by měl poskytovat praktický lékař, nejdéle však po dobu 28 dnů. Interval může být zkrácen při zahájení léčby, v případech podezření na zneužívání, nebo při nadměrném zvyšování dávky opioidu.
- U pacientů s trvalou bolestí, včetně bolesti v klidu, mohou lékaři předepsat opioidy s řízeným uvolňováním, které jsou pro pacienty výhodnější a během dne také komfortnější. Bolest související s aktivitou nemusí vyžadovat léčbu opioidem s prodlouženým uvolňováním a léčba opioidy může být vedena pouze opioidem s okamžitým uvolňováním (viz Doporučení 2).
- Během titrace dávky doporučujeme pacientům, aby se vyhnuli řízení motorového vozidla, dokud není stanovena stabilní dávka a dokud není jisté, zda opioid nezpůsobuje sedaci. To platí zejména při užívání opioidů společně s alkoholem, benzodiazepiny (viz Doporučení 3), nebo s jinými sedativy.
- Vhodná léčba by měla být stanovena do 3–6 měsíců; opioidy, které poskytují menší úlevu od bolesti, doporučeno je hodnocení po 3 měsících, někteří pacienti mohou pokračovat v léčbě symptomů z vysazení opioidu.
- U některých pacientů se rozvine tolerance a abstinční syndrom během 2–4 týdnů. To značně ztěžuje jakékoliv snahy o snížení nebo vysazení opioidů, které selhaly.
- Další potenciální nežádoucí účinky opioidů, které si zasluhují pozornost, jsou pády, zlomeniny, poruchy dýchání včetně spánkové apnoe (viz Doporučení 4), deprese a zhoršení bolesti (hyperalgesie indukovaná opioidy).

## Klíčové informace

### Minimální benefit nebo rozdíl mezi alternativami

### Odůvodnění přínosu a rizik

Přidání opioidů k neopioidní terapii má za následek snížení bolesti (rizikový rozdíl [z anj. RD] pro dosažení významného snížení bolesti je 12,3 %) a zvýšení funkčního zlepšení (RD pro dosažení významného zlepšení funkce je 10,0 %) oproti pokračování léčby bez opioidů. Opioidy zvyšují riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků oproti neopioidní terapii (64 více případů na 1000 léčených pacientů) [30]. Opioidy jsou spojeny s 5,5% rizikem závislosti a při velmi nízkých dávkách (< 20 MED – Morphine Equivalent Dose) je riziko nefatálního (život neohrožujícího) předávkování 0,2 % a riziko smrtelného předávkování 0,1 %; riziko předávkování se zvyšuje při vyšších dávkách opioidů. V roce 2013, se 4,9 % Američanů přiznalo k neléčebnému užívání opioidů na předpis lékaře. Údaje z populačních průzkumů ukazují podobná data jako u dospělých kanadské populace [60].

### Kvalita důkazů

#### Střední

Důkazy v oblasti bolesti, fyzické výkonnosti a gastrointestinálních vedlejších účinků byly založeny na vysoce kvalitních randomizovaných studiích s počtem 12 000–17 000 pacientů. Většina studií byla komerčně financována farmaceutickými společnostmi. Hodnoceny byly úmrtí z předávkování opioidy, nefatální předávkování opioidy, závislost na opioidech

a zneužívání opioidů, a to pouze na lékařský předpis v indikaci CHNNB. Ve studiích pouze s jedním ramenem u pacientů užívajících opioidy si můžeme být jisti, že četnost nežádoucích událostí představuje rozdíl v četnosti událostí u pacientů s předepsanými opioidy proti těm pacientům, kteří nemají předepsané opioidy.

## Preference a význam

### Lze očekávat značnou variabilitu

Pacienti kladou velkou důležitost jak na dosažení úlevy od bolesti, tak na zabránění výskytu nežádoucích účinků, jako je nevolnost, zvracení a zácpa. Mnohdy upřednostní vyhnutí se těmto nežádoucím účinkům spíše než mírnou úlevu od bolesti.

Společnost klade důraz na to, aby se vyhnula sice vzácným, ale závažným vedlejším účinkům, jako je závislost, předávkování a úmrtí. To koreluje s rozhodnutím o jiných léčích se závažnými vzácnými vedlejšími účinky a veřejnými a politickými reakcemi na zneužívání, úmrtí a závislost související s užíváním opioidů.

Sami pacienti s CHNNB však přikládají malý význam případným vzácným, leč závažným nežádoucím účinkům, jako je závislost, předávkování či smrt a raději smění toto riziko za malou, ale subjektivně důležitou úlevu od bolesti. Pokud mají zkušenost se závažným nežádoucím účinkem, byť vzácným, jejich žebříček hodnot má tendenci se více přiblížit hodnotám běžným ve většinové společnosti.

### Ekonomický dopad nadužívání a zneužívání opioidů

Náklady za zneužívání opioidů jsou značné, částečně díky komorbiditám asociovaným se zneužíváním opioidů [72]. Jsou-li náklady na užívání dotovány pojišťovнами, vede to k nárůstu sociální zátěže; v Evropě odhadem mezi 900–2 551€ na pacienta za rok, průměrně za rok přesahuje cenu 15 183 USD. Navíc rizika nejsou omezena jen na pacienty, jak dokládá nechtěné užití předepsaných opioidů dětmi [59] a dále kriminální zneužití [177].

Nepřímé náklady pak souvisejí s ekonomickou zátěží jak neléčené opioidové závislosti, tak ztráty pracovní schopnosti a případné kriminality [177].

### Zdůvodnění

Léčba opioidy, pokud je přidána k léčbě neopioidními analgetiky, může dosáhnout mírného zlepšení bolesti a funkce v porovnání s jinými postupy léčby bolesti, nicméně je to za cenu možného, sice vzácného a neúmyslného, ale fatálního předávkování, velmi časté fyzické závislosti a častého zneužívání.

### Klinické otázky/PICO

**Populace:** Pacienti s CHNNB, bez současného či dřívějšího abúzu a bez aktivních psychiatrických poruch, kteří mají přetrvávající bolest navzdory optimální terapii neopioidními analgetiky

**Intervence:** Klinické testování účinnosti opioidů.

**Komparátor:** Optimalizace léčby bez použití opioidů

**Souhrn:** Minimálně důležitý rozdíl bolesti na 10 cm vizuální analogové stupnici (VAS) je snížení o 1 cm.

Minimálně důležitý rozdíl pro fyzickou výkonnost na souhrnném 100 bodovém SF-36 je zvýšení o 5 bodů.

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Bez opioidů VS s opioidy	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
Bolest (rozdíl u pacientů, kteří dosáhnou MID nebo větší) 3–6 měsíců	Relativní riziko 1,25 (CI 95% 1,21–1,29) Na základě údajů u 13 876 pacientů ve 27 studiích. (Randomizované klinické) Sledování 3–6 měsíců	448/1000 VS 560/1000 Rozdíl: 112 na 1000 (CI 95% 94–130)	<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy může vést k velkému nárůstu v poměru pacientů, kteří dosáhnou snížení v hodnocení bolesti o 1 cm na 10 cm VAS ve srovnání s pacienty léčenými placebo.
Gastrointestinální nežádoucí účinky 4–26 týdnů	Relativní riziko 3,08 (CI 95% 2,53–3,75) Na základě údajů u 14 449 pacientů v 36 studiích Randomizace Sledování 4–26 týdnů	28/1000 VS 86/1000 Rozdíl: 58 na 100 (CI 95% 43–77)	<b>Vysoká</b>	Terapie opioidy může způsobit zvýšený výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků ve srovnání s léčbou bez opioidů (sham skupina s předstíraným postupem léčby).
Bolest 3–6 měsíců	Měření: 10 cm VAS Měřitko: 0–10 Na základě údajů u 13 876 pacientů u 27 studií Randomizace Sledování 3–6 měsíců	Rozdíl: MD o 0,64 méně (CI 95% 0,76 méně–0,23 méně)	<b>Vysoká</b>	Terapie opioidy vede k malému, ale důležitému snížení bolesti.
Fyzická výkonnost (rozdíl u pacientů, kteří dosáhnou MID nebo větší) 1–6 měsíců	Relativní riziko 1,24 (CI 95% 1,17–1,3) Na základě údajů u 12 058 pacientů ve 33 studiích. Randomizace Sledování 1–6 měsíců	424/1000 VS 526/1000 Rozdíl: 102 na 1000 (CI 95% 72–127)	<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy může mít malé nebo žádné rozdíly ve fyzické výkonnosti.

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Bez opioidů VS s opioidy	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
Fyzická výkonnost 1–6 měsíců	Měření: SF-36 Měřitko: 0–100 Na základě údajů u: 71 pacientů v 1 studii Randomizace Sledování 1– 6 měsíců	Rozdíl: MD 2,16 více (CI 95% 1,56 více – o 2,76 více)	<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy může mít malé ale důležité rozdíly ve fyzické výkonnosti (zvýšení poměru pacientů, kteří dosáhli zvýšení o 5 bodů při hodnocení fyzické komponenty pomocí SF-36 v sumární škála oproti pacientům s placebem).
Závislost sledování (FU – follow up) nehlášeno	Na základě údajů u 22 278 pacientů v 9 studiích	Riziko závislosti na opioidech je 5,5 % (95% CI 3,91–7,03 %)	<b>Střední</b> Kvůli vážným nepřesnostem	Léčba opioidy pravděpodobně souvisí s rizikem vzniku závislosti.
Fatální předávkování Medián 2,6 roku	Na základě údajů u 285 520 pacientů v 1 studii	Odhadovaný počet roční úmrtnosti při předávkování byl 0,10 %, 0,14 %, 0,18 % a 0,23 % u pacientů Po aplikaci < 20 mg ekvivalentu morfinu na den, 20–49 mg/den, 50–99 mg/den a > 100 mg/den.	<b>Vysoká</b>	Výsledkem terapie opioidy může být vzácné, ale významné riziko smrtelného (fatálního) předávkování.
Nefatální předávkování Sledování 10 let	Na základě údajů u 9 940 pacientů v 1 studii	Odhadovaný roční počet předávkování je 0,2 %	<b>Střední</b> Kvůli vážným nepřesnostem	Výsledkem terapie opioidy může být vzácné, ale důležité riziko nefatálního (život neohrožujícího) předávkování.
Nemedicínské užití/zneužití	Na základě údajů u 472,200 pacientů v 1 studii	Mezi dospělými v USA, prevalence nemedicínského použití předepsaných opioidů byla 4,9 % (95% CI, 4,58% – 5,22%) v roce 2013	<b>Střední</b> Kvůli vážnému riziku zkreslení	Léčba opioidy bude pravděpodobně spojena se zvýšením rizika nemedicínského užití, či zneužití opioidů.

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

Bolest (rozdíl u pacientů, kteří dosáhnou MID nebo větší)	<p><b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: [27], [20], [33], [50], [115], [67], [172], [163], [190], [174], [215], [203], [220], [69], [3], [26], [92], [95], [56], [171], [116], [184], [173], [213], [197], [221], [217]</p> <p><b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci</p>	<p>Riziko zkreslení: Nezávažné, Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné; většinou komerčně financované studie, Asymetrický kuželový graf (Asymmetrical funnel plot)</p>
Fyzická výkonnost (rozdíl u pacientů, kteří dosáhnou MID nebo větší)	<p><b>Intervence:</b> Systematické recenze studií [44], [221], [215], [3], [50], [56], [35], [78], [69], [115], [91], [144], [131], [174], [171], [213], [197], [226], [217], [33], [20], [42], [26], [73], [66], [92], [79], [139], [116], [172], [163], [202], [184]</p> <p><b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci</p>	<p>Riziko zkreslení: Nezávažné, Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné; většinou komerčně financované studie, vyjmuty studie SE&gt;3 malý efekt studie)</p>
Gastrointestinální nežádoucí účinky	<p><b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: 63], [27], [75], [67], [92], [79], [143], [115], [163], [147], [197], [184], [216], [203], [25], [221], [20], [33], [24], [69], [66], [91], [78], [129], [95], [152], [144], [190], [171], [44], [213], [202], [3], [226], [50], [217]</p> <p><b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci</p>	<p>Riziko zkreslení: Nezávažné, Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné; většinou komerčně financované studie</p>
Bolest	<p><b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: [203], [215], [174], [190], [220], [33], [56], [3], [26], [116], [171], [69], [95], [197], [213], [173], [184], [217], [221], [50], [67], [20], [27], [163], [172], [92], [115]</p> <p><b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci</p>	<p>Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné; většinou komerčně financované studie, Asymetrický kuželový graf</p>
Fyzická výkonnost	<p><b>Intervence:</b> Systematické recenze studií: [172], [184], [139], [163], [221], [3], [202], [215], [44], [56], [26], [35], [91], [115], [69], [78], [171], [174], [131], [144], [217], [20], [226], [197], [213], [50], [66], [33], [42], [92], [116], [73], [79]</p> <p><b>Výchozí komparátor:</b> Kontrolní rameno pro intervenci</p>	<p>Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné, většinou komerčně financované studie, vyjmuty studie SE&gt;3 (malý efekt studie)</p>
Závislost	<p><b>Intervence:</b> Systematické review: [14], [142], [187], [1], [64], [47], [159], [100], [55]</p>	<p>Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Závažná, odhady se značně lišily, od 0,7 % do 15,7 % Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné</p>

Fatální předávkování	<b>Intervence:</b> Primární studie: [113]	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná, studie byla nastavena na základě databáze Ontario Drug Benefit Database, tato populace může být systematicky odlišná od jiných populací s chronickou nenádorovou bolestí. Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Nefatální předávkování	Primární studie: [54]	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná, odhady se značně lišily, od 0,7% do 15,7% Nepřímost: Nezávažná, studie byla provedena Group Health Cooperative (GHC) poskytující komplexní, předplacenou pro 500 000 osob ve Washingtonu Nepřesnost: Závažná, nízký počet událostí Publikační zkreslení: Nezávažné
Nemedicínské užití	Primární studie: [94]	Riziko zkreslení: Návratnost odpovědí 66 %, outcome byl hodnocen pacientem Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné



## Doporučení 3: Pacienti s CHNNB, kteří současně trpí onemocněním z užívání návykových látek (jsou drogově závislí).

### Silné doporučení PROTI

Doporučujeme nepoužívání opioidů

*Lékaři by měli usnadnit zahájení léčby onemocnění z užívání návykových látek i u pacientů, kteří je s tímto problémem ještě neoslovili. Studie, které identifikovaly onemocnění z užívání návykových látek jako rizikový faktor pro nepříznivý výsledek léčby opioidy, pracovaly především se syndromem závislosti na alkoholu a omamných látkách, a někdy odkazovaly k diagnózám zahrnutým v kapitole Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-9).*

### Praktické informace

Pacienti s CHNNB a pravděpodobnou drogovou závislostí by měli být prověřeni dotazníkem CAGE (Questions Adapted to Include Drug Use = otázky zahrnující užití drog) [153] nebo podobným validovaným dotazníkem pro užívání alkoholu a validovaným dotazníkem pro užívání/zneužívání látek jako např. Current Opioid Misuse Measure (COMM) [31, 32] = míra běžného zneužití opioidů.

I přestože to není založeno na důkazech, je doporučeno testování moči a pravidelná zpětná vazba preskripce, a to jak na začátku léčby, tak opakovaně periodicky (viz Doporučení 6).

### Klíčové informace

#### Přínosy a rizika

Drogově závislí pacienti nejsou zahrnuti v klinickém testování účinnosti opioidů pro CHNNB, nicméně předpokládáme, že pro drogově závislé pacienty platí: malá, ale důležitá úleva od bolesti, zlepšení tělesných funkcí, ale také zvýšené riziko výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků. U těchto pacientů důkazy potvrzují, že užití opioidů je spojeno s 8,9% rizikem vzniku závislosti a i u velmi malých dávek 20 MED/den dochází u 0,9 % k předávkování, u 0,5 % ke smrtelnému (fatálnímu) předávkování. Riziko předávkování se zvyšuje při užívání vyšších dávek opioidů.

#### Kvalita důkazu

##### Nízká

Kvalita důkazu pro smrtelné (fatální) předávkování a život neohrožující (nefatální) předávkování je nízká díky velmi závažné nepřímosti.

Odhadovaný výsledek je založen na riziku zneužití opioidů a je náhradním výsledkem pro smrtelné i život neohrožující předávkování. Kvalita důkazů pro bolest a tělesné schopnosti (kvalitu života) je vysoká, založená na vysoce kvalitních randomizovaných studiích.

#### Přednosti (preference) a hodnoty, význam

##### Očekávaná značná variabilita

Pacienti velmi oceňují úlevu od bolesti, ale také si váží toho, že nedojde k rozvoji nežádoucích účinků, jako jsou výrazná nevolnost, zvracení a zácpa. Mnohdy upřednostní menší úlevu od bolesti, před rozvojem zmiňovaných nežádoucích účinků při případném

zvyšování dávky. Společnost jako taková si cení především vyvarování se sice raritních, ale závažných komplikací, jako je rozvoj závislosti, předávkování a smrti.

Sami pacienti s CHNNB však přikládají malý význam případným vzácným, leč závažným nežádoucím účinkům, jako je závislost, předávkování či smrt a raději smění toto riziko za malou, ale subjektivně důležitou úlevu od bolesti. Pokud mají zkušenost se závažným nežádoucím účinkem, byť vzácným, jejich žebříček hodnot má tendenci se více přiblížit hodnotám běžným ve většinové společnosti.

### **Zdroje a další faktory, které je třeba vzít v úvahu**

#### **Zásadní východiska či potencionální otázky zatím neprozkoumané**

##### **Ekonomický dopad nadužívání a zneužívání opioidů**

Náklady za zneužívání opioidů jsou značné, částečně díky komorbiditám asociovaným se zneužíváním opioidů [72]. Jsou-li náklady na užívání dotovány pojišťovnami, vede to k narůstání sociální zátěže; v Evropě odhadem mezi 900–2 551€ na pacienta za rok, průměrně za rok přesahuje cenu 15 183 USD. Navíc rizika nejsou omezena jen na pacienty, jak dokládá nechtěné užití předepsaných opioidů dětmi [59] a dále kriminální zneužití předepsaných opioidů [177].

Nepřímé náklady pak souvisejí s ekonomickou zátěží a s neléčenou závislostí na opiátech, ztrátou pracovní schopnosti a případné kriminality [177].

##### **Zdůvodnění**

Nízká síla důkazů svědčí pro možný podstatný nárůst velmi závažných nežádoucích účinků typu neúmyslného předávkování a smrti u pacientů s probíhající drogovou závislostí, kteří užívají opioidy. V porovnání s pacienty, kteří nejsou drogově závislí, je skupina závislých více ohrožena závislostí na opioidech (riziko narůstá z 5,5 % na 8,9 %), předávkováním (riziko narůstá z 0,2 % na 0,9 % při dávkování < 20 MED/den, s nárůstem rizika při navyšování dávky) a fatálním předávkováním (riziko narůstá z 0,1 % na 0,5 % at < 20 MED/den, s nárůstem rizika při navyšování dávky) [29].

Střední kvalita důkazů nepodporuje spojení mezi kouřením a zneužíváním opioidů (adjustované OR 1,29, 95 % IS 0,97-1,7) [104, 14, 46, 109].

Obecně GRADE odmítá silná doporučení, pokud je kvalita důkazů pro kritické výsledky nízká nebo velmi nízká. Existuje nicméně pět vzorových situací, ve kterých mohou být odůvodněna silná doporučení i přes nízkou nebo velmi nízkou kvalitu důkazů. Jedním z nich je, když důkazy o nízké kvalitě naznačují rovnocennost dvou alternativ, ale vysoce kvalitní důkazy naznačují větší škody.

##### **Klinická otázka/PICO**

**Populace:** Pacienti s CHNNB a aktuální drogovou závislostí, kteří mají neopioidní terapii optimalizovanou

**Intervence:** Testování klinické účinnosti opioidů

**Komparátor:** Pokračování nastavené terapie bez opioidů

**Souhrn:** Nenalezli jsme žádné důkazy podporující rozdíl v bolesti, tělesných funkcích či gastrointestinálních vedlejších účincích u pacientů s aktivním zneužíváním psychoaktivních látek oproti pacientům, kteří je neužívají. Minimální klinicky významný rozdíl (Minimally

important difference – MID) pro bolest na 0–10 cm vizuální analogové stupnici (VAS) je snížení o 1 cm. Minimální klinicky významný rozdíl pro kvalitu života na 100 bodové SF-36 ve fyzické komponentě v sumárním skóre je zvýšení o 5 bodů.

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Pokračují zavedenou terapii VS Bez opioidů	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn	Výsledek Časový rámec
<b>Bolest</b> (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli klinicky významného rozdílu – MID či více) 3–6 měsíců	Relativní riziko 1,25 (IS 95% 1,21–1,29) Data od 13 876 pacientů ve 27 studiích (kontrolovaných, randomizovaných) Sledování 3–6 měsíců	448/1000 Rozdíl: o 112 případů na 1000 pacientů více dosáhlo MID ve skupině s opioidy (95% IS: 94–130)	560/1000	<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy zvyšuje procento pacientů, kteří dosáhnou snížení VAS o 1 stupeň z 10cm.
<b>Kvalita života</b> (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli MID či více) 1–6 měsíců	Relativní riziko 1,24 (IS 95% 1,17–1,3) Data od 12 058 pacientů ve 33 studiích (kontrolovaných, randomizovaných) Sledování 1–6 měsíců	424/1000 Rozdíl: o 102 případů na 1000 pacientů více dosáhlo MID ve skupině s opioidy (95 % IS: 72–127)	526/1000	<b>Vysoká</b>	Terapie opioidy zvyšuje procento pacientů, kteří dosáhnou pětibodového navýšení na škále SF-36 fyzické komponenty v sumární škále.
<b>Vedlejší gastrointestinální účinky</b> 1–6 měsíců	Relativní riziko 3,08 (IS 95% 2,53–3,75) 14 449 pacientů ve 36 studiích (kontrolovaných, randomizovaných) Sledování 4–26 týdnů	28/1000 Rozdíl: o 58 případů na 1000 (95% IS: 43–77)	86/1000	<b>Vysoká</b>	Opioidní terapie u pacientů se závislostí na psychoaktivních látkách vede k nárůstu vedlejších nežádoucích gastrointestinálních účinků.
<b>Bolest</b> 3–6 měsíců	Měřeno VAS 0–10 cm 13 876 pacientů ve 27 studiích (kontrolovaných, randomizovaných) Sledování 3–6 měsíců	Rozdíl: o 0,64 případů méně (95% IS: 0,76–0,53)		<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy vede k malému, leč významnému snížení bolesti u drogově závislých pacientů.
<b>Fyzické funkce (Kvalita života)</b> 1–6 měsíců	Měřeno SF-36 physical component summary scale Škála: 0–100 (čím více, tím lépe)	Rozdíl: o 2,16 případů více (95% IS: 1,56–2,76)		<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy vede k malému, leč významnému zlepšení

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Pokračují zavedenou terapii VS Bez opioidů	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn	Výsledek Časový rámec
	12 058 pacientů z 33 studií (randomizované, kontrolované) Sledování 1–6 měsíců				tělesných schopností u drogově závislých pacientů.
<b>Vznik závislosti 1 rok</b>	Na základě dat od 171 pacientů v 1 studii	Riziko rozvoje závislosti u pacientů se závislosti na psychoaktivních látkách je 8,9 % (95% IS 3,7%– 20%).		<b>Nízká</b> Vzhledem k závažné nepřímosti	Opioidní terapie u pacientů závislých na psychoaktivní ch látkách může vést k nárůstu rizika vzniku závislosti na opioidech.
<b>Fatální předávkování 2–4 roky</b>	18 122 pacientů ve 3 studiích	Riziko smrtelného předávkování u pacientů se závislostí na psychoaktivních látkách je 0,46 % (95% IS 0,19%– 1,1% )		<b>Nízká</b> Vzhledem k velmi závažné nepřímosti	Opioidní terapie u pacientů závislých na psychoaktivní ch látkách může vést k nárůstu rizika smrtelného (fatálního) předávkování.
<b>Nefatální předávkování 2–4 roky</b>	18 122 pacientů ve 3 studiích	Riziko život ohrožujícího předávkování u pacientů se závislostí na psychoaktivních látkách je 0,91 % (95% CI 0,39%– 2,1%)		<b>Nízká</b> Vzhledem k velmi závažné nepřímosti	Opioidní terapie u pacientů závislých na psychoaktivní ch látkách může vést k nárůstu rizika život neohrožujícíh o (nefatálního) předávkování.

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

Bolest (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli minimální klinický rozdíl – MID či více)

**Intervence:** Systematické review, které zahrnovalo studie: [221], [217], [27], [20], [50], [26], [115], [92], [172], [163], [190], [174], [215], [203], [220], [67], [56], [33], [3], [95], [69], [171], [116], [184],

Zkreslení: Nezávažné  
Nekonzistence: Nezávažná  
Nepřímost: Nezávažná  
Nepřesnost: Nezávažná  
Publikační zkreslení: nezávažné

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

	[173], [213], [197] <b>Výchozí komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Asymetrický trychtýřový graf (asymmetric funnel plot) Hlavně komerčně zaměřené studie
Tělesné schopnosti (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli MID či více)	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie: [226], [217], [33], [20], [42], [26], [73], [66], [92], [79], [139], [116], [172], [163], [202], [184], [44], [221], [215], [3], [50], [56], [35], [78], [69], [115], [91], [144], [131], [174], [171], [213], [197] <b>Vstup/komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné Hlavně komerčně zaměřené studie, odstraněny studie s malým významem (střední chyba průměru >3)
Vedlejší GIT účinky	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie: [33], [216], [226], [26], [217], [20], [50], [24], [78], [69], [95], [91], [144], [129], [171], [152], [202], [190], [63], [27], [213], [3], [221], [66], [67], [44], [79], [75], [115], [92], [147], [143], [184], [163], [203], [197] <b>Vstup/komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Bolest	<b>Intervence:</b> Systematické review <b>Vstup/komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná
Tělesné schopnosti/fyzická výkonnost (kvalita života)	<b>Intervence:</b> Systematické review <b>Vstup/komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná
Závislost	<b>Intervence:</b> Jiné systematické review [16]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Velmi závažná Rozdíly mezi předpokládanými a zjištěnými výsledky. Zvláštní poměry jsou dány rizikem ze zneužití opioidů Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Fatální předávkování	<b>Intervence:</b> jiné systematické review [104], [55], [12]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Velmi závažná Rozdíly mezi předpokládanými a zjištěnými výsledky. Zvláštní poměry jsou dány rizikem ze zneužití opioidů; Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

Nefatální předávkování	<b>Intervence:</b> jiné systematické review [104], [55], [12]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Velmi závažná Rozdíly mezi předpokládanými a zjištěnými výsledky. Zvláštní poměry jsou dány rizikem ze zneužití opioidů Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
------------------------	---	---

## Doporučení 4: Pro pacienty s CHNNB s aktivním psychiatrickým onemocněním, kteří mají trvalou závažnou bolest i přes optimalizaci neopioidní léčby

### Slabé doporučení

Doporučujeme stabilizovat psychiatrické onemocnění před zahájením opioidní terapie.

### Praktické informace

Psychiatrické komorbidity a emoční distress jsou běžné přidružené problémy u pacientů s chronickou nenádorovou bolestí [204, 101]. A navíc pacienti s psychiatrickými obtížemi udávají závažnější bolesti [101, 125].

Pacienti s chronickou bolestí by měli být testováni ohledně úzkostí, posttraumatické stresové choroby a deprese pomocí příslušných dotazníků jako např. The Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD7) scale pro úzkosti [183], The 4-item Primary Care PTSD Screen (PC-PTSD) [164] a The Patient Health Questionnaire (PHQ-9) pro deprese [125].

Poruchy osobnosti, nálad a myšlení by měly být řešeny přednostně, předtím než se zaměříme na stížnosti ohledně CHNNB. Bolesti se často vyřeší či zmírní, je-li dobře nastavena terapie výše uvedených poruch. Emoční distress a traumatické zkušenosti by rovněž měly být řešeny s podobným výsledkem ohledně stížnosti na bolest.

### Klíčové informace

#### Přínosy a rizika/poškození

#### **Nízké přínosy a čistý zisk či malý rozdíl mezi možnostmi a alternativami.**

Pacienti s duševním onemocněním nejsou zastoupeni v testování zkoumající účinnost opioidů pro CHNNB, avšak domníváme se, že u nich dochází k malé leč důležité úlevě od bolesti a zlepšení tělesných schopností (kvality života), ale také ke zvýšenému riziku výskytu gastrointestinálních (dále i jako GIT) nežádoucích účinků. U pacientů se závažným mentálním postižením, důkazy potvrzují, že opiody jsou spojeny s 8% rizikem vzniku závislosti u velmi malých dávek (< 20 MED/den), a 0,3% rizikem předávkování a s 0,15% rizikem smrtelného předávkování; riziko předávkování se zvyšuje při vyšších dávkách opioidů.

#### **Kvalita důkazu**

#### **Nízká**

Kvalita důkazu pro smrtelné (fatální) předávkování a život neohrožující (nefatální) předávkování je nízká díky velmi závažné nepřímosti.

Odhadovaný výsledek je založen na riziku zneužití opiátů a je náhradním výsledkem pro smrtelné i život neohrožující předávkování. Kvalita důkazů pro bolest a tělesné funkce (kvalitu života) je vysoká, založená na vysoce kvalitních randomizovaných studiích.

## Přednosti/preference a hodnoty, význam

### Podstatná variabilita je očekávaná nebo nejistá

Pacienti kladou velkou důležitost jak na dosažení úlevy od bolesti, tak na zabránění výskytu nežádoucích účinků, jako je nevolnost, zvracení a zácpa. Mnohdy upřednostní menší úlevu od bolesti, před rozvojem zmiňovaných nežádoucích účinků při případném zvyšování dávky.

Společnost jako taková si cení především vyvarování se sice vzácných, ale závažných komplikací, jako je rozvoj závislosti, předávkování a smrti.

Sami pacienti s CHNNB však přikládají malý význam případným vzácným, leč závažným nežádoucím účinkům, jako je závislost, předávkování či smrt a raději smění toto riziko za malou, ale subjektivně důležitou úlevu od bolesti. Pokud mají zkušenost se závažným nežádoucím účinkem, byť vzácným, jejich žebříček hodnot má tendenci se více přiblížit hodnotám běžným ve většinové společnosti.

### Zásadní otázky či potencionální otázky, zatím neprozkoumané

#### Zdroje a další aspekty, které je třeba vzít v úvahu

##### *Ekonomický dopad nadužívání a zneužívání opioidů*

Náklady za zneužívání opioidů jsou značné, částečně díky komorbiditám asociovaným se zneužíváním opioidů [72]. Jsou-li náklady na užívání dotovány pojišťovnami, vede to k narůstání sociální zátěže; v Evropě odhadem mezi 900–2 551€ na pacienta za rok, průměrně za rok přesahuje cenu 15 183 USD. Navíc rizika nejsou omezena jen na pacienty, jak dokládá nechtěné užití předepsaných opioidů dětmi [59] a také kriminální zneužití předepsaných opioidů [177].

Nepřímé náklady pak souvisejí s ekonomickou zátěží jak neléčené opioidové závislosti, tak ztráty produktivity a případné kriminality [177].

#### Zdůvodnění

Nízká kvalita důkazů svědčí pro možný podstatný nárůst velmi závažných nežádoucích účinků typu neúmyslného předávkování a smrti u pacientů s probíhající drogovou závislostí, kteří užívají opioidy. Duševní onemocnění označené ve studiích jako rizikový faktor pro nepříznivé výsledky léčby zahrnovalo nejčastěji úzkosti, deprese, ale také „psychiatrické diagnózy“, „poruchy nálad“ a posttraumatickou stresovou poruchu. Ve srovnání s pacienty bez duševní poruchy je skupina nemocných s CHNNB a duševní poruchou více ohrožena vznikem závislosti na opioidech (riziko narůstá z 5,5 % na 8,0 %), předávkováním (riziko narůstá z 0,2 % na 0,3 % při < 20 MED/den, s nárůstem rizika při navyšování dávky) a fatálním (smrtelným) předávkováním (riziko narůstá z 0,1 % na 0,15 % při < 20 MED/den, s nárůstem rizika při navyšování dávky).

#### Klinická otázka/PICO

**Populace:** Pacienti s CHNNB a současně psychiatrickým onemocněním, kteří mají neopioidní terapii optimálně nastavenou, ale trpí neztišitelnou bolestí

**Intervence:** Testování klinické účinnosti opioidů

**Komparátor:** Pokračování nastavené terapie bez opioidů



**Souhrn:** Nenalezli jsme žádné důkazy podporující rozdíl v bolesti, fyzickém stavu (kvalitě života) či přítomnosti gastrointestinálních (dále i jako GIT) vedlejších účinků u pacientů se současnou závažnou psychiatrickou diagnózou oproti pacientům, kteří psychické obtíže nemají. Minimální klinicky významný rozdíl (MID) pro bolest na 0–10 cm vizuální analogové stupnici (VAS) je snížení o 1 cm. Minimální klinicky významný rozdíl pro kvalitu života na 100 bodové SF-36 ve fyzické komponentě v sumárním skóre je zvýšení o 5 bodů.

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Pokračují zavedenou terapii VS Bez nasazení opioidů	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Bolest</b> (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli MID či více) 3–6 měsíců	Relativní riziko 1,25 (IS 95% 1,21–1,29) Data od 13 876 pacientů ve 27 studiích (kontrolovaných, randomizovaných) Sledování 3–6 měsíců	448/1000 VS 560/1000 Rozdíl: o 112 případů na 1000 pacientů více dosáhlo MID ve skupině s opioidy (95% IS: 94–130)	<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy zvyšuje procento pacientů, kteří dosáhnou snížení VAS o 1 cm na škále 10 VAS 10 cm.
<b>Tělesné schopnosti (kvalita života)</b> (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli MID či více) 1–6 měsíců	Relativní riziko 1,24 (IS 95% 1,17–1,3) Data od 12 058 pacientů ve 33 studiích (kontrolovaných, randomizovaných) Sledování 1–6 měsíců	424/1000 VS 526/1000 Rozdíl: o 102 případů na 1000 pacientů více dosáhlo MID ve skupině s opioidy (95% IS: 72–127)	<b>Vysoká</b>	Terapie opioidy zvyšuje procento pacientů, kteří dosáhnou pětibodového navýšení na škále SF-36 ve fyzické komponentě v sumární škále.
<b>Vedlejší gastrointestinální (GIT) účinky</b> 1–6 měsíců	Relativní riziko 3,08 (IS 95% 2,53 – 3,75) 14 449 pacientů ve 36 studiích (kontrolovaných, randomizovaných) Sledování 4 – 26 týdnů	28/1000 VS 86/1000 Rozdíl: o 58 případů na 1000 (95% IS: 43 – 77)	<b>Vysoká</b>	Opioidní terapie u pacientů se současnou psychiatrickou diagnózou vede k nárůstu vedlejších nežádoucích GIT účinků.
<b>Bolest</b> 3–6 měsíců	Měřeno VAS 0–10 13 876 pacientů ve 27 studiích (kontrolovaných, randomizovaných) Sledování 3–6 měsíců	Rozdíl: o 0,64 případů méně (95% IS: 0,76–0,53)	<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy vede k malému, leč významnému snížení bolesti u pacientů se současnou psychiatrickou diagnózou.
<b>Tělesné schopnosti/fyzická zdatnost (kvalita života)</b> 1–6 měsíců	Měřeno SF-36 physical component summary scale Škála: 0–100 (čím více, tím lépe)	Rozdíl: o 2,16 případů více (95% IS: 1,56–2,76)	<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy vede k malému, leč významnému zlepšení kvality života u pacientů se současnou

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Pokračují zavedenou terapii VS Bez nasazení opioidů	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
	12 058 pacientů z 33 studií (randomizované, kontrolované) Sledování 1–6 měsíců			psychiatrickou diagnózou.
<b>Závislost</b> 1–4 roky	Na základě dat od 35 969 pacientů v 9 studiích	Riziko rozvoje závislosti u pacientů se současnou psychiatrickou diagnózou je 8,0 % (95% CI 6,7% – 9,5%).	<b>Nízká</b> (vzhledem k velmi závažné nejistotě)	Opioidní terapie u pacientů se současnou psychiatrickou diagnózou může vést k nárůstu rizika vzniku závislosti na opioidech.
<b>Fatální předávkování</b> 1–4 roky	35 969 pacientů v 9 studiích	Riziko smrtelného předávkování u pacientů se současnou psychiatrickou diagnózou je 0,15 % (95%CI 0,12% – 0,18% )	<b>Nízká</b> (vzhledem k velmi závažné nejistotě)	Opioidní terapie u pacientů se současnou psychiatrickou diagnózou může vést k nárůstu rizika smrtelného předávkování
<b>Nefatální předávkování</b> 1–4 roky	35 969 pacientů v 9 studiích	Riziko život neohrožujícího předávkování u pacientů se současnou psychiatrickou diagnózou je 0,3 % (95% CI 0,25% – 0,36%)	<b>Nízká</b> (vzhledem k velmi závažné nejistotě)	Opioidní terapie u pacientů se současnou psychiatrickou diagnózou může vést k nárůstu rizika život neohrožujícího předávkování

#### Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)

Bolest (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli minimálního klinického rozdílu či více)	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie: [220], [215], [95], [20], [26], [27], [92], [50], [171], [116], [184], [173], [213], [197], [221], [217], [56], [3], [67], [69], [33] <b>Výchozí komparátor:</b> kontrolní rameno, nebo zdroj reference použitý pro intervenci	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné Asymetrický trychtýřový graf (funnel plot) Hlavně komerčně zaměřené studie
Tělesné schopnosti/fyzická zdatnost (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli MID či více)	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie: [217], [213], [20], [226], [26], [33], [66], [42], [79], [73], [116], [92], [163], [139], [184], [172], [215], [202], [50], [44], [221], [35], [3], [69], [56], [91], [78], [131], [115], [171], [144], [197], [174]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné Hlavně komerčně zaměřené studie, odstraněny studie s malým významem (střední chyba

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

	<b>Výchozí komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	průměru >3)
Vedlejší GIT účinky	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie: [202], [190], [217], [44], [213], [3], [226], [50], [63], [27], [75], [67], [92], [79], [143], [115], [163], [147], [197], [184], [20], [216], [203], [24], [26], [221], [66], [33], [78], [69], [95], [91], [144], [129], [171], [152] <b>Výchozí komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Bolest	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie [20], [27], [92], [115], [50], [67], [174], [190], [163], [172], [220], [203], [215], [26], [33], [3], [95], [116], [56], [69], [184], [197], [171], [173], [221], [213], [217] <b>Výchozí komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná
Kvalita života	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie [50], [66], [33], [42], [92], [116], [73], [79], [172], [184], [139], [163], [221], [3], [202], [215], [44], [56], [26], [35], [91], [115], [69], [78], [171], [174], [131], [144], [217], [20], [226], [197], [213] <b>Výchozí komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná
Závislost	<b>Intervence:</b> Jiné systematické review [104], [55], [109], [157], [12], [176], [191], [14], [46]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Velmi závažná Rozdíly mezi předpokládanými a zjištěnými výsledky. Zvláštní poměry jsou dány rizikem ze zneužití opioidů Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Předávkování s následkem smrti	<b>Intervence:</b> Jiné systematické review [176], [191], [14], [46], [109], [157], [104], [55], [12]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Velmi závažná Rozdíly mezi předpokládanými a zjištěnými výsledky. Zvláštní poměry jsou dány rizikem ze zneužití opioidů Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Život neohrožující předávkování	<b>Intervence:</b> Jiné systematické review [104], [191], [14], [46], [109], [157], [12], [176], [55]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Velmi závažná Rozdíly mezi předpokládanými

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

		a zjištěnými výsledky. Zvláštní poměry jsou dány rizikem ze zneužití opioidů Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
--	--	--

## Doporučení 5: Pro pacienty s CHNNB, kteří v minulosti trpěli onemocněním z užívání návykových látek a kteří mají trvalou závažnou bolest i přes optimalizaci neopioidní léčby

### Slabé doporučení

Doporučujeme spíše pokračovat v neopioidní léčbě nežli klinické testování opioidů.

*Studie, které identifikovaly látkovou závislost jako rizikový faktor pro nepříznivé výsledky, uvádějí následující příklady takové závislosti: nadměrné požívání alkoholu a závislost na něm, užívání narkotik a drogová závislost, někdy odkazovaly i na diagnózy dle MKN-9.*

### Praktické informace

Pacienti s CHNNB a anamnézou závislostí či zneužívání omamných látek by měli být prověřeni dotazníkem CAGE (Questions Adapted to Include Drug Use = otázky zahrnující užití drog) [153] nebo podobným validovaným dotazníkem pro užívání alkoholu a validovaný dotazník pro užívání/zneužívání látek jako např. Current Opioid Misuse Measure (COMM) [31, 32] = míra běžného zneužití opiátů.

I přestože postup není založen na důkazech [130], je periodické testování moči a pravidelná zpětná vazba preskripce (na začátku léčby i opakovaně) doporučeno (viz Doporučení 6).

### Klíčové informace

#### Přínosy a poškození

#### Malý přínos nebo malý rozdíl mezi alternativami

Pacienti s předchozí anamnézou zneužívání psychoaktivních látek nejsou zahrnuti v klinickém testování účinnosti opiátů pro CHNNB, nicméně předpokládáme, že pro drogově závislé pacienty platí: malá, ale důležitá úleva od bolesti, zlepšení tělesných funkcí (kvality života), ale také zvýšené riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků.

U těchto pacientů důkazy potvrzují, že užití opioidů je spojeno s 0,8% rizikem předávkování a s 0,4% rizikem smrtelného předávkování i u velmi malých dávek 20 MED/den. Riziko předávkování se zvyšuje při užívání vyšších dávek opioidů.

#### Kvalita důkazu

#### Nízká

Síla důkazu pro fatální předávkování a nefatální předávkování je nízká díky velmi závažné nepřímosti.

Odhadovaný výsledek je založen na riziku zneužití opiátů a je náhradním výsledkem pro smrtelné i život neohrožující předávkování. Síla důkazů pro bolest a tělesné schopnosti (kvalitu života) je vysoká, založená na vysoce kvalitních randomizovaných studiích.

## Přednosti a hodnoty, význam

### Očekávaná je podstatná variabilita nebo variabilita nejistá

Pacienti kladou velkou důležitost jak na dosažení úlevy od bolesti, tak na zabránění výskytu nežádoucích účinků, jako je nevolnost, zvracení a zácpa. Mnohdy upřednostní vyhnutí se těmto nežádoucím účinkům spíše než mírnou úlevu od bolesti.

Společnost jako celek klade vysoký důraz na to, aby se výskyt sice poměrně vzácných, ale závažných vedlejších účinků (závislost, předávkování až úmrtí) snížil na co nejmenší míru.

Sami pacienti s CHNNB však přikládají malý význam případným vzácným, leč závažným nežádoucím účinkům jako je závislost, předávkování či smrt a raději smění toto riziko za malou, ale subjektivně důležitou úlevu od bolesti. Pokud mají zkušenost se závažným nežádoucím účinkem, byť vzácným, jejich žebříček hodnot má tendenci se více přiblížit hodnotám běžným ve většinové společnosti.

## Zdroje a další faktory, které je třeba vzít v úvahu

### Zásadní východiska či potenciální otázky zatím neprozkoumané

#### *Ekonomický dopad zneužívání a nadužívání opioidů*

Náklady za zneužívání opioidů jsou značné, částečně díky komorbiditám asociovaným se zneužíváním opioidů [72]. Jsou-li náklady na užívání dotovány pojišťovnamí, vede to k nárůstu sociální zátěže; v Evropě odhadem mezi 900–2 551€ na pacienta za rok, průměrně za rok přesahuje cenu 15 183 USD. Navíc rizika nejsou omezena jen na pacienty, jak dokládá nechtěné užití předepsaných opioidů dětmi [59] a dále kriminální zneužití [177].

Nepřímé náklady pak souvisejí s ekonomickou zátěží jak neléčené opioidové závislosti, tak ztráty pracovní schopnosti a případné kriminality [177].

## Zdůvodnění

Nízká síla důkazů svědčí pro možný podstatný nárůst velmi závažných nežádoucích účinků typu neúmyslného předávkování a smrti u pacientů s anamnézou předchozí látkové závislosti, kteří užívají opioidy. V porovnání s pacienty, kteří nemají tuto minulost, je skupina závislých více ohrožena předávkováním (riziko narůstá z 0,2 % na 0,8 % při dávkování < 20 MED/den, s nárůstem rizika při navyšování dávky) a fatálním předávkováním (riziko narůstá z 0,1 % na 0,4 % při < 20 MED/den, s nárůstem rizika při navyšování dávky) [168].

## Klinická otázka/PICO

**Populace:** Pacienti s CHNNB a anamnézou látkové závislosti, kteří mají neopioidní terapii optimalizovanou, a přesto trpí chronickou neztížitelnou bolestí.

**Intervence:** Klinické testování účinnosti opioidů

**Komparátor:** Pokračování nastavené terapie bez opioidů

**Souhrn:** Nenalezli jsme žádné důkazy podporující rozdíl v bolesti, tělesných schopnostech (kvalitě života) či v gastrointestinálních vedlejších účincích u pacientů s anamnézou dřívějšího zneužívání psychoaktivních látek oproti pacientům, kteří je neužívali. Minimální klinicky významný rozdíl (MID) pro bolest na 0–10 cm vizuální analogové stupnice (VAS) je

snížení o 1 cm. Minimální klinicky významný rozdíl pro kvalitu života na 100 bodové SF-36 ve fyzické komponentě v sumárním skóre je zvýšení o 5 bodů.

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Pokračování zavedenou terapií VS. bez terapie opioidy	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Bolest</b> (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli klinicky významného rozdílu – MID či více) 3–6 měsíců	Relativní riziko 1,25 (CI 95% 1,21–1,29) Data od 13 876 pacientů ve 27 studiích (kontrolovaných, randomizovaných) sledování 3–6 měsíců	448/1000 versus 560/1000 Rozdíl: o 112 případů na 1000 pacientů více dosáhlo MID ve skupině s opioidy (95% IS: 94–130)	<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy zvyšuje procento pacientů, kteří dosáhnou snížení bolesti o 1 cm na VAS 10 cm.
<b>Tělesné schopnosti/fyzická zdatnost (kvalita života)</b> (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli minimální klinický rozdíl – MID či více) 1–6 měsíců	Relativní riziko 1,24 (CI 95% 1,17–1,3) Data od 12 058 pacientů ve 33 studiích (kontrolovaných, randomizovaných) sledování 1–6 měsíců	424/1000 versus 526/1000 Rozdíl: o 102 případů na 1000 pacientů více dosáhlo MID ve skupině s opioidy (CI95% IS: 72–127)	<b>Vysoká</b>	Terapie opioidy zvyšuje procento pacientů, kteří dosáhnou pětibodového navýšení na škále SF-36 ve fyzické komponentě v sumární škále.
<b>GIT nežádoucí účinky</b> 1–6 měsíců	Relativní riziko 3,08 CI 95% (2,53–3,75) Údaje z dat od 14 449 pacientů z 36 studií (randomizovaných, kontrolovaných) Sledování 4–26 týdnů	28/1000 versus 86/1000 Rozdíl více než 58/1000 (CI 95% 43–77)	<b>Vysoká</b>	Opioidní léčba způsobuje nárůst GIT nežádoucích účinků u závislých pacientů.
<b>Bolest</b> 3–6 měsíců	Měřeno VAS 0–10 13 876 pacientů ve 27 studiích (kontrolovaných, randomizovaných) sledování 3–6 měsíců	Rozdíl: o 0,64 případů méně (95% IS: 0,76–0,53)	<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy vede k malému, leč významnému snížení bolesti u pacientů s anamnézou předchozího zneužívání/závislosti na psychoaktivních látkách.
<b>Tělesné funkce/fyzická zdatnost (kvalita života)</b> 1–6 měsíců	Měřeno SF-36 physical component summary scale Škála: 0–100 (čím více, tím lépe)	Rozdíl: o 2,16 případů více (95% IS: 1,56–2,76)	<b>Vysoká</b>	Léčba opioidy vede k malému, leč významnému zlepšení tělesných funkcí

	12 058 pacientů z 33 studií (randomizované, kontrolované) sledování 1–6 měsíců			– fyzických schopností (kvality života) u pacientů s anamnézou předchozího zneužívání/závislosti na psychoaktivních látkách
<b>Fatální předávkování</b> 1–2 roky	620 pacientů ve 3 studiích	Riziko smrtelného předávkování u pacientů s předchozí závislostí na psychoaktivních látkách je 0,38 % (95% CI 0,24% – 0,62% )	<b>Nízká</b> Vzhledem k velmi závažné nepřímosti	Opioidní terapie u pacientů s anamnézou předchozího zneužívání/závislosti na psychoaktivních látkách může vést k nárůstu rizika smrtelného (fatálního) předávkování.
<b>Nefatální předávkování</b> 1–2 roky	620 pacientů ve 3 studiích	Riziko život neohrožujícího předávkování u pacientů se závislostí na psychoaktivních látkách je 0,762 % (95% IS 0,47% – 1,23%)	<b>Nízká</b> Vzhledem k velmi závažné nepřímosti	Opioidní terapie u pacientů s anamnézou předchozího zneužívání/závislosti na psychoaktivních látkách může vést k nárůstu rizika předávkování.

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down – and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

<b>Bolest</b> (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli minimální klinický rozdíl – MID či více)	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie: [220], [215], [56], [3], [67], [69], [33], [116], [95], [173], [171], [197], [184], [217], [213], [221], [20], [26], [27], [92], [50], [163], [115], [174], [172], [203], [190] <b>Vstup/komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné Asymetrický trychtýřový graf (asymmetrical funnel plot) Hlavně komerčně zaměřené studie
<b>Tělesné schopnosti</b> (rozdíl mezi pacienty, kteří dosáhli minimální klinický rozdíl MID či více)	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie: [217], [213], [50], [44], [226], [35], [3], [69], [56], [91], [78], [131], [115], [171], [144], [202], [184], [221], [215], [20], [174], [26], [33], [66], [42], [79], [73], [116], [92], [163], [139], [197], [172] <b>Vstup/komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné Hlavně komerčně zaměřené studie, odstraněny studie s malým významem (střední chyba průměru >3)
Vedlejší gastrointestinální účinky (GIT) účinky	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie: [197],	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná



**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down – and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

	[184], [20], [216], [203], [24], [26], [221], [66], [33], [78], [69], [95], [91], [144], [129], [171], [152], [202], [190], [217], [44], [213], [3], [226], [50], [63], [27], [75], [67], [92], [79], [143], [115], [163], [147] <b>Vstup/komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Bolest	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie [50], [67], [20], [27], [163], [172], [92], [115], [203], [215], [174], [190], [3], [220], [56], [69], [26], [33], [171], [173], [95], [116], [213], [217], [45], [184], [197], [221] <b>Vstup/komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Tělesné schopnosti (kvalita života)	<b>Intervence:</b> Systematické review, které zahrnovalo studie [73], [79], [50], [66], [139], [163], [92], [116], [202], [215], [172], [184], [26], [35], [221], [3], [69], [78], [44], [56], [131], [144], [91], [115], [197], [213], [171], [174], [33], [42], [217], [20], [226] <b>Vstup/komparátor:</b> kontrolní rameno použito jako intervence	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Fatální předávkování	Intervence: primární studie <b>Jiné</b> [46], [109], [176]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Velmi závažná Rozdíly mezi předpokládanými a zjištěnými výsledky. Zvláštní poměry jsou dány rizikem ze zneužití opioidů Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
Nefatální předávkování	<b>Intervence:</b> Systematické review <b>Jiné</b> [46] [109] [176]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Velmi závažná Rozdíly mezi předpokládanými a zjištěnými výsledky. Zvláštní poměry jsou dány rizikem ze zneužití opioidů Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné

## Doporučení 6 a 7: Pro pacienty s CHNNB, kteří zahajují dlouhodobou léčbu opioidy

### SILNÉ DOPORUČENÍ

**Doporučení 6:** Doporučujeme snížení předepsané dávky na méně než 90 mg morfinových ekvivalentních dávek (MED)/den.

*Někteří pacienti mohou profitovat z dávky vyšší než 90mg MED, v takovém případě je doporučeno se obrátit na konzilium u kolegy (druhý názor ohledně zvýšení dávky na více než 90 mg MED).*

### Klíčové informace

#### Přínosy a poškození

#### Podstatný čistý zisk z doporučených možností

Meta-analýza srovnávající rozdílné dávky opioidů ve sledovaných studiích dávka-odpověď prokázala nevýrazný kvalitativní vliv na zmírnění bolesti ( $p = 0,49$ ) či funkčního zlepšení ( $p = 0,22$ ) [69, 217, 50, 171, 228, 229]. Přesto je pravděpodobné, že existuje na dávce závislý nárůst rizika předávkování se opioidy: 0,2 % při dávkách méně než 20 mg morfinových ekvivalentních dávek (MED)/den; 0,7 % pro 50–99 mg MED/den; a 1,8 % pro  $\geq 100$  mg MED/den. Zvýšení rizika smrtelného předávkování při vyšších dávkách: 0,1 % při dávkách méně než 20 mg MED/den; 0,14 % pro 20–49mg MED/den; 0,18 pro 50–99 mg MED /den a 0,23 % pro  $\geq 100$  mg MED/ den [30].

#### Kvalita důkazu

#### Střední

Kvalita důkazu pro bolest, kvalitu života či smrtelné (fatální) předávkování je vysoká. Síla důkazu pro život neohrožující (nefatální) předávkování je střední (středně silná) díky nízkému počtu těchto případů.

#### Přednosti a hodnoty, význam

#### Očekávaná je značná variabilita nebo variabilita nejistá

Pacienti kladou velkou důležitost jak na dosažení úlevy od bolesti, tak na zabránění výskytu nežádoucích účinků, jako je nevolnost, zvracení a zácpa. Mnohdy upřednostní vyhnutí se těmto nežádoucím účinkům spíše než mírnou úlevu od bolesti.

Společnost jako taková si cení především vyvarování se sice raritních, ale závažných komplikací jako je rozvoj závislosti, předávkování a smrti.

Sami pacienti s CHNNB však přikládají malý význam případným vzácným, leč závažným nežádoucím účinkům jako je závislost, předávkování či smrt a raději smění toto riziko za malou, ale subjektivně důležitou úlevu od bolesti. Pokud mají zkušenost se závažným nežádoucím účinkem, byť vzácným, jejich žebříček hodnot má tendenci se více přiblížit hodnotám běžným ve většinové společnosti.

## Zdroje a další faktory, které je třeba vzít v úvahu

### Zásadní východiska či potencionální otázky zatím neprozkoumané

Naše systematická review našla důkazy pro zvýšení rizika předávkování (smrtného i život neohrožujícího) při dávkách opioidů  $\geq 100$  mg MED/den. Některé kanadské provincie (např. Nové Skotsko či Britská Kolumbie) již převzaly doporučení CDC pro předepisování opioidů u chronické bolesti vyhnout se dávkám  $\geq 90$  mg MED/den, případně opatrně titrovat dávku  $\geq 90$  mg MED/den [53]. Abychom zajistili proveditelnost našeho doporučení, snížili jsme práh pro dávkování opioidů ze 100 mg na 90 mg MED/den – silné doporučení.

#### *Ekonomický dopad nadužívání a zneužívání opioidů*

Náklady za zneužívání opioidů jsou značné, částečně díky komorbiditám asociovaným se zneužíváním opioidů [72]. Jsou-li náklady na užívání dotovány pojišťovny, vede to k nárůstu sociální zátěže; v Evropě odhadem mezi 900–2 551€ na pacienta za rok, průměrně za rok přesahuje cenu 15 183 USD. Navíc rizika nejsou omezena jen na pacienty, jak dokládá nechtěné užití předepsaných opioidů dětmi [59] a dále kriminální zneužití [177].

Nepřímé náklady pak souvisejí s ekonomickou zátěží jak neléčené opioidové závislosti, tak ztráty pracovní schopnosti a případné kriminality [177].

#### Zdůvodnění

Observační studie poskytují středně silný důkaz o postupně narůstající pravděpodobnosti neúmyslného život neohrožujícího (nefatálního) předávkování či smrti současně s tím, jak narůstá předepsaná dávka opioidů. Závažné následky jsou velmi vzácné při dávce pod 50 mg MED, málo pravděpodobné, ale narůstající při dávkování 50–90 mg MED a dále vzrůstá při dávce přes 90 MED. Toto doporučení není míněno jako doporučení pro léčbu závislosti na opioidech, či léčbu při nadužívání předepsaných opioidů.

#### Klinická otázka/PICO

**Populace:** Pacienti s CHNNB, kteří zahajují opioidní terapii

**Intervence:** Omezit dávku opioidů na individuální maximální dávku

**Komparátor:** Bez stanovené maximální dávky opioidů

**Shrnutí:** Jasný vztah dávka-odpověď byl demonstrován u smrtelného (fatálního) i život neohrožujícího (nefatálního) předávkování. Metaregrese byla provedena pro bolest, tělesné funkce (kvalitu života) a gastrointestinální (dále i jako GIT) vedlejší účinky a u žádného z posuzovaných výsledků (outcomes) nebyla prokázána žádná souvislost s dávkou opioidů a odpovědí. Také nebyl nalezen žádný důkaz pro vztah dávka-odpověď mezi dávkou opioidu a vznikem závislosti či nemedicínským použitím/zneužitím opioidů. Studie, zaměřené na tyto dva výsledky (vznik závislosti a zneužití), zahrnovaly pacienty s rozličnými dávkami opioidů. Přesto předpokládáme, že prezentovaná rizika jsou aplikovatelná na všechny dávky opioidů.

Minimální klinicky významný rozdíl (MID) pro bolest na 0–10 cm vizuální analogové stupnici (VAS) je snížení o 1 cm. Minimální klinicky významný rozdíl pro tělesné funkce (kvalitu života) na 100 bodové SF-36 ve fyzické komponentě v sumárním skóre je zvýšení o 5 bodů.

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Bez stropové (maximální) dávky opioidů VS Dávka opiodů omezena na osobní maximální dávku	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Bolest</b> 3 měsíce	3 519 pacientů v 6 studiích	Ve srovnávacích studiích není důkaz pro vliv vztahu dávka-odpověď na bolest (p = 0,49)	<b>Vysoká</b>	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky má za následek malé nebo žádné ovlivnění bolesti.
<b>Tělesné schopnosti/fyzické funkce (kvalita života)</b> 3 měsíce	3 172 pacientů ve 4 studiích	Ve srovnávacích studiích není důkaz pro vliv vztahu dávka-odpověď na zlepšení kvality života, zvýšení tělesných schopností (p = 0,22)	<b>Vysoká</b>	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky má za následek malé nebo žádné ovlivnění tělesných funkcí.
<b>Vedlejší gastrointestinální (GIT) účinky</b> 3 měsíce	3 519 pacientů v 6 studiích	Ve srovnávacích studiích není důkaz pro vliv vztahu dávka-odpověď na vznik vedlejších nežádoucích GIT účinků (p = 0,09)	<b>Vysoká</b>	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky má za následek malé nebo žádné ovlivnění nežádoucích GIT účinků.
<b>Závislost</b>	22 278 pacientů v 9 studiích	Riziko vzniku závislosti u je 5,5 % (95 % IS 3,91 % – 7,03 %).	<b>Střední</b> Vzhledem k riziku nekonzistence	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky má za následek malé nebo žádné ovlivnění rizika vzniku závislosti na opioidech.
<b>Fatální předávkování</b> Medián 2,6 roku	285 520 pacientů v 1 studii	Odhadovaný počet smrtelného předávkování za rok byl 0,10 %, 0,14 %, 0,18 % a 0,23 % u pacientů, kteří dostávali méně než 20 MED, 20–49 mg/den, 50–99mg/den a přes 100 mg/den	<b>Vysoká</b>	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky vede ke snížení rizika smrtelného předávkování.
<b>Nefatální předávkování</b> Více než 10 let	9 940 pacientů v 1 studii	Odhadovaný počet smrtelného předávkování za rok byl 0,20 %, 0,7 %, 1,8 % a 0,23 % u pacientů, kteří dostávali méně než 20 MED, 50–99mg/den a přes 100 mg/den	<b>Střední</b> Vzhledem k riziku nepřesnosti	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky vede ke snížení rizika život neohrožujícího předávkování.
<b>Nemedicínské použití zneužití</b>	472 200 pacientů v 1 studii	Mezi dospělou populací US byla prevalence užití preskribovaných opioidů pro nelékařské účely 4,9 % (95% IS 4,58–5,22) v roce 2013	<b>Střední</b> Vzhledem k riziku zkreslení	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky vede k malému rozdílu nebo vůbec nevede k rozdílu v užití preskribovaných

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Bez stropové (maximální) dávky opioidů VS Dávka opiodů omezena na osobní maximální dávku	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
				opiodů pro nelékařské účely.

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down – and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

<b>Bolest</b>	<b>Intervence:</b> systematické review <b>Jiné</b> [50], [143], [69], [217], [171], [229]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné Hlavně komerčně zaměřené studie
<b>Tělesné schopnosti/Fyzické funkce (kvalita života)</b>	<b>Intervence:</b> systematické review <b>Jiné</b> [171], [69], [50], [217]	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné Hlavně komerčně zaměřené studie
<b>Vedlejší GIT účinky</b>	<b>Intervence:</b> systematické review <b>Jiné</b> [69], [171], [229], [217], [143], [50]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné Hlavně komerčně zaměřené studie
<b>Závislost</b>	<b>Intervence:</b> primární studie [187], [64], [47], [159], [14], [142], [100], [1], [55]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Závažná; odhady se široce různí (0,7% – 15,7%) Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Fatální (smrtelné) předávkování</b>	<b>Intervence:</b> primární studie <b>Jiné</b> [113]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná; studie byla nastavena The Ontario Drug Benefit Database. Ontarijská populace se může lišit od jiných populací s chronickou nenádorovou bolestí Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Nefatální předávkování</b>	<b>Intervence:</b> primární studie <b>Jiné</b> [54]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; malý počet událostí Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Nemedicínské použití/ zneužití</b>	<b>Intervence:</b> primární studie <b>Jiné</b> [94]	Zkreslení: Závažné; návratnost byla 66%, a jednalo se o výsledky sebehodnocení („self-reported“) Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down – and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

Nepřesnost: Nezávažná  
Publikační zkreslení: Nezávažné

## SLABÉ DOPORUČENÍ

**Doporučení 7:** Pro pacienty s CHNNB, kteří zahajují opioidní terapii, doporučujeme restriktci předepsané dávky pod 50 mg MED denně.

*Slabé doporučení omezit předepsanou dávku na méně než 50mg morfinové ekvivalenční dávky denně uznává, že pravděpodobně existují pacienti, kteří by raději směnili zvýšené riziko nežádoucích účinků při vyšších dávkách opioidů za potenciální úlevu od bolesti.*

### Klíčové informace

#### Přínosy a poškození/rizika

#### Nízký čistý zisk nebo malý rozdíl mezi možnostmi

Meta-analýza srovnávající rozdílné dávky opioidů ve sledovaných studiích "dávka-odpověď" prokázala nevýrazný kvalitativní vliv na zmírnění bolesti ( $p = 0,49$ ) či funkčního zlepšení ( $p = 0,22$ ) [69, 217, 50, 171, 228, 229]; přesto je pravděpodobné, že existuje na dávce závislý nárůst rizika předávkování se opioidy: 0,2 % při dávkách méně než 20 mg MED/den; 0,7 % pro 50–99 mg MED/den; a 1,8 % pro  $\geq 100$ mg MED/ den. Zvýšení rizika smrtelného (fatálního) předávkování při vyšších dávkách: 0,1 % při dávkách méně než 20 mg MED/den; 0,14 % pro 20–49 mg MED/den; 0,18 % pro 50–99 mg MED/den a 0,23 % pro  $\geq 100$ mg MED/den [30].

#### Kvalita důkazu

#### Střední

Síla důkazu pro bolest, kvalitu života či smrtelné (fatální) předávkování je vysoká. Síla důkazu pro život neohrožující (nefatální) předávkování je středně silná díky nízkému počtu těchto případů.

#### Přednosti/preference a hodnoty, význam

#### Očekávána je značná variabilita nebo variabilita nejistá

Pacienti kladou velkou důležitost jak na dosažení úlevy od bolesti, tak na zabránění výskytu nežádoucích účinků, jako je nevolnost, zvracení a zácpa. Mnohdy upřednostní vyhnutí se těmto nežádoucím účinkům spíše než mírnou úlevu od bolesti.

Společnost jako celek klade vysoký důraz na to, aby se výskyt sice poměrně vzácných, ale závažných vedlejších účinků (závislost, předávkování až úmrtí) snížil na co nejmenší míru.

Sami pacienti s CHNNB však přiřkládají malý význam případným vzácným, leč závažným nežádoucím účinkům, jako je závislost, předávkování či smrt a raději smění toto riziko za malou, ale subjektivně důležitou úlevu od bolesti. Pokud mají zkušenost se závažným nežádoucím účinkem, byť vzácným, jejich žebříček hodnot má tendenci se více přiblížit hodnotám běžným ve většinové společnosti.

## Zdroje a další faktory, které je třeba vzít v úvahu

### Zásadní východiska či potencionální otázky, zatím neprozkoumané

Naše systematická review našla důkazy pro zvýšení rizika předávkování (smrtného i život neohrožujícího) při dávkách opioidů  $\geq 100$  mg MED/den. Některé kanadské provincie (např. Nové Skotsko či Britská Kolumbie) již převzaly doporučení CDC pro předepisování opioidů u chronické bolesti vyhnout se dávkám  $\geq 90$  mg MED/den, případně opatrně titrovat dávku  $\geq 90$  mg MED/den [53]. Abychom zajistili proveditelnost našeho doporučení, snížili jsme práh pro dávkování opioidů ze 100 mg na 90 mg MED/den.

#### *Ekonomický dopad nadužívání a zneužívání opioidů*

Náklady na zdravotní péči za zneužívání opioidů jsou značné, částečně díky komorbiditám asociovaným se zneužíváním opioidů [72]. Jsou-li náklady na užívání dotovány pojišťovnamí, vede to k narůstání sociální zátěže; v Evropě odhadem mezi 900–2 551€ na pacienta za rok, průměrně za rok přesahuje cenu 15 183 USD. Navíc rizika nejsou omezena jen na pacienty, jak dokládá nechtěné užití předepsaných opioidů dětmi [59] a dále kriminální zneužití [177].

Nepřímé náklady pak souvisejí s ekonomickou zátěží jak neléčené opioidové závislosti, tak ztráty produktivity a případné kriminality [177].

#### **Zdůvodnění**

Observační studie poskytují středně silný důkaz o postupně narůstající pravděpodobnosti neúmyslného život neohrožujícího (nefatálního) předávkování či smrti současně s tím, jak narůstá předepsaná dávka opioidů. Závažné následky jsou velmi vzácné při dávce pod 50 mg MED, málo pravděpodobné, ale narůstající při dávkování 50–90 mg MED a dále vzrůstá při dávce přes 90 MED. Toto doporučení není míněno jako doporučení pro léčbu závislosti na opioidech či léčbu při nadužívání předepsaných opioidů.

#### **Klinická otázka/PICO**

**Populace:** Pacienti s CHNNB, kteří zahajují opioidní terapii

**Intervence:** Omezit dávku opioidů na individuální maximální dávku

**Komparátor:** Bez stanovené maximální dávky opioidů

**Souhrn:** Jasný vztah dávka-odpověď byl demonstrován u smrtelného (fatálního) i život neohrožujícího (nefatálního) předávkování. Metaregrese byla provedena pro výsledky bolest, kvalitu života (tělesné funkce) a GIT vedlejší účinky a u žádného z těchto výsledků nebyla prokázána žádná souvislost s dávkou opioidů a odpovědí. Také nebyl nalezen žádný důkaz pro vztah dávka-odpověď mezi dávkou opioidu a vznikem závislosti, či nemedicínského užití, či zneužití opioidů. Studie, které předložily tyto dva výsledky, zahrnovaly pacienty s rozličnými dávkami opioidů. Přesto předpokládáme, že prezentovaná rizika jsou aplikovatelná na všechny dávky opioidů

Minimální klinicky významný rozdíl (MID) pro bolest na 0–10 cm vizuální analogové stupnici (VAS) je snížení o 1 cm. Minimální klinicky významný rozdíl pro kvalitu života na 100 bodové SF-36 ve fyzické komponentě v sumárním skóre je zvýšení o 5 bodů.

Výsledek Časový rámeček	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Bez stropové (maximální) dávky opioidů VS Dávka opioidů omezena na osobní maximální dávku	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Bolest</b> 3 měsíce	3 519 pacientů v 6 studiích	Ve srovnávacích studiích není důkaz pro vliv vztahu dávka- odpověď na bolest ( $p = 0,49$ ).	<b>Vysoká</b>	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky vede k malému rozdílu nebo vůbec nevede k rozdílu ve snížení bolesti.
<b>Tělesná zdatnost/fyzické funkce (kvalita životy)</b> 3 měsíce	3 172 pacientů ve 4 studiích	Ve srovnávacích studiích není důkaz pro vliv vztahu dávka- odpověď na zlepšení kvality života, zvýšení tělesných schopností ( $p = 0,22$ ).	<b>Vysoká</b>	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky nevede k zlepšení kvality života či ke zvýšení tělesných schopností.
<b>Vedlejší GIT účinky</b> 3 měsíce	3 519 pacientů v 6 studiích	Ve srovnávacích studiích není důkaz pro vliv vztahu dávka- odpověď na vznik vedlejších nežádoucích GIT účinků ( $p = 0,09$ ).	<b>Vysoká</b>	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky vede k malému rozdílu nebo vůbec nevede k rozdílu ve vzniku vedlejších nežádoucích GIT účinků.
<b>Vznik závislosti</b>	22 278 pacientů v 9 studiích	Riziko vzniku závislosti je 5,5 % (95% CI 3,91% – 7,03%).	<b>Střední</b> Vzhledem k riziku nekonzistence	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky vede k malému rozdílu nebo vůbec nevede k rozdílu v rozvoji vzniku závislosti na opioidech.
<b>Fatální předávkování</b> medián 2,6 roku	285 520 pacientů v 1 studii	Odhadovaný počet smrtelného předávkování za rok byl 0,10 %, 0,14 %, 0,18 % a 0,23 % u pacientů, kteří dostávali méně než 20 MED, 20–49 mg/den, 50– 99mg/den a přes 100mg/den.	<b>Vysoká</b>	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky vede ke snížení rizika smrtelného předávkování.
<b>Nefatální předávkování</b> více než 10 let	9 940 pacientů v 1 studii	Odhadovaný počet smrtelného předávkování za rok byl 0,20 %, 0,7 %, 1,8 % a 0,23 % u pacientů, kteří dostávali méně než 20 MED, 50–99mg/den a přes 100mg/den.	<b>Střední</b> (vzhledem k riziku nepřesnosti)	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky vede ke snížení rizika život neohrožujícího předávkování.
<b>Nemedicínské užití/zneužití</b>	472 200 pacientů v 1 studii	Mezi dospělou populací US byla prevalence užití preskribovaných opioidů pro nelékařské účely 4,9 % (95% IS 4,58–5,22) v roce 2013.	<b>Středně silná</b> (vzhledem k riziku zkraslení)	Omezení dávky opioidů na konkrétní maximální dávky vede k malému rozdílu nebo vůbec



Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Bez stropové (maximální) dávky opiodů VS Dávka opiodů omezena na osobní maximální dávku	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
				nevede k rozdílu v užití preskribovaných opiodů pro nelékařské účely.

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

<b>Bolest</b>	<b>Intervence:</b> systematické review <b>Jiné</b> [50], [143], [69], [217], [171], [229]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné Hlavně komerčně zaměřené studie
<b>Tělesná zdatnost/Fyzické funkce (kvalita života)</b>	<b>Intervence:</b> systematické review <b>Jiné</b> [171], [69], [50], [217]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné Hlavně komerčně zaměřené studie
<b>Vedlejší GIT účinky</b>	<b>Intervence:</b> systematické review <b>Jiné</b> [69], [171], [229], [217], [143], [50]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné Hlavně komerčně zaměřené studie
<b>Závislost</b>	<b>Intervence:</b> primární studie <b>Jiné</b> [187], [64], [47], [159], [14], [142], [100], [1], [55]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Závažná (odhady se široce různí (0,7 % – 15,7 %)) Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Fatální předávkování</b>	<b>Intervence:</b> primární studie <b>Jiné</b> [113]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná (studie byla nastavena the Ontario Drug Benefit Database. Ontarijská populace se může lišit od jiných populací s chronickou nenádorovou bolestí) Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Nefatální předávkování</b>	<b>Intervence:</b> primární studie [54]	Zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Závažná (malý počet událostí) Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Nemedicínské užití/zneužití</b>	<b>Intervence:</b> primární studie [94]	Zkreslení: Závažné (míra odpovědí byla 66 %) Nekonzistence: Nezávažná

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

		Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
--	--	--

## Rotace a redukce dávky opioidů u pacientů s CHNNB

Tato sekce poskytuje návody k tomu, jak v klinické praxi provádět rotaci a snižování dávky opioidů.

### Doporučení 8: Pro pacienty s CHNNB, kteří jsou léčeni opioidy a problémem je nedostatečná kontrola bolesti a/nebo výskyt nežádoucích účinků

#### Slabé doporučení

Navrhujeme rotaci na jiný opioid spíše než setrvávání na původním opioidu.

*Rotace u takových pacientů může být současně pojata jako způsob, kterým lze facilitovat plánovanou redukci dávky opioidu.*

#### Praktická informace

Rotace opioidů může být prospěšná u některých pacientů, u nichž je nedostatečná kontrola bolesti, výskyt nežádoucích účinků a/nebo potřeba přechodu na jinou aplikační cestu (např. transdermální). Jeden z možných scénářů rotace opioidů je přechod z morfinu na jiný dostupný opioid, jelikož jeho aktivní metabolity mohou způsobit nadměrnou ospalost a zmatenost zejména při rozvoji renální insuficience. Znalost ekvivalenčních poměrů mezi jednotlivými opioidy poskytuje sice důležitou, ale jen orientační informaci o dávkové účinnosti (tzv. potenci). Podle tabulky č. 5 by dávka opioidu, na který se rotuje, měla být z důvodu minimalizace rizika možného předávkování redukována o 25–50 %. U pacientů, kde indikací pro rotaci opioidu je intenzivní neztížitelná bolest, nemusí být výše doporučovaná redukce ekvivalenční dávky nového opioidu vhodná. Rotace z opioidů dostupných pro klinickou praxi na metadon je mnohem komplikovanější a patří do rukou zkušeného odborníka (58).

#### Strategie redukce dávky opioidu použitelná v klinické praxi:

1. Snižování celkové denní dávky současného opioidu o 10–30 % při současném uvedení nejvyšší možné denní dávky nového opioidu
2. Snižování celkové denní dávky současného opioidu o 10–25 % týdně při současně pozvolné titraci nového opioidu po týdnu s cílem dokončení kompletní rotace za 3–4 týdny.

Jako vodítko lze v klinické praxi použít návod k realizaci rotace opioidů:

[http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioidmanager/documents/opioid\\_manager\\_switching\\_opioids.pdf](http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioidmanager/documents/opioid_manager_switching_opioids.pdf)

**Tabulka č. 5: Konverzní tabulka opioidů**

Opioidy* Přípravky p. o. (mg/d)	Konverzní faktor (násobitel) na p. o. morfinové ekvivalenty	Konverzní faktor (násobitel) z p. o. morfinových ekvivalentů	50 MED	90 MED
Kodein	0,15 (0,1–0,2)	6,67	334 mg/d	600 mg/d
Hydromorfon	5,0	0,2	10 mg/d	18 mg/d
Morfin	1,0	1	50 mg/d	90 mg/d
Oxykodon	1,5	0,667	33 mg/d	60 mg/d
Tapentadol	0,3–0,4	2,5–3,33	160	300
Tramadol	0,1–0,2	6	300	540 **

\*Konverzní poměr opioidů se může měnit pod vlivem genetických faktorů a lékových interakcí.

\*\*Maximální doporučená denní dávka tramadolu je 300–400 mg podle lékové formy.

## **Klíčové informace**

### **Přínosy a poškození/rizika**

#### **Malý čistý benefit nebo nevýznamný rozdíl mezi alternativami**

Rotace opioidů může vést k výraznému zlepšení kontroly bolesti i tělesných (fyzických) funkcí a schopností. Rotace má pravděpodobně jen nepatrný nebo žádný vliv na adiktivní chování a zneužívání opioidů. Není jisté, zda rotace ovlivňuje výskyt vedlejších gastrointestinálních účinků.

### **Kvalita důkazů**

#### **Nízká**

Kvalita důkazů na ovlivnění bolesti a fyzické výkonnosti byla v důsledku absence srovnávací skupiny nízká. Ve dvou studiích (Galvez et al., 2013 a Choquette et al., 2008) byla vysoká ztráta v následném sledování (25 %). Kvalita důkazů z hlediska úspěšnosti rotace, ovlivnění adiktivního chování a zneužívání opioidů byla střední.

### **Preference a důležitost, význam**

#### **Očekávaná je značná variabilita nebo variabilita nejistá**

Pacienti kladou velkou důležitost jak na dosažení úlevy od bolesti, tak na zabránění výskytu nežádoucích účinků, jako je nevolnost, zvracení a zácpa. Mnohdy upřednostní vyhnutí se těmto nežádoucím účinkům spíše než mírnou úlevu od bolesti.

Společnost jako celek klade vysoký důraz na to, aby se výskyt sice poměrně vzácných, ale závažných vedlejších účinků (závislost, předávkování až úmrtí) snížil na co nejmenší míru.

Sami pacienti s CHNNB však přikládají malý význam případným vzácným, leč závažným nežádoucím účinkům, jako je závislost, předávkování či smrt a raději smění toto riziko za malou, ale subjektivně důležitou úlevu od bolesti. Pokud mají zkušenost se závažným nežádoucím účinkem, byť vzácným, jejich žebříček hodnot má tendenci se více přiblížit hodnotám běžným ve většinové společnosti.

### **Zdroje a další faktory, které je třeba vzít v úvahu**

#### **Důležité otázky nebo možnosti nebyly zkoumány**

##### *Ekonomický dopad zneužívání a abúzu opioidů*

Léčebné náklady v důsledku škodlivého užívání opioidů jsou významné částečně i v důsledku komorbidit spojených s abúzem [72]. Náklady na léčbu subvencované pojišťovacím systémem se významně přenášejí do sociální oblasti; rozsah odhadovaných nákladů na jednoho pacienta za rok v Evropě je od 900–2 551 USD až do 15,183 USD pro příjemce v programu „Medicaid beneficiary“ („Medicaid beneficiary“ je program zdravotního pojištění v USA, jehož účelem je asistence nákladů na léčbu seniorů ve státním zdravotnickém zařízení [pozn. překladatele]) [194, 222]. Navíc rizika nejsou limitována jen na pacienty, jak je doloženo na příkladech náhodného požití předepisovaných opioidů dětmi [59] a u kriminálních aktivit v souvislosti se zneužíváním opioidů [177]. Nepřímé náklady zahrnují ekonomickou zátěž danou neléčenou závislostí na opioidech, související kriminalitou a snížením produktivity v zaměstnání [177].

## Klinické otázky/PICO

**Populace:** Pacient s CHNNB a přetrvávající bolestí a/nebo výskytem vedlejších účinků

**Intervence:** Rotace na jiný opioid

**Komparátor:** Žádná změna v opioidní medikaci

**Souhrn:** Minimálně důležitý rozdíl bolesti na 0–10 cm vizuální analogové stupnici (VAS) je snížení o 1 cm.

Minimálně důležitý rozdíl pro fyzickou výkonnost na souhrnném 100 bodovém SF-36 je zvýšení o 5 bodů.

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Žádná změna v opioidní terapii VS Rotace na jiný opioid	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Bolest</b> Do 8 měsíců	Použita data od 524 pacientů z 5 studií	Průměrná změna na 11stupňové NRS byla 3,3 (95% CI -3,5–3,1)	<b>Nízká</b>	Rotace na jiný opioid může vést k významné redukci bolesti.
<b>Tělesná zdatnost/Fyzické funkce</b> 2–3 měsíce	Použita data od 206 pacientů z 2 studií	Průměrná změna skóre na SF-36, subskóre fyzikálních funkcí byla 16,7 (95% CI 15–18,4)	<b>Nízká</b>	Rotace na jiný opioid může vést k významnému zlepšení fyzické výkonnosti.
<b>Gastrointestinální vedlejší účinky</b> 2–3 měsíce	Použita data od 610 pacientů z 6 studií	Riziko nevolnosti bylo 21 % (95% CI 9,0–33,1%) a riziko zácpy bylo 17,6 % (95% CI 12,6–22,5%)	<b>Velmi nízká</b> Vážné riziko předpojatosti	Efekt rotace opioidů na gastrointestinální vedlejší účinky je nejistý.
<b>Úspěšnost rotace opioidů</b> 2–34 měsíců	Použita data od 349 pacientů ze 4 studií	U 253 z 349 pacientů (72,5 %) byla rotace opioidů úspěšná.	<b>Střední</b> Významné nepřesnosti	Pravděpodobnost úspěšné rotace opioidů je u zkoumané populace pacientů vysoká.
<b>Závislost</b> 2–9 měsíců	Použita data od 167 pacientů z 2 studií	Choquette et al (2008) nezaznamenal žádný výskyt spontánně referované závislosti. Quang-Cantagrel et al (200) zaznamenal jeden případ adiktivního chování.	<b>Střední</b> Vážné nepřesnosti	Rotace na jiný opioid má malý nebo žádný vliv na riziko rozvoje závislosti.
<b>Nemedicínské užití/zneužití</b> 34 měsíců	Použita data od 48 pacientů z 1 studie	U 4 pacientů byla léčba v důsledku odklonění od stanoveného režimu neúspěšná.	<b>Střední</b> Vážné nepřesnosti	Rotace na jiný opioid má malý nebo žádný vliv na riziko odklonění od stanovené léčby.

### Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)

<b>Bolest</b>	<b>Intervence:</b> systematické review <b>Jiné</b> [39], [40], [81], [70], [68]	Riziko zkreslení: Nezávažné; zahrnutý studie bez srovnávací skupiny. Galvez et al (2013) měl 25% ztrátu v následném sledování (follow up) pro výslednou účinnost a ve studii Choquette et al. (2008) byla 24% ztráta v následném sledování (follow up) pro výslednou
---------------	--	--

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

		účinnost. Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Tělesná zdatnost/Fyzické funkce (kvalita života)</b>	<b>Intervence:</b> systematické review <b>Jiné</b> [68], [39]	Riziko zkreslení: Nezávažné; zahrnuty studie bez srovnávací skupiny. Galvez et al (2013) měl 25% ztrátu v následném sledování (follow up) pro výslednou účinnost a ve studii Choquette et al. (2008) byla 24% ztráta v následném sledování (follow up) pro výslednou účinnost Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Gastrointestinální vedlejší účinky</b>	<b>Intervence:</b> systematické review <b>Jiné</b> [192], [68], [39], [166], [140]	Riziko zkreslení: Závažné; zahrnuty studie bez srovnávací skupiny Nekonzistence: Nezávažný Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Úspěšnost rotace opioidů</b>	<b>Intervence: další</b> systematické review <b>Jiné</b> [68], [179], [39], [40]	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Závažná; úspěšnost rotace nebyla ve všech studiích měřena stejným způsobem: dvě studie (Milinoff et al. a Rhodin et al.) ji definovali jako „nepřerušeni léčby“ (bez hodnocení účinnosti a nesnesitelných nežádoucích účinků); Choquette et al. a Gavez et al. považovali rotaci za úspěšnou u pacientů, u nichž nebylo přerušeno klinické hodnocení, chybí hodnocení efektivity, nežádoucích účinků, nedodržení postupu a zrušení informovaného souhlasu. Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Závislost</b>	<b>Intervence: další</b> systematické review <b>Jiné</b> [39], [166]	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Závažná; Choquette et al (2008) spoléhali na spontánní referenci pacientů ohledně toho, že mají problém se závislostí; sledování trvalo jen 2 měsíce. Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Nemedicínské užití/zneužití</b>	<b>Intervence: další</b> primární studie <b>Jiné</b> [179]	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; nízký počet pacientů

## Doporučení 9: Pro pacienty s CHNNB užívajících 90 a více mg morfinových ekvivalentů denně (MED)

### Slabé doporučení

Navrhujeme redukci dávky opioidů na nejnižší účinnou dávku (včetně případného přerušení terapie) spíše než pokračování beze změny v dávkování.

*U některých pacientů je pravděpodobné, že i po malé redukci dávky opioidu dojde k významnému zvýšení bolesti a zhoršení funkčního stavu, které může přetrvávat po více než měsíc. V takovém případě je vhodné snižování dávky přerušit a eventuálně od postupu snižování dávky zcela ustoupit.*

### Praktické informace

Je řada specifických důvodů proč uvažovat o snižování dávky opioidů:

- Nezlepšila se kontrola bolesti ani celkový funkční stav
- Nesoulad/ne-adherence s léčebným plánem
- Známky zneužívání opioidů
- Závažné nežádoucí účinky opioidů
- Požadavek pacienta

Pacienti na dlouhodobé terapii opioidy bez ohledu na dávku by měli být pravidelně vyhodnocováni a poučeni se zaměřením na prospěšnost (benefity) a škodlivost (rizika) další léčby. Měl by být zvažován potenciální benefit ze snižování dávky a vysazení opioidů.

Přínos opioidů se může v průběhu léčby snižovat (v důsledku rozvoje tolerance a/nebo hyperalgie) a u některých pacientů může být zcela anebo částečně definován potlačením symptomů z odnětí mezi jednotlivými dávkami.

U pacientů na vysokých dávkách opioidu ( $\geq 90$  mg MED/den) by měl být zvažován režim s postupným snižováním denní dávky (tzv. obrácená titrace [pozn. překladatele]). U dávek nad 90 mg MED/den rovnováha mezi přínosem a poškozením může být nepříznivá. Co se týká ovlivnění bolesti a funkčního stavu, potenciální poškození z léčby opioidy u těchto pacientů často převyšuje její prospěšnost.

Pacienti by měli být aktivně zapojeni do diskuze o výhodách postupného snižování dávky, včetně možností lepší kontroly bolesti a kvality života. Před zahájením obrácené titrace je pro pacienta nutno stanovit optimální strategii léčby bolesti bez opioidů, definovat realistický cíl léčby i z funkčního hlediska, hledat možnosti psychosociální podpory, určit schéma postupného snižování dávky opioidu a následných kontrol a připravit terapeutický plán na kontrolu nastupující bolesti a symptomů z odnětí. Vytvoření konkrétního plánu společně s pacienty snižuje případné obavy a přispívá k aktivnímu zapojení do procesu (viz [nationalpaincentre.mcmaster.ca/guidelines](http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/guidelines), dokument "Patient Information Sheet for Tapering" – Informace pro pacienty).

Postupná redukce denní dávky opioidu o 5–10 % morfinových ekvivalentů každý 2.–4. týden s častými kontrolami je přiměřenou rychlostí snižování dávky. Převedení pacienta z opioidu s bezprostředním uvolňováním na opioid s postupným uvolňováním a pevně stanoveným dávkovacím schématem může některým pacientům usnadnit dodržování odvykacího režimu. Účelná je spolupráce lékaře a pacienta s farmaceutem.

## **Alternativní metody snižování dávky opioidů:**

- *Rychlá redukce dávky neodkladně, nebo v řádu několika dní/týdnů:* Tato metoda může být spojena s rozvojem závažného syndromu z odnětí (abstinenčního syndromu) a měla by být vedena pod lékařským dohledem ve specializovaném detoxikačním centru.
- *Redukce dávky s využitím metadonu nebo preparátu buprenorfin/naloxon:* Může být provedena rotace na metadon nebo buprenorfin/naloxon a pak je možné postupně dávku původního opioidu začít snižovat. V Kanadě u všech lékařů předepisujících metadon je vyžadována „Federální výjimka“ pro diagnózu bolesti a závislost. Požadavek na doplňkové proškolení pro předepisování preparátu buprenorfin/naloxon je v jednotlivých provinciích různý (naloxon je k dispozici i kombinace buprenorfin/naloxon v jednom preparátu – suboxone [pozn. překladatele]). Jestliže nemá lékař dostatečné povědomí o vedení léčby s buprenorfinem/naloxonem, měl by konzultovat s příslušným odborníkem.

U pacientů, kteří se potýkají s plánovaným snižováním denní dávky (vyčerpávající a nevládnutelná bolest/abstinenční syndrom/snížení funkční kapacity přetrvávající 4 týdny), je vhodné přerušit obrácenou titraci a přehodnotit bolest pacienta/jeho celkový klinický stav/strategii zvládnání bolesti a přístup k vysazování opioidů. To může pomoci formulovat další postup a plán (viz Doporučení 10).

U pacientů s výskytem významných symptomů poruchy duševního zdraví a/nebo nejednoznačným chováním svědčícím pro zneužívání léků a jejich toxický efekt se doporučuje vyšetření psychiatrem (adiktologem).

Pacienti by měli být vedeni a povzbuzováni k tomu, aby snížili dávku opioidu na nejnižší možnou dávku, při níž ještě zůstává zachováno dosažené zlepšení funkčního stavu. U některých pacientů není možno opioidy vysadit zcela, ale i parciální snížení dávky je přínosné.

## **Klíčové informace**

### **Přínosy a poškození/rizika**

#### **Malý čistý benefit nebo nevýznamný rozdíl mezi alternativami**

Obrácená titrace může vést k významné redukci dávky opioidů nebo k úplnému ukončení užívání opioidů. Může dojít i ke snížení rizika poškození zdraví opioidy. Je nejistý vliv snižování opioidů na intenzitu bolesti.

### **Kvalita důkazů**

#### **Nízká**

Kvalita důkazů na ovlivnění bolesti byla velmi nízká pro závažné riziko předpojatosti a zkreslení (absence srovnávací skupiny) a nepřesnost (malý počet pacientů). Kvalita důkazů svědčících pro úspěšnou obrácenou titraci byla nízká pro nepřesnost (malý počet pacientů) a nepřímost (ve dvou studiích byla úspěšnost definována rozličným způsobem). V jedné bylo za úspěšný postup považováno úplné vysazení opioidů (Baron et al. 2006), ve druhé to bylo dosažení nižší dávky, než byla výchozí (Harden et al. 2015).



## Preference a důležitost, význam

### Lze očekávat značnou variabilitu

Pacienti kladou velkou důležitost jak na dosažení úlevy od bolesti, tak na zabránění výskytu nežádoucích účinků jako je nevolnost, zvracení a zácpa. Mnohdy upřednostní vyhnout se těmto nežádoucím účinkům spíše než mírnou úlevu od bolesti. Pacienti se také obávají symptomů abstinčního syndromu (výrazné utrpení, zvýšení intenzity bolesti, funkční omezení), jež se mohou při snaze o přerušování léčby nebo vysazení opioidů vyskytnout.

Společnost jako celek klade vysoký důraz na to, aby se výskyt sice poměrně vzácných, ale závažných vedlejších účinků (závislost, předávkování až úmrtí) snížil na co nejmenší míru.

V případě postupné redukce dávky opioidů je velký význam přikládán jak vyhnout se závažným vedlejším účinkům, tak i výraznému utrpení v průběhu odvykacího procesu, který může silně ovlivnit autonomii pacienta.

## Zdroje a další úvahy (faktory), které je nutno vzít v potaz

### Důležité otázky nebo potencionálně nezkoumané problémy

Léčebné náklady v důsledku škodlivého užívání opioidů jsou významné částečně i v důsledku komorbidit spojených s abúzem [72]. Náklady na léčbu subvencované pojišťovacího systémem se významně přenášejí do sociální oblasti; rozsah odhadovaných nákladů na jednoho pacienta za rok v Evropě je od 900–2 551 USD až do 15 183 USD pro příjemce v programu „Medicaid beneficiary“ [194, 222]. Navíc rizika nejsou limitována jen na pacienty, jak je doloženo na příkladech náhodného požití předepisovaných opioidů dětmi [59] a u kriminálních aktivit v souvislosti se zneužíváním opioidů [177]. Nepřímé náklady zahrnují ekonomickou zátěž danou neléčenou závislostí na opioidech, související s kriminalitou a snížením produktivity v zaměstnání [177].

## Zdůvodnění

Redukce dávky opioidů může snížit výskyt nežádoucích účinků, včetně poškození kognitivních funkcí a pravděpodobnosti život neohrožujícího (nefatálního) a smrtelného (fatálního) předávkování. Není-li snižování dávky vedeno pozvolna, může způsobit zvýšení intenzity bolesti, snížení funkčního stavu nebo velmi nepříjemné příznaky syndromu z odnětí opioidů (odvykací stav, abstinční příznaky).

## Klinické otázky/PICO

**Populace:** Pacient s CHNNB na opioidech a přetrvávající nedostatečně kontrolovanou bolestí

**Intervence:** Redukce dávky opioidů

**Komparátor:** Setrvávání na stejné dávce opioidu

**Souhrn:** Minimální významný rozdíl (MID) v intenzitě bolesti na 11 stupňové numerické škále (Numerical Pain Rating Scale – NRS) je redukce o 2 stupně.

Výsledek Časový rámec	Výsledky studii a měření	Odhad absolutního efektu Setrvání na stejné dávce opioidu VS Redukce dávky opioidu	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Bolest</b> Do 1 roku	Získáno od 73 pacientů z 2 studií	Baron et al 2006 (n = 23): Bolest byla snížena z výchozí průměrné hodnoty 8 (0,30) na 3,5 (0,33) v 6 měsících. Harden et al. 2015 (n = 50): 40 % referovalo snížení bolesti, 28 % nereferovalo žádnou změnu a 33 % zhoršení bolesti po redukci opioidů.	<b>Velmi nízká</b> V důsledku rizika závažné předpojatosti/zkreslení a závažných nepřesností.	Efekt redukce dávky opioidů na bolest není jistý.
<b>Úspěšná redukce dávky opioidů</b>	Získána data od 73 pacientů z 2 studií	Baron et al 2006 (n = 23): 100 % pacientů úspěšně snížilo dávku opioidů. Harden et al 2015 (n = 50) 94 % pacientů úspěšně snížilo dávku opioidů.	<b>Nízká</b> V důsledku závažné nepřímosti a závažné nepřesnosti.	Úspěšnost redukce dávky opioidů může být u této (sledované) skupiny pacientů vysoká.

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

<b>Bolest</b>	<b>Intervence:</b> primární studie <b>Jiné</b> [96], [15]	Riziko zkreslení: Závažné; u dvou ze tří studií (Baron et al. 2006, Harden et al. 2015) byla provedena redukce dávky opioidů bez kontrolní skupiny Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; nízký počet pacientů
<b>Úspěšnost postupné redukce dávky opioidů</b>	<b>Intervence:</b> <b>další</b> systematické review <b>Jiné</b> [15], [96]	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Závažná; v těchto dvou studiích byla úspěšnost redukce dávky opioidů hodnocena odlišně. Baron et al. 2006 zařadili pacienty z dobrovolného detoxikačního programu indikované k vysazení opioidů, jestliže lékař nebo pacient neshledali prospěšnost vysokých dávek opioidů. Nebyl zařazen žádný pacient se známkami odklonění od stanovené léčby, zneužití, abúzu nebo adiktivního chování (psychické závislosti). Cílem bylo kompletní vysazení opioidů. Harden et al. 2015 zařadili pacienty, kteří byli ve zdravotnickém centru pro válečné veterány vybráni ze seznamu nemocných indikovaných k redukci dávky opioidů. Postup byl považován za úspěšný, jestliže po 12 měsících byla dávka opioidu nižší než výchozí Nepřesnost: Závažná; nízký počet pacientů

## Doporučení 10: Pro pacienty s CHNNB užívajících opioidy; závažný problém s redukcí dávky opioidů a symptomy odvykacího stavu

### Silné doporučení

Doporučujeme specifický/formální multidisciplinární program.

Specifický multidisciplinární program zaměřený cíleně na redukcí opioidů je nákladný a pro současnou klinickou praxi omezeně dostupný. Alternativním postupem je příslušným lékařem koordinovaná spolupráce více zdravotnických profesionálů podle jejich místní dostupnosti (praktický lékař, adiktolog, psychiatr, psycholog, farmaceut, rehabilitační odborník, fyzioterapeut a další možní odborníci).

### Praktická informace

Závažným problémem v průběhu redukce dávky opioidů může být opětovný nástup funkčních a psychických poruch, aberantního (abnormálního) chování a rozvoj kompletního obrazu onemocnění z užívání návykových látek.

### Klíčová informace

#### Přínosy (benefity) a poškození (rizika)

#### Zásadní přínos doporučených alternativ

Specifický multidisciplinární program zaměřený cíleně na redukcí opioidů bývá úspěšný. Avšak, co se týká jejich vysazení, není jisté, jak ovlivňuje kontrolu bolesti a funkční stav.

#### Kvalita důkazů

#### Střední

Kvalita důkazů, pokud jde o ovlivnění bolesti, byla velmi nízká v důsledku závažného rizika předpojatosti/zkreslení a závažné nepřesnosti. Důkazy ohledně úspěšnosti redukce opioidů byly střední síly v důsledku závažné nepřesnosti.

#### Preference a důležitost, význam

#### Očekávaná je významná variabilita nebo variabilita nejistá

Dosažení náležité úlevy od bolesti přikládají pacienti velký význam. Za stejně důležité pokládají i vyvarování se nežádoucím účinkům, jako je silná nauzea, zvracení a zácpa. Nemocní mohou klást na vyhnutí se těmito nežádoucím účinkům ještě větší důraz, než na dosažení jen mírné úlevy od bolesti. Při snaze o redukcí dávky opioidů nebo jejich úplné vysazení mohou mít pacienti také obavu ze subjektivně nepříjemných symptomů opioidního odvykacího stavu (utrpení a výrazný diskomfort, progrese bolesti a funkční limitace).

Společnost jako celek klade vysoký důraz na to, aby se výskyt sice poměrně vzácných, ale závažných vedlejších účinků (závislost, předávkování až úmrtí) snížil na co nejmenší míru. Tento trend se promítá i do sféry sociální, stává se i významným politickým faktorem a zasahuje i oblast problematiky terapeutické indikace opioidů. V případě postupné redukce dávky opioidů je velký význam přikládán jak vyhnutí se závažným vedlejším účinkům, tak i výraznému utrpení v průběhu odvykacího procesu, který může silně ovlivnit autonomii pacienta.

## Zdroje a další úvahy (faktory), které je třeba vzít v potaz

### Zásadní nebo možná témata, která nebyla zkoumána

Multidisciplinární program bývá jen omezeně dostupný a primárně je limitován financováním z příslušného Ministerstva zdravotnictví. Jeho účinnost na celkový syndrom chronické bolesti je sice zřejmá, ale kontroverzní zůstává nákladová efektivita. Významnou součástí takového programu je využití psychologických metod a postupů léčebné rehabilitace. Negativní roli mohou sehrát jazykové, kulturní a geografické bariéry. Pro nemocné žijící ve velké vzdálenosti od multidisciplinárního centra nemusí být opakované návštěvy přijatelné. Zcela zásadní je pozitivní motivace a ochota spolupracovat při psychologických intervencích a postupech léčebné rehabilitace. Důležitý je aktivní přístup, realistické očekávání a dosažitelný cíl.

### Zdůvodnění

Studie poskytují střední úroveň síly důkazu o tom, že u pacientů motivovaných k redukci nebo úplnému vysazení opioidů, kteří však v průběhu snižování dávky čelí výrazným příznakům odvykacího stavu (abstinenčním příznakům), zvyšuje multidisciplinární program pravděpodobnost úspěšného výsledku.

### Klinické otázky/PICO

**Populace:** Pacienti, kteří chtějí snižovat nadměrnou dávku opioidu

**Intervence:** Multidisciplinární program

**Komparátor:** Postup bez multidisciplinárního programu

**Souhrn:** Ve studii Krumové 24 ze 102 pacientů nevysadili opioidy kompletně, ale dávka byla redukována z průměrných (SD) 366,5 (524) MED na 72,6 (53,2) MED. 6 pacientů se v průběhu 12–4 měsíců vrátilo k původním vysokým dávkám opioidů. V Hootonově studii 2 ze 101 pacientů nedokončili kompletně proces vysazení opioidu. První pacient redukoval dávku ze 422 MED na 22 MED; druhý pacient redukoval dávku z 365 MED na 24 MED. Minimálně významný rozdíl na 11 stupňové škále intenzity bolesti (Numerical Pain Rating Scale – NPRS) je snížení o 2 stupně. Minimálně významný rozdíl ve fyzických funkcích na 100 bodovém SF-36 fyzické složky celkového skóre je zvýšení o 5 stupňů.

Výsledek Časový rámeček	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Bez multidisciplinárního programu VS multidisciplinární program	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Bolest</b> 1–2 roky	Získána data od 102 pacientů z 1 studie.	Bolest se snížila z výchozích 7,1 (1,8) na 5,9 (2,3) při následném sledování.	<b>Velmi nízká</b> V důsledku závažné předpojatosti, zkreslení a závažné nepřesnosti.	Nemáme jistotu o efektivitě multidisciplinárního programu na bolest.
<b>Úspěšnost postupné redukce dávky opiooidů</b> Do 2 let	Získána data od 203 pacientů z 2 studií	Krumová et al. 2013: 78 ze 102 (76,5 %) pacientů úspěšně snížilo opioidy průměrně za 22 dní. Hooten et al. 2010: 99 ze 101 (98 %) pacientů úspěšně vysadilo opiooidy.	<b>Střední</b> V důsledku závažné nepřesnosti.	Multidisciplinární program zvyšuje pravděpodobně počet pacientů s úspěšným snížením opiooidů.
<b>Tělesná</b>	Získána	Fyzické funkce se	<b>Velmi nízká</b>	Nemáme jistotu

<b>zdatnost/fyzické funkce</b> 1–2 roky	data od 102 pacientů z 1 studie	z výchozích 26,1 (7,7) zlepšily na 27,8 (9,8) při následném sledování.	V důsledku závažné předpojatosti a závažné nepřesnosti.	o efektivitě multidisciplinárního programu na fyzickou výkonnost a schopnosti pacientů.
--	---------------------------------	--	---	---

<b>Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)</b>		
<b>Bolest</b>	<b>Intervence:</b> primární studie <b>Jiná</b> [126]	Riziko zkreslení: Závažné; u studií chybí srovnávací skupina Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; malý počet pacientů
<b>Úspěšnost postupné redukce dávky opioidů</b>	<b>Intervence:</b> další systematické review <b>Jiné</b> [126], [102]	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; malý počet pacientů
<b>Fyzické funkce</b>	<b>Intervence:</b> další systematické review <b>Jiné</b> [126]	Riziko zkreslení: Závažné; u studií chybí srovnávací skupina Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; malý počet pacientů

## Prohlášení o nejlepší klinické praxi

---

### Informovaný souhlas

#### Prohlášení o praxi

Ještě před zahájením léčby opioidy u CHNNB je potřeba získat informovaný souhlas. Diskuze o potenciálních přínosech, nežádoucích účincích a možných komplikacích léčby bude usnadňovat vzájemné rozhodování o další léčbě opioidy.

### Monitorace/sledování

#### Prohlášení o praxi

Léčba CHNNB opioidy musí být lékařem monitorována, aby bylo možno vyhodnotit klinickou odpověď a podle toho terapii upravit.

### Kontraindikace

#### Prohlášení o praxi

Lékaři předepisující opioidy pacientům s CHNNB by se měli zabývat potenciálními kontraindikacemi. Důležitá je výměna informací s praktickým lékařem (pokud nejsou sami praktickými lékaři) a/nebo s farmaceutem.

## Doporučující prohlášení expertů

### Doporučující prohlášení expertů/expertní stanovisko 1: Omezení množství předepisovaných opioidů

Kvůli nebezpečí předávkování a zneužití (odklonění se od stanovené léčby) se zásadně nepředepisuje velké množství opioidu najednou. Jsou různé možnosti regulace limitující kvantum předepisovaného opioidu. Lékařská společnost ve státě Ontario zvažuje prověřování lékaře, který předepíše denní dávku morfinu 650 mg nebo 20 000 mg morfinu najednou (<http://www.cpso.on.ca/Whatsnew/News-Releases/2016/Ensuring-Safe-Opioid-Prescribing>). Lékařská společnost ve státě Britská Kolumbie upozorňuje, že předepisování opioidů na dobu delší než dva měsíce není z medicínského hlediska vhodné (<http://www.cpbc.ca/for-physicians/college-connector/2014-V02-02/06>). U žádného z přístupů nebylo empiricky prokázáno, že by snižoval riziko poškození. Podle mínění expertů je rozumné limitovat množství jednorázově předepsaných opioidů. Avšak v některých případech jako je např. velká vzdálenost od centra, kde jsou opioidy předepisovány, může být taková preskripční politika pro nemocné nepohodlná a představuje významnou bariéru v léčbě. V takových případech je žádoucí flexibilní přístup.

### Doporučující prohlášení expertů/expertní stanovisko 2: Opioidy s bezprostředním uvolňováním versus opioidy s postupným uvolňováním

U pacientů s kontinuální bolestí včetně bolesti v klidu je vhodné pro zajištění komfortu a zjednodušení léčby předepsat opioidy s kontrolovaným (CR – controlled release) nebo postupným uvolňováním (SR – sustained release). U bolesti vázané na aktivitu nemusí být SR opioidy nutné, ale je možno terapii zahájit samotnými opioidy s bezprostředním uvolňováním (IR – immediate release).

Poměr přínos (benefit)/riziko opioidů s kontrolovaným nebo postupným uvolňováním ve srovnání s opioidy s bezprostředním uvolňováním není spolehlivě stanoven. U některých pacientů převedených z opioidu s bezprostředním uvolňováním na srovnatelnou dávku opioidu s postupným uvolňováním je nutno pro dosažení stejné úrovně analgezie navýšit dávku. Profil uvolňování není u všech přípravků s postupným a kontrolovaným uvolňováním stejný a může se lišit (i když jde o stejný opioid) i mezi jednotlivými pacienty. Jedinci zneužívající opioidy preferují opioidy s bezprostředním uvolňováním bez ohledu na cestu aplikace [43].

#### Klinické otázky/PICO

**Populace:** Pacienti s CHNNB před zahájením dlouhodobé léčby opioidy

**Intervence:** Opioidy s kontrolovaným uvolňováním

**Komparátor:** Opioidy s bezprostředním uvolňováním

Výsledek Časový rámeček	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Opioidy s bezprostředním uvolňováním VS opioidy s kontrolovaným uvolňováním	Jistota v odhadu efektu Kvalita důkazů	Souhrn
<b>GIT vedlejší účinky</b> 1 měsíc	Relativní riziko 1,1 (CI 95% 0,75–1,62). Získána data od 874 pacientů z 5 studií. Randomizované a kontrolované. Následné sledování průměrně 1,38 měsíce	409/1000 VS 450/1000 Rozdíl: 41 více z 1000 CI 95 % 102 méně až 254 více	<b>Velmi nízká</b> V důsledku závažné předpojatosti, závažnému nesouladu a závažné nepřesnosti.	Nemáme jistotu o účinku opioidů s kontrolovaným uvolňováním versus opioidy s bezprostřední m uvolňováním na GIT vedlejší účinky.
<b>Bolest</b> 1 měsíc	Měřeno: 10 cm VAS skóre: 0– 10; Nižší lepší Získána data od 874 pacientů z 5 studií. Randomizované a kontrolované. Následné sledování průměrně 1,38 měsíce	Diference: MD 0,17 méně (CI 95% 0,59 méně – 1,75 více	<b>Střední</b> V důsledku závažného rizika předpojatosti či zkreslení	V efektu na bolest je mezi opioidy s kontrolovaným uvolňováním ve srovnání s opioidy bezprostředním uvolňováním jen malý nebo žádný rozdíl.
<b>Tělesná zdatnost/fyzické funkce</b> 1–2 roky	Měřeno: SF-36 fyzická složka celkového skóre Skóre 0–100 Vyšší skóre lepší Získána data od 296 pacientů z 2 studií. Randomizované a kontrolované. Následné sledování průměrně 1,35 měsíce	Diference: MD 2,32 méně (CI 95% 6,4 méně – 1,75 více)	<b>Velmi nízká</b> V důsledku závažného rizika předpojatosti a závažnému nesouladu	V efektu na fyzickou výkonnost je mezi opioidy s kontrolovaným uvolňováním ve srovnání s opioidy s bezprostřední m uvolňováním jen malý nebo žádný rozdíl.

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

<b>Gastrointestinální trakt</b>	<b>Intervence:</b> Systematické review zahrnují studie: [162], [110], [34], [18], [2] <b>Výchozí úroveň/komparátor</b> Kontrolní referenční rameno použité při intervenci	Riziko zkreslení: Závažné; velký podíl chybějících dat účastníků (21 % – 57 %) Nekonzistentnost: Závažná; Odhady položek a bodů se značně liší Nepřímot: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; Konfidenční interval (interval spolehlivosti) zahrnuje přínosy i poškození
-------------------------------------	---	---



<b>Bolest</b>	<b>Intervence:</b> systematické review <b>uvedených studií</b> [162], [18], [2], [110], [34] <b>Výchozí úroveň/komparátor</b> Kontrolní referenční rameno použité při intervenci	Riziko zkreslení: <b>Závažné</b> ; velký podíl chybějících dat účastníků (21 % – 57 %) Nekonzistentnost: <b>Nezávažná</b> Nepřímot: <b>Nezávažná</b> Nepřesnost: <b>Nezávažná</b> Publikační zkreslení: <b>Nezávažné</b>
<b>Fyzická výkonnost</b>	<b>Intervence:</b> systematické review uvedených studií [162], [18], [2], [110], [34] <b>Výchozí úroveň/komparátor</b> Kontrolní referenční rameno použité při intervenci	Riziko zkreslení: <b>Závažné</b> ; velký podíl chybějících dat účastníků (21 % – 57 %) Nekonzistentnost: <b>Závažná</b> ; Rozsah statistické heterogenity byl vysoký, $I^2 = 61\%$ Nepřímot: <b>Nezávažná</b> Nepřesnost: <b>Závažná</b> ; malý počet pacientů

### Doporučující prohlášení expertů/expertní stanovisko 3: Ko-medikace s opioidy

Dostupné studie poskytují protikladné výsledky ohledně důsledků souběžného užití opioidů a sedativ typu benzodiazepinů. V našem systematickém přehledu bylo identifikováno 5 studií, ve kterých bylo při současném použití benzodiazepinů hledáno spojení s výskytem nežádoucích účinků: Ve 3 byla nalezena signifikantní souvislost s poškozením [157, 134, 113] a ve 2 souvislost nalezena nebyla [14, 77]. Farmakologický profil ukazuje, že sedativa a opioidy se mohou navzájem posilovat ve svém depresivním efektu, narušuje se balance poměru benefit/poškození, zvyšuje se riziko deprese, zhoršení kognitivních funkcí, pádů, dopravních nehod a smrti na základě lékové intoxikace, třebaže to dostatečně dostupné důkazy nepodporují. Dle názoru expertů by opioidy a benzodiazepiny měly být předepsány společně jen velmi zřídka.

### Doporučující prohlášení expertů/expertní stanovisko 4: Spánková apnoe

Pacienti s opioidy indukovanou spánkovou apnoe by měli být poučeni o souvisejících zdravotních rizicích, zejména o riziku řízení motorových vozidel. Lékaři mohou mít zákonnou povinnost hlášení státnímu licenčnímu úřadu.

K terapii opioidy indukované spánkové apnoe jsou možné 3 hlavní léčebné přístupy:

**Volba 1:** Redukce dávky opioidu bez specifické léčby spánkové apnoe.

Jelikož opioidy samy o sobě způsobují v průběhu dne sedaci a ospalost, a přitom u pacientů léčených opioidy je méně denního spánku, než u pacientů se spánkovou apnoí neléčených opioidy, nasazení specifické léčby zaměřené na ovlivnění denní ospalosti často ztrácí smysl. Snížení dávky opioidu u pacientů s CHNNB představuje první linii léčby [210]. U opioidy indukované centrální spánkové apnoe (CSA) redukce dávky opioidů může spánkovou apnoí zlepšit. Efekt redukce dávky opioidů na obstrukční formu spánkové apnoe (OSA) je méně jistý. Opakované spánkové studie mohou být přínosné ke stanovení redukce dávky opioidů zejména u pacientů se závažnou formou OSA/CSA.

**Volba 2:** Poskytnutí specifické terapie spánkové apnoe bez redukce dávky opioidu.

Jestliže není možná redukce dávky opioidu z důvodu zvýšení bolesti nebo zhoršení funkčního stavu, jsou k dispozici 3 hlavní postupy k zajištění přetlaku v dýchacích cestách (PAP – positive airway pressure). Kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách (CPAP – continuous positive airway pressure) je obvykle účinnou léčbou opioidy neindukovanou OSA a je metodou volby pro většinu pacientů se symptomatickou OSA. První linií PAP léčby jak

pro OSA, tak pro CSA by mělo být využít CPAP. Pokud významná CSA přetrvává (což lze stanovit symptomatickou odpovědí na CPAP a rovněž dle indicií polysomnografického záznamu), alternativou může být nasazení dvouúrovňového PAP se záložním módem dechové frekvence nebo využití servoventilátoru k asistované ventilaci. V případě, že PAP terapie není u pacientů s opioidy indukovanou spánkovou apnoí dobře tolerována, může být u některých pacientů řešením druhá linie léčby OSA s využitím podpurné reпозиční mandibulární ortézy k zajištění průchodnosti dýchacích cest.

**Volba 3:** Redukce dávky opioidů a zajištění specifické léčby spánkové apnoe.

Za situace, kdy redukce dávky opiodů je možná, ale dosáhne se jen parciálního zlepšení závažné formy spánkové apnoe, může být nezbytné přidání PAP terapie. Je-li reziduální apnoe mírná až středně závažná, pak dle klinického stavu není další léčba nutná, nebo je možno vystačit s konzervativnějšími postupy, jako je redukce hmotnosti nebo využití podpurné reпозиční mandibulární ortézy.

### **Doporučující prohlášení expertů/expertní stanovisko 5: Hypogonadizmus**

Protože prevalence sekundárního hypogonadizmu je u této populace pacientů vysoká, mělo by být ošetřujícím lékařem zvažováno u mužů cílené vyšetření hypogonadizmu [195, 117, 93, 181]. Lékař by měl pacientům, u kterých je diagnostikován opioidy indukovaný hypogonadizmus, podat informaci o možném výskytu krátkodobých nežádoucích účinků, jako je zhoršení sexuálních funkcí, amenorea, únava, změny nálady a riziko osteoporózy při dlouhodobé léčbě. Jako iniciální léčebná strategie by měl být pacientovi nabídnut postup s redukcí dávky opioidů. Jestliže postupné snižování opioidů není úspěšné nebo je odmítnuto, jako alternativu může lékař navrhnout terapii suplementací testosteronu (TST).

V našem systematickém review bylo u pacientů s CHNNB léčených opioidy po suplementaci testosteronu nalezeno zlepšení bolesti, deprese a zvýšení sexuální touhy. Úroveň kvality důkazů byla nízká. Jestliže se lékař s pacientem rozhodnou o TST, měla by následná léčba být náležitě monitorována a vedena v souladu s aktuálními kanadskými nebo severoamerickými doporučenými postupy [146, 21]. U všech pacientů, u kterých je zvažována TST, je nutno prověřit všechny kontraindikace. S nemocným by měly být diskutovány potenciální přínosy a rizika hormonální léčby. Jestliže není zjištěna náležitá léčebná odezva, TST by měla být ukončena.

### **Klinické otázky/PICO**

**Populace:** Pacienti s CHNNB na dlouhodobé léčbě opioidy s klinickým a biochemickým důkazem hypogonadizmu.

**Intervence:** Hormonální suplementace při udržování současné dávky opiodu.

**Komparátor:** Snižování dávky opiodu k léčbě hypogonadizmu.

**Souhrn:** Minimální významný rozdíl v intenzitě bolesti na 11 stupňové numerické škále (Numerical Pain Rating Scale – NPRS) je redukce o 2 stupně.

Minimální významný rozdíl ve fyzické výkonnosti na 100 bodovém SF-36 fyzické složky celkového skóre je zvýšení o 5 stupňů.

Výsledek Časový rámeček	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu snížení dávky opioidu k terapii hypogonadismu VS Hormonální suplementace při udržování současné dávky opioidu.	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Zmírnění bolesti</b> 3 měsíce	Měřeno na 11 st. NPRS Škála: 0–11: Nižší lepší Data získána od 27 pacientů z 1 studie (Observační nerandomizovaná) Následné sledování 14 měsíců	2 body VS 0 bodů Medián Rozdíl: MD 2 méně (CI 95% 2,6 méně – 1,4 méně)	<b>Velmi nízká</b> V důsledku závažné nepřímosti a nepřesnosti	Nemáme jistotu o efektu substituční terapie testosteronem na bolest ve srovnání s postupnou redukcí dávky opioidů.
<b>Sexuální funkce</b> 3 měsíce	Měřeno: Mezinárodní index erektilní funkce, subskóre erektilní funkce Škála: 0–30: Vyšší skóre lepší Získána data od 65 pacientů z 1 studie. (Randomizovaná kontrolovaná) Následné sledování 14 týdnů	Diference: MD 0,36 více (CI 95% 3,12 méně – 3,84 více)	<b>Velmi nízká</b> V důsledku závažné předpojatosti/zkres lení, závažné nepřímosti a závažné nepřesnosti	Nemáme jistotu o efektu substituční Terapie testosteronem na sexuální funkce ve srovnání s postupnou redukcí dávky opioidů.
<b>Fyzické funkce</b> 3 měsíce	Měřeno: Brief Pain Inventory subskóre interference bolesti Škála: 0–70 Nižší lepší Získána data od 65 pacientů z 1 studie. (Randomizovaná kontrolovaná) Následné sledování 14 týdnů	16,6 VS 18 Průměr Rozdíl: MD 0,59 méně (CI 95% 1,54 méně – 0,35 více)	<b>Velmi nízká</b> V důsledku závažné předpojatosti, závažné nepřímosti a závažné nepřesnosti	Nemáme jistotu o efektu substituční terapie testosteronem na fyzickou výkonnost ve srovnání s postupnou redukcí dávky opioidů.
<b>Deprese</b> 6–12 měsíců	Získána data od 102 pacientů z 3 studií	Aloisi et al. 2011 sledoval 9 pacientů po dobu 12 měsíců, na skóre Center for Epidemiological Studies-Depression (CES- D) nezaznamenal žádné signifikantní změny. Daniel et al. 2006 sledoval 16 pacientů po 24 týdnů, zaznamenal změnu od výchozího „středního“ k následnému „minimálnímu“ skóre na „Beck Depression	<b>Velmi nízká</b> V důsledku závažné předpojatosti, závažné nepřímosti a závažné nepřesnosti Rozporuplné údaje v důsledku nepřímých informací	Nemáme jistotu o efektu substituční terapie testosteronem na depresi ve srovnání s postupnou redukcí dávky opioidů.

		Inventory“ (BDI) přibližně 20–13, škála 0–63, (vyšší skóre horší). Blick et al. 2012 sledoval 77 pacientů po 12 měsících (v následném sledování data jen od 16 pacientů) a popsal ve srovnání z výchozí hodnotou snížení skóre na Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) za 12 měsíců (přibližně z 11,25 na 5,5, škála 0–27, vyšší horší)		
--	--	---	--	--

**Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)**

<b>Zmírnění bolesti</b>	<b>Intervence:</b> Primární studie [167] <b>Výchozí úroveň/komparátor</b> Kontrolní referenční rameno použité při intervenci	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímot: Závažná; srovnáním je substituční terapie testosteronem versus placebo (rozdíl mezi intervencí/komparátorem zájmu a studované populace Nepřesnost: Závažná; data jen z jedné studie, konfidenční interval (interval spolehlivosti) zahrnuje benefit a poškození Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Sexuální funkce</b>	<b>Intervence:</b> Primární studie [17] <b>Výchozí úroveň/komparátor</b> Kontrolní referenční rameno použité při intervenci	Riziko zkreslení: Závažné; neadekvátní utajení alokace během procesu randomizace s následnou potenciální selekční předpojatostí; selektivní vykazování výsledků Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímot: Závažná; diference mezi intervencí/komparátorem zájmu a studované populace. Nepřesnost: Závažná; data jen z jedné studie, konfidenční interval zahrnuje benefit a poškození Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Tělesná zdatnost/ Fyzické funkce</b>	<b>Intervence:</b> Primární studie [17] <b>Výchozí úroveň/komparátor</b> Kontrolní referenční rameno použité při intervenci	Riziko zkreslení: Závažné; neadekvátní utajení alokace během procesu randomizace s následnou potenciální selekční předpojatostí; selektivní vykazování výsledků Nekonzistentnost: Nezávažná Nepřímot: Závažná; diference mezi intervencí/komparátorem zájmu a těmito studiiemi Nepřesnost: Závažná; data jen z jedné studie, konfidenční interval zahrnuje benefit a poškození Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Deprese</b>	<b>Intervence:</b> Další primární studie [49], [6], [22]	Riziko zkreslení: Závažné; v jedné studii (Blick et al., 2012) byla popsána 79% ztráta při následném sledování (follow up studii), v další studii (Daniell et al., 2006) byl nábor veden přes rádiové relace a tištěná media – zvýšení rizika selekční předpojatosti. Nekonzistentnost: Závažná; v jedné studii referován žádný efekt, ve dvou studiích referováno signifikantní zlepšení. Nepřímot: Závažná; diference mezi intervencí/komparátorem zájmu a studované populace Nepřesnost: Nezávažná Publikační zkreslení: Nezávažné

## 6.1 – Snižování rizik

V našich systematických review jsme našli jen nízkou až velmi nízkou úroveň kvality důkazů účinnosti léčebných strategií zaměřených na redukci nežádoucích účinků předepisovaných opioidů. V každém případě důkazy nepodporují danou intervenci, ani neposkytují přesvědčivé argumenty, že intervence nebyla užitečná. Tak tomu bylo v případě použití močového screeningu, souhlasu s léčbou a u souběžného použití naloxonu při léčbě chronické bolesti opioidy (u pacientů s onemocněním ze závislosti na opioidech, kteří užívají opioidy často i. v. má však zajištění naloxonu pro řešení fatálních komplikací smysl). Dostatečné důkazy pro snižování nežádoucích účinků opioidů nejsou ani u podávání preparátů odolných proti manipulaci, u programu výměny náplastí (fentanyl patch exchange return program) a při volbě mezi opioidy IR a SR. Obecně si naše komise expertů uvědomuje, že lékaři předepisující opioidy pro CHNNB považují zavedení strategií cílených ke snížení rizika poškození za důležité. Existuje ovšem i obava ohledně účinků a i větší ochotě k preskripci opioidů u CHNNB.

### Doporučující prohlášení expertů/expertní stanovisko 6: Lékový screening moči

Úvodní screening moči může být užitečný u pacientů, kteří aktuálně užívají opioidy, nebo je u nich testování efektivity opioidů plánováno. Screening moči může být opakován pravidelně každý rok nebo v případě podezření na aberantní (abnormální) chování ve vztahu k farmakoterapii. Přibližně 30 % screeningů moči vykazuje aberantní nálezy – nejsou detekovány opioidy, detekován bývá tetrahydrokanabinol [207]. Co se týká problematiky lékového screeningu moči, je k dispozici pouze jeden abstrakt s rozsáhlou retrospektivní kohortovou studií, kde nebyl zjištěn žádný rozdíl v míře předávkování opioidy u těch, kteří vyšetření podstoupili, nebo nepodstoupili.

Indikuje-li lékař lékový screening moči, měl by podrobně s pacientem probrat veškerou (i nedávnou) farmakoterapii. Klinik by si měl být vědom místních laboratorních diagnostických možností, aby mohl poskytnout konzultaci u případných falešně pozitivních a falešně negativních výsledků. Příslušné imunochemické kity (imunoeseje) mají rozdílné reakční charakteristiky a někdy je nutná další doplňující diagnostika (např. plynová chromatografie, hmotnostní spektrometrie). Testování přímo na místě poskytované péče, i když méně přesné než opožděné laboratorní vyšetření, může být vhodnější, protože výsledky mohou být diskutovány bezprostředně s pacientem a je možno léčbu aktuálně s ohledem na bezpečnost a další preskripci opioidů upravit.

### Klinické otázky/PICO

**Populace:** Pacienti s CHNNB před zahájením léčby opioidy.

**Intervence:** Výchozí lékový screening moči k ověření případného užívání návykových látek.

**Komparátor:** Postup bez výchozího lékového screeningu moči.

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Bez výchozího lékového screeningu moči VS Výchozí lékový screening moči	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Předávkování opioidy</b> Více než 5 měsíců	Úroveň ohrožení 1,36 (CI 95% 0,79–2,34) Získána data od 179 385 pacientů z 1 studie. (Observační nerandomizovaná)	2/1000 VS 3/1000 Rozdíl: 1 více na 1000 (CI 95% 0 méně – 3 více)	<b>Velmi nízká</b> V důsledku závažné nepřesnosti	Nemáme jistotu o efektu lékového screeningu moče na předávkování opioidu.

Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)		
Předávkování opioidy	<b>Intervence:</b> Primární studie [130] <b>Výchozí úroveň/komparátor:</b> Primární studie	Riziko zkreslení: Nezávažné; studie je dostupná jen ve formě abstraktu z konference; Nekonzistence: Nezávažná Nepřímost: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; konfidenční interval (interval spolehlivosti) zahrnuje přínosy a poškození; Publikační zkreslení: Nezávažné

### Doporučující prohlášení expertů/expertní stanovisko 7: Souhlas s léčbou

Přínosnost souhlasu s léčbou na ovlivnění případného zneužívání opioidů je nejednoznačná (nízká kvalita důkazů). Podepsaná dohoda o léčbě však může být užitečná v rámci strukturovaného procesu získávání informovaného souhlasu s vysvětlením podstaty klinického testování účinnosti opioidů. Důležité je seznámení s riziky léčby, stanovení reálných cílů a očekávání ze strany pacienta i lékaře, podání informace o dalším postupu v případě neúspěšného klinického testu.

### Klinické otázky/PICO

**Populace:** Pacienti s CHNNB před zahájením dlouhodobé léčby opioidy

**Intervence:** Specifický strukturovaný souhlas s léčbou

**Komparátor:** Bez specifického strukturovaného souhlasu s léčbou

Výsledek Časový rámec	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Bez specifického strukturovaného souhlasu s léčbou VS Specifický strukturovaný souhlas s léčbou	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Zneužití/nesprávné užití opioidů</b>	Relativní riziko 1,28 (CI 95% 0,8–2,05) Získána data od 2 624 pacientů ze 4 studií. Observační nerandomizovaná Bez následného	240/1000 VS 288/1000 Rozdíl: 48 více na 1000 (CI 95% 38 méně – 153 více)	<b>Velmi nízká</b> V důsledku závažného rizika předpojatosti, závažné nepřímosti a závažné nepřesnosti	Nemáme jistotu o efektu souhlasu s léčbou na zneužívání/nesprávné užívání opioidů.

	sledování			
--	-----------	--	--	--

Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)		
Zneužívání opioidů	<p><b>Intervence:</b> Systematické review zahrnující studie: [118], [192], [128], [123]</p> <p><b>Výchozí úroveň/komparátor:</b> Systematické review</p>	<p>Riziko zkreslení: Závažné; u studií nebylo jasné, zda ko-intervence: byly mezi skupinami podobné; není zřejmé, zda stanovené a sledované výsledky nemohly být přítomny v době zahájení studie.</p> <p>Nekonzistence: Nezávažná</p> <p>Nepřímot: Závažná; ve dvou studiích byla použita populace výhradně ze skupiny veteránů</p> <p>Nepřesnost: Závažná; konfidenční interval (interval spolehlivosti) zahrnuje přínosy a poškození;</p> <p>Publikační zkreslení: Nezávažné</p>

### Doporučující prohlášení expertů/expertní stanovisko 8: Přípravky rezistentní vůči manipulaci za účelem zneužití

Jestliže jsou dostupné a cenově přijatelné opioidní přípravky rezistentní vůči manipulaci za účelem zneužití, může se jejich používání podílet na snížení rizika experimentování s jinou aplikační cestou (např. preparát určený k aplikaci per os použit k aplikaci intravenózně, nebo intravazálně). Tyto přípravky neomezují nejběžnější způsob zneužití (požití per os), ale jsou méně oblíbené u jedinců, kteří opioidy aplikují jakoukoliv jinou cestou [43].

Ne všichni plátcí hradí opioidní přípravky rezistentní vůči manipulaci ke zneužití a v některých případech abúzus některých těchto preparátů může mít za následek unikátní poškození (např. poranění srdečních chlopní částicemi intravenózně aplikovaného preparátu). Přípravky rezistentní vůči manipulaci jsou většinou nákladné a jejich vliv na snížení rizika zneužívání opioidů ve srovnání se standardními opioidními preparáty je nejasný [132].

### Doporučující prohlášení expertů/expertní stanovisko 9: Výměna náplastí s fentanylem

Je-li předepisován fentanyl, nebo jiný opioid adjustovaný v náplastovém systému, je vhodné žádat pacienta, aby při kontrolní návštěvě ještě před další preskripcí opioidu ukázal použité náplasti na ambulanci a vrátil je do lékárny.

Ve státě Ontario je tento postup vyžadován zákonem; je to minimálně zatěžující strategie, která může eliminací použitých náplastí z oběhu sloužit ke snížení rizika zneužití (odklonění od stanovené léčby) a může vést k identifikaci problémů spojených s užíváním opioidů. Při vysvětlování požadavku takového postupu získá pacient důležité informace o dalším možném riziku spočívajícím v tom, že tato léková forma může při použití jinou osobou zejména dítětem vést k závažným nežádoucím účinkům. Může tak být také vyvolána diskuse o bezpečném skladování léků.

### Doporučující prohlášení expertů/expertní stanovisko 10: Naloxon

Pacientům léčeným pro CHNNB, kteří jsou ve zvýšeném riziku v důsledku vysokých dávek opioidů, specifické anamnézy nebo komorbidit, může lékař předepsat naloxon. Dostupné důkazy o velmi nízké kvalitě však nepodporují hypotézu, že souběžná preskripce naloxonu snižuje riziko smrtelného (fatálního) předávkování, mortality z jakýchkoliv příčin nebo počet hospitalizací v souvislosti s opioidní léčbou. O preskripci naloxonu lze uvažovat v průběhu

rotace opioidů, za situace, kdy je důležité správně interpretovat ekvianalgetické vztahy mezi opioidy a ze strany pacienta může relativně snadno dojít k nesprávnému dávkování.

K dispozici jsou důkazy podporující zajištění preskripce naloxonu u pacientů závislých na opioidech zejména s anamnézou nepravidelného uživatele („rekreačního užívání“) nebo narkotik aplikovaných intravenózně. Za kritické situace způsobené předávkováním opioidu může naloxon podat člen rodiny nebo někdo z přátel ještě před příjezdem rychlé lékařské pomoci (Emergency). Řada pacientů ve zvýšeném riziku předávkování opioidy je ochotná se seznámit a získat praktické znalosti o užití naloxonu v neodkladné situaci spojené s ohrožením života. Tento postup dobře akceptuje jak zdravotnický personál, klienti tak i příslušné lokální instituce.

Je možné, že zajištění preskripce naloxonu samo o sobě akcentuje a signalizuje pacientům a jejich rodinám potenciální závažná rizika opioidní léčby, jako je předávkování a smrt, a podílí se tak na zvýšení ostražitosti a kritickém zhodnocení přínosnosti této terapie.

### Klinické otázky/PICO

**Populace:** Pacienti s CHNNB před zahájením dlouhodobé léčby opioidy

**Intervence:** Poskytnutí naloxonu pro použití v domácím prostředí společně s preskripcí opioidů

**Komparátor:** Bez poskytnutí naloxonu, jen zajištění preskripce opioidů

Výsledek Časový rámeček	Výsledky studií a měření	Odhad absolutního efektu Bez poskytnutí naloxonu, jen preskripce opioidů VS Poskytnutí naloxonu pro použití v domácím prostředí	Jistota v odhadu efektu (Kvalita důkazů)	Souhrn
<b>Fatální předávkování</b> do 2 let	Relativní riziko 1,08 (CI 95% 0,18–6,4) Získána data od 1 985 pacientů z 1 studie (Observační nerandomizovaná) Následné sledování 1 měsíc až 2 roky	2/1000 VS 2/1000 Rozdíl: 0 méně na 1000 (CI 95% 2 méně-11 více)	<b>Velmi nízká</b> V důsledku závažné nepřesnosti	Nemáme jistotu o efektu naloxonu na riziko fatálního předávkování.
<b>Mortalita z jakýchkoliv příčin</b> do 2 let	Relativní riziko 0,79 (CI 95% 0,61–1,02) Získána data od 1 985 pacientů z 1 studie (Observační nerandomizovaná) Následné sledování 1 měsíc až 2 roky	2/1000 VS 2/1000 Rozdíl: 0 méně na 1000 (CI 95% 1 méně-0 méně)	<b>Velmi nízká</b> V důsledku závažné nepřesnosti	Nemáme jistotu o efektu naloxonu na mortalitu z jakýchkoliv příčin.
<b>Hospitalizace</b> do 2 let	Relativní riziko 1,44 (CI 95% 0,61–1,02) Získána data od 1 985 pacientů z 1 studie (Observační nerandomizovaná) Následné sledování 1 měsíc až 2 roky	25/1000 VS 36/1000 Rozdíl: 11 více na 1000 (CI 95% 3 více-21 více)	<b>Nízká</b> V důsledku závažné nepřesnosti	Nemáme jistotu o efektu naloxonu na hospitalizaci.



<b>Detaily o použitých studiích, míře jistoty a jejich hodnocení (down- and upgrading zhoršení nebo zlepšení hodnocení)</b>		
<b>Fatální (smrtné) předávkování</b>	<b>Intervence:</b> Systematické review zahrnující studie: [45] <b>Výchozí úroveň/komparátor:</b> Kontrolní referenční rameno použité při intervenci	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřímot: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; konfidenční interval (interval spolehlivosti) zahrnuje přínosy a poškození Publikační zkreslení: Nezávažné
<b>Mortalita z jakýchkoliv příčin</b>	<b>Intervence:</b> Systematické review zahrnující studie: [45] <b>Výchozí úroveň/komparátor:</b> Kontrolní referenční rameno použité při intervenci	Riziko zkreslení: Nezávažné; možnosti předepsání naloxonu se lišily podle pracoviště, ošetřujících lékařů a jejich věku Nekonzistence: Nezávažná Nepřímot: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; konfidenční interval zahrnuje přínosy a poškození Publikační zkreslení: Nezávažná
<b>Hospitalizace</b>	Systematické review zahrnující studie: [45] <b>Výchozí úroveň/komparátor:</b> Kontrolní referenční rameno použité při intervenci	Riziko zkreslení: Nezávažné Nekonzistence: Nezávažná Nepřesnost: Závažná; konfidenční interval zahrnuje přínosy a poškození Publikační zkreslení: Nezávažné

## Informace pro pacienty

Zdrojový KDP neudává speciální doporučení pro pacienty ve zvlášť určené části KDP, ale opakovaně jsou zmiňovány požadavky na účelnou spolupráci lékaře a multidisciplinárního týmu (pracoviště léčby bolesti) pro zajištění optimální strategie v léčbě bolesti, prevence nežádoucích účinků a podpoře kvality života pacientů.

Při přípravě informací pro pacienty jsme mimo adaptovaného doporučeného postupu v této kapitole vycházeli z následujícího dokumentu: United States Department of Veterans Affairs and Department of Defense. Patient Information Guide: Long-term Opioid Therapy for Chronic Pain. 2017. [cit. 2020-01-14]

Dostupné z:

<https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/cot/PatientGuideOpioidTherapyFINAL2017.pdf>

## Základní informace

Termínem chronická nenádorová bolest (dále uváděno ve zkratce CHNNB) se rozumí všechny bolestivé stavy, které trvají déle než tři měsíce a nesouvisí s nádorovým onemocněním. CHNNB významně ovlivňuje denní aktivity člověka a má značný negativní vliv na celkovou kvalitu života.

Ke zvládnání chronické bolesti jsou často předepisovány opioidy (opiáty). Jejich užívání však s sebou může nést jistá rizika, a to zejména nejsou-li opioidy užívány odpovědně. Opioidy jsou silné léky na úlevu od bolesti, které se užívají k léčbě střední až silné bolesti.

Je důležité mít na paměti, že opioidní léky nefungují u všech pacientů stejně, nemusí zabírat na všechny typy bolesti a je možné, že bolest pouze zmírní, ale neodstraní úplně. Také se může stát, že po počáteční úlevě se bolest opět vrátí. Lékař může opioidní terapii zkrátit či přerušit, pokud z ní pacient nemá prospěch anebo pokud jsou rizika větší, než jsou přínosy.

## Opioidy na předpis

- MORFIN
- HYDROMORFON
- OXYKODON
- DIHYDROKODEIN
- OXYKODON A NALOXON
- FENTANYL
- BUPRENORFIN
- KODEIN A PARACETAMOL
- TRAMADOL A PARACETAMOL
- TRAMADOL
- TAPENTADOL

## Spolupráce s lékařem

K zajištění účinné a efektivní opioidní terapie (terapie opiáty) je nutná spolupráce pacienta a ošetřujícího lékaře.

- Za účelem co nejefektivnějšího zvládnutí bolesti by měl být pacient ke svému lékaři či k lékařskému týmu upřímný a nezatajovat žádné potenciálně důležité informace.
- Mezi pacientem a lékařem by měla panovat vzájemná důvěra a otevřenost.

- Pacient nesmí zatajovat svou zdravotní anamnézu (předchozí potíže a stav), a to včetně případných problémů s návykovými látkami (alkoholem či drogami).
- Před zahájením užívání jakýchkoliv léků by se pacient měl poradit, zda je to vhodné vzhledem k zavedené opioidní léčbě.
- Pro případ nouze je užitečné, aby pacient měl u sebe seznam všech léků, které aktuálně užívá.
- Je důležité, aby se pacient řídil pokyny lékaře a účastnil se naplánovaných schůzek či testů v průběhu léčby.
- Pokud má pacient nějaké otázky či obavy, měl by je s lékařem probrat.

## Zodpovědné užívání opioidů

Opioidy užívané přesně dle předpisu mohou být bezpečnou a účinnou cestou ke zvládnutí bolesti. Ovšem jelikož opioidní léčiva mohou být nebezpečná, je nezbytné, aby pacienti dodržovali následující pravidla:

### **Užívat opioidní i neopiooidní léky proti bolesti pouze v souladu s předpisem.**

Pacient by si měl dát pozor, aby užíval všechny léky dle předpisu a ve stanovenou denní dobu; tzv. „šetření léků na později“ nedoporučujeme. A v žádném případě by nemělo být užíváno léčivo předepsané pro jiného pacienta.

### **Nebrat více léků, než je předepsáno.**

V případě užití většího množství léčiva, než předepsal lékař, se pacient vystavuje riziku předávkování, které může vyvolat řadu negativních účinků, a dokonce může vést až k úmrtí pacienta. Užívání větší než předepsané dávky také povede k tomu, že pacient léčivo vypořebuje dříve, než má nárok na další předpis. Zůstane tak nějakou dobu bez léků, což může vyvolat abstinenční příznaky. V případě zintenzivnění bolesti či výskytu nové, důrazně nedoporučujeme brát více léčiva, nýbrž se obrátit na svého lékaře či navštívit specializované pracoviště léčby bolesti.

### **Zůstat v péči jednoho ošetřujícího lékaře.**

Doporučujeme pacientům, aby si nechali předepisovat opioidy pouze od jednoho lékaře<sup>3</sup> věnujícího se léčbě bolesti. Tak získají předpisy na správný typ a množství léčiva, což je nezbytné k optimalizaci opioidní terapie a v důsledku toho k efektivnímu zvládnutí bolesti.

### **Informovat svého ošetřujícího lékaře o případné další léčbě.**

V případě, že je pacient souběžně léčen pro více diagnóz a s více onemocněními, je nezbytné to sdělit svým ošetřujícím lékařům.

### **Informovat lékaře o všech lécích a doplňcích stravy, které pacient v současné době užívá.**

Pro zajištění pacientovy bezpečnosti je důležitá koordinace veškeré zdravotní péče, která je mu poskytována, a zejména správné sladění užívaných léků. Lékař musí vzít v úvahu veškerou zdravotní péči, již pacient potřebuje, a za účelem zvýšení pacientovy bezpečnosti pak může změnit naplánovanou opioidní terapii.

### **Pacient musí poskytnout všem svým lékařům seznam opioidů, které užívá.**

### **Pacient musí neprodleně informovat svého ošetřujícího lékaře, pokud mu jiný lékař předepíše opioidy.**

<sup>3</sup> Opioidy musí být předepisovány lékařem s dostatečnou znalostí, kompetencí a oprávněním k jejich předepisování a zároveň lékařem, který zná komplexně stav pacienta. Většinou se jedná o poskytovatele primárních zdravotních služeb (ambulantního specialistu).

Například v případě akutní pooperační bolesti.

### **Zamezit nesprávnému zacházení a zneužívání opioidů.**

Pacient nesmí prodávat či sdílet s druhou osobou své předpisy na opioidy a zároveň nesmí užívat opioidy, které jsou předepsány někomu jinému.

### **Uchovávat léčiva na bezpečném místě.**

Pacient by měl vždy své léky uschovávat na místě, kde se k nim nemůže dostat žádná nepovolaná osoba. A to zejména s důrazem na děti a osoby, které mají, či v minulosti měly, problémy s drogami.

### **Získat podporu a pomoc od přátel a rodiny.**

Sociální podpora je důležitou součástí léčby bolesti. Je proto vhodné zvážit zapojení rodiny a přátel do procesu zvládnání bolesti a poučit je o opioidní léčbě.

### **Nekonzumovat alkohol či jiné omamné látky.**

Při užívání opioidů je zakázáno pít alkohol a samozřejmě užívat jakékoliv omamné látky. Kombinace s opioidy je velmi nebezpečná, mohlo by dojít k narušení opioidní terapie, a tudíž k obnovenému výskytu bolesti, či dokonce k jejímu zhoršení. Mimo to hrozí nebezpečí závažného poškození organismu, vedoucího až ke smrti pacienta. Pokud bude prokázáno, že pacient konzumuje alkohol či užívá omamné látky, bude vyzván k řešení (a případné léčbě závislosti na těchto látkách) problému a předepisování opioidů může být pozastaveno, či ukončeno.

## **Abstinенční příznaky**

Jakoukoliv změnu užívání či vysazení opioidů by měl pacient nejprve konzultovat se svým ošetřujícím lékařem. Pokud pacient náhle přestane užívat opioidy, mohou se dostavit abstinенční příznaky. V případě potřeby může lékař postupně snižovat dávky opioidů – pomalé snižování množství užívaných opioidů pomáhá omezovat abstinенční příznaky a zabraňuje tomu, aby se pacient celkově cítil špatně. Pokud by měl pacient pocit, že se u něj objevují abstinенční příznaky, měl by o tom informovat svého ošetřujícího lékaře. Ten může krátkodobě předepsat užívání léčiv, které pomohou abstinенční příznaky překonat.

### **Nejčastější abstinенční příznaky:**

- Žaludeční křeče
- Problémy se spánkem
- Nadměrné slinění
- Slzení
- Ztráta chuti k jídlu
- Úzkost
- Bolest svalů/svalové křeče
- Pocení
- Zvýšená srdeční frekvence
- Nevolnost
- Zvýšený krevní tlak
- Rýma
- Pocity ospalosti
- „Husí kůže“

## Zvládání vedlejších účinků a případných rizik

Pacient by měl být plně informován ohledně možných rizik spojených s užíváním opioidů. Pokud se u něj vyskytnou nějaké nežádoucí vedlejší účinky, měl by to oznámit svému lékaři. Při zavádění opioidní terapie by lékař měl vždy zvážit všechny její přínosy (úleva od bolesti a zvýšení funkčnosti) a rizika (nežádoucí vedlejší účinky a další rizika spojená s užíváním opioidů), která z ní pro konkrétního pacienta plynou.

### Nejčastější vedlejší účinky:

- 1. Ospalost a malátnost; k ovlivnění úsudku a zpomalení reakcí může docházet především, pokud jsou opioidy užívány v kombinaci s alkoholem či jinými omamnými látkami.** Větší pravděpodobnost nehody a zranění je obzvláště při používání náradí, manipulaci s těžkými objekty a řízení vozidla. V některých zemích může být řízení pod vlivem opioidů považováno za řízení pod vlivem návykových látek. Vždy se informujte u lékaře, či lékárníka.
- 2. Zmatenost, noční můry, halucinace, rozrušení, deprese či záchvaty a křeče.** V případě uvedených vedlejších účinků je třeba zjistit základní příčinu a případně změnit dávku nebo druh opioidů.
- 3. Zpomalené dýchání, které může způsobit smrt.** Je častější u pacientů trpících spánkovou apnoe, či u jedinců s chronickým plicním onemocněním a/nebo pokud užívají vyšší dávky opioidů. Pravděpodobnost dechových komplikací také narůstá, pokud pacient užije více léků, než by měl, nebo pokud kombinuje opioidy s jinými léky na předpis (například léky na spaní, na uvolnění svalů či na zklidnění) nebo s omamnými látkami.
  - Pokud pacient trpí spánkovou apnoe, pak mu lékař může doporučit:
    - Užívat pouze neopioidní léčbu.
    - Předepsat dýchací přístroj, který lze použít při spánku.
    - Vyhnout se alkoholu a všem léčivům, která mohou spánkovou apnoe zhoršit.
- 4. Alergie.** Alergické reakce na opioidy jsou sice vzácné, ale mohou se vyskytnout. Pokud se objeví vyrážka nebo kopřivka, měl by pacient okamžitě kontaktovat svého lékaře, případně rovnou zavolat sanitku. V případě, že pacient nemůže popadnout dech, má opuchlý krk nebo pocit na omdlení, doporučujeme rovnou volat sanitku.
- 5. Nízká hladina testosteronu může vést ke snížení sexuální touhy.** U mužů mohou opioidy negativně ovlivnit erekci; snížená hladina hormonů je spojena s častým výskytem deprese, úzkosti, únavy, také s návaly horka a nočním pocením. Nízká hladina testosteronu může také způsobit úbytek svalové hmoty, slabost, řídnutí kostí (osteoporózu) a častější zlomeniny kostí.
- 6. Interakce léčiv.** Pokud pacient užívá souběžně dva a více druhů léčiv, může dojít k jejich vzájemné interakci, která může jednak narušovat jejich účinek a také může mít celkový negativní vliv na zdraví pacienta. Proto je nezbytné všem lékařům podávat úplné informace ohledně užívaných medikamentů, a to nejen o těch na předpis, ale i o volně prodejných, o vitamínech a jiných doplňcích stravy.
- 7. Zácpa, svědění, pocení, pocit nevolnosti, zvracení či ztráta chuti k jídlu.**
- 8. Ženy mohou mít nepravidelnou či dokonce žádnou menstruaci. Zároveň by však měly dbát na důsledné užívání antikoncepce.** Těhotenství, případně jeho plánování, by měly bezprostředně ohlásit svému ošetřujícímu lékaři. Užívání opioidů může velmi negativně ovlivnit vývoj dítěte. U dětí narozených matkám léčeným

opiody se může vyvinout závislost na opioidech, která se po narození projeví nástupem abstinčních příznaků u dítěte. Ženy se musejí vždy poradit se svým ošetřujícím lékařem, zda je možné v opioidní terapii pokračovat i během těhotenství. Zároveň je však důležité si uvědomit, že náhlé vysazení opioidů, pokud je pacientka na nich fyzicky závislá a současně těhotná, může vést ke komplikacím během těhotenství.

### Další rizika spojená s užíváním opioidů:

1. **Fyzická závislost, tolerance či celkový návyk na opioidy.** Tolerancí se rozumí stav, kdy pacient potřebuje užívat stále větší dávky léčiva k dosažení totožného efektu (stejného účinku). Fyzická závislost znamená, že jakmile pacient náhle přestane užívat opioidy, dostaví se abstinční příznaky. A návyk je pak stav, kdy pacient není schopen kontrolovat užívání opioidů, dokonce i když sám chce. S tím jsou mnohdy spojeny velmi škodlivé účinky.
2. **Zvýšené riziko úmrtí.** Opioidy jsou v povědomí veřejnosti velmi často spojeny se smrtí. Náhlé úmrtí je pravděpodobnější, pokud pacient užívá velké dávky, jelikož opioidy mohou způsobovat zpomalené dýchání a tlumit dýchací centrum.
3. **Změny imunitního systému.** Opioidy mohou oslabovat imunitní systém (obranyschopnost), proto pacienti užívající opioidy dlouhodobě mohou být více náchylní k infekcím a trpět onemocněním imunitního systému.

### Alternativy k opioidní léčbě

Užívání opioidů ke zmírnění bolesti je pouze jednou částí při zvládnání bolesti. Samotné opioidy nestačí ke zlepšení kvality života, doporučujeme pacientům, aby k opioidní terapii zkusili připojit některou z následujících metod:

- Terapie chladem a teplem
- Protahování
- Cvičení
- Masáže
- Chiropraxe
- Relaxace a redukce stresu
- Fyzioterapie
- Ergoterapie
- Kognitivně behaviorální terapie
- Pravidelný spánkový režim
- Návštěva specializovaného centra bolesti
- Chirurgická operace
- Snížení tělesné hmotnosti
- Stimulace nervů
- Injekční aplikace léčiv (např. obštriky)
- Akupunktura
- Meditace
- Neopioidní léčba

## Skladování opioidů

Pacienti by měli dbát na bezpečí sebe i svého okolí a řídit se následujícími pravidly:

- Uchovávat opioidy na bezpečném, uzamykatelném místě, mimo dosah dětí, ostatních členů rodiny či návštěv a zvířat.
- Nenechávat léky v koupelně či poblíž dřezu.
- Skladovat mimo sluneční záření, na suchém a chladném místě.
- Opioidy vždy nechávat v originálním balení; to může též pomoci předejít komplikacím například při letištních kontrolách apod.
- Nemíchat různé léky do jedné nádoby.
- **Nepoužitě léčivo vrátit do lékárny, nikdy nesplachovat do záchodu či umyvadla, ani nevyhazovat do koše.**

## Kdy zahájit opioidní léčbu?

### Zahájení léčby a dávkování opioidů u pacientů s CHNNB

#### Kdy zvažovat zahájení léčby opioidy u pacientů s CHNNB:

Před provedením testu klinické účinnosti opioidů je vhodné optimalizovat léčbu neopiooidní a nefarmakologickou (léčbu bez léků).

*Testem klinické účinnosti opioidů rozumíme zahájení, titraci a pečlivé sledování léčebné odpovědi. Pokud není dosaženo podstatného zlepšení kontroly bolesti a funkčního stavu pacienta, je podávání opioidů ukončeno.*

**Pro pacienty s CHNNB, kteří nemají v anamnéze onemocnění v důsledku užívání návykových látek ani jiné aktivní psychiatrické onemocnění a trpí trvalou závažnou bolestí i přes optimalizaci neopiooidní léčby:**

Navrhujeme spíše přidat opioidy formou testu klinické účinnosti než pokračovat v léčbě bez opioidů.

*Studie, které identifikovaly onemocnění z užívání návykových látek jako rizikový faktor pro nepříznivý výsledek léčby opioidy, pracovaly především se syndromem závislosti na alkoholu a omamných látkách, a někdy odkazovaly k diagnózám zahrnutým v kapitole Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-9)<sup>4</sup>. Psychiatrická onemocnění identifikovaná jako rizikový faktor pro nepříznivý výsledek opioidní léčby zahrnovala obecně úzkost a depresi, včetně kategorií uvedených v MKN-9, dále “psychiatrické diagnózy”, “poruchy nálady” a „post-traumatickou stresovou poruchu“.*

**Pro pacienty s CHNNB, kteří současně trpí onemocněním z užívání návykových látek:**

Doporučujeme opioidy neužívat.

*Lékař by měl doporučit a podpořit léčbu onemocnění z užívání návykových látek, pokud ještě nebyla zahájena.*

**Pro pacienty s CHNNB s aktivním psychiatrickým onemocněním, kteří mají trvalou závažnou bolest i přes optimalizaci neopiooidní léčby:**

Navrhujeme stabilizovat základní psychiatrické onemocnění dříve, než bude zvažován test klinické účinnosti opioidů.

**Pro pacienty s CHNNB, kteří v minulosti trpěli onemocněním z užívání návykových látek a kteří mají trvalou závažnou bolest i přes optimalizaci neopiooidní léčby:**

<sup>4</sup> V ČR je využívána MKN verze 10, ale nejedná se o rozdíly u sledovaných stavů.

Navrhujeme spíše pokračovat v neopioidní léčbě než testovat klinickou účinnost opioidů.

### Pro pacienty s CHNNB, kteří zahajují dlouhodobou léčbu opioidy

**Doporučujeme omezit předepsanou denní dávku na ekvivalent 90 mg perorálního morfinu spíše než stanovit limit vyšší nebo předepisovat bez dávkového limitu:**

*Někteří pacienti mají významný klinický přínos z dávek vyšších než ekvivalent 90 mg perorálního morfinu. V těchto případech doporučujeme zvážit konzultaci dalšího lékaře k získání druhého názoru na možnost navýšení denní dávky nad ekvivalent 90 mg perorálního morfinu.*

**Pro pacienty s CHNNB, kteří zahajují léčbu opioidy, doporučujeme omezit předepsanou dávku na méně než ekvivalent 50 mg perorálního morfinu denně:**

*Slabé doporučení na omezení dávky na méně než ekvivalent 50 mg perorálního morfinu, ale současně jsme si vědomi, že někteří pacienti budou ve snaze dosáhnout lepší kontroly bolesti ochotni podstoupit vyšší riziko spojené s předepsáním vyšších dávek než 50 mg denně.*

### Rotace a snižování dávky u pacientů s CHNNB

**Pro pacienty s CHNNB, kteří užívají opioidy a mají přetrvávající závažnou bolest a/nebo závažné nežádoucí účinky:**

Navrhujeme provést rotaci opioidů spíše, než pokračovat v podávání stejného opioidu.

*Rotace<sup>5</sup> opioidu může být u těchto pacientů prováděna souběžně se snahou o redukci celkové dávky opioidu.*

**Pro pacienty s CHNNB, kteří současně užívají opioidy v denní dávce vyšší než ekvivalent 90 mg perorálního morfinu:**

Navrhujeme snížení dávky opioidů na nejnižší ještě účinnou dávku, včetně zvážení možnosti úplného vysazení, spíše než pokračování v zavedené opioidní léčbě beze změny.

*Někteří pacienti mohou pociťovat výrazné zhoršení bolesti a zhoršení celkového funkčního stavu, které přetrvává déle než měsíc po malém snížení dávky opioidů. Další pokusy o snižování dávky by v těchto případech měly být dočasně přerušeny, nebo by od nich mělo být zcela upuštěno.*

**Pro pacienty s CHNNB, kteří užívají opioidy, a snaha o snížení dávky je provázána závažnými komplikacemi:**

Doporučujeme zavedení formálního multidisciplinárního léčebného programu, eventuálně konzultaci v multidisciplinárním centru léčby bolesti.

*Jsme si vědomi ekonomické nákladnosti a omezené dostupnosti formálních multidisciplinárních programů zaměřených na snižování užívání opioidů. Určitou alternativu představuje koordinovaná „ad hoc“ spolupráce se zdravotníky – specialisty jiných oborů, na které se může ošetřující lékař obracet v případě jejich dostupnosti (takové mezioborové konzilium by mohlo zahrnovat, např. praktického lékaře, všeobecnou sestru, klinického farmaceuta, lékaře RHB, fyzioterapeuta, ergoterapeuta, adiktologa, psychiatra a psychologa a podle situace i další profese).*

<sup>5</sup> Rotace je technický termín, využívaný lékaři a znamená výměnu jednoho léku za jiný, tj. určitého typu/druhu opioidu za jiný druh/typ po zvážení všech významných okolností v léčbě.



## Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

---

Léčba pacientů s CHNNB – těch nejzávažnějších stavů – by měla být realizována v rámci multidisciplinárního týmu a měla by být koncentrována do specializovaných center léčby bolesti, kterých je v ČR 11 (ostatních specializovaných ambulancí léčby bolesti je v ČR aktuálně 72, garantovaných odbornou Společností pro studium a léčbu ČLS JEP. Tato pracoviště však většinou nemají komplexní multidisciplinární tým jako specializovaná centra – Multidisciplinární centra léčby bolesti). Nicméně by se měla řídit doporučeními uvedenými v aktuálním KDP a v tomto smyslu vést léčbu a komunikaci s pacienty.

## Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátců ZP

---

Léčiva uváděná v těchto KDP by měla být plně hrazena ze zdravotního pojištění, což aktuálně platí ve většině případů, zejména u opioidních preparátů s prodlouženým účinkem. Nicméně by měly být správně nastaveny úhrady u všech terapeutických postupů v léčbě chronické bolesti, které úzce souvisejí se správným využíváním léčby opioidy u CHNNB tak, jak je uvedeno v aktuálním KDP. Jedná se o multidisciplinární problematiku se současným využíváním invazivní i neinvazivních metod léčby bolesti (nejen tedy problematiku správné strategie léčby opioidy), kde jsou úhrady výkonů oproti jiným oborům podhodnoceny. V oblasti léčby chronické bolesti je dále doporučeno zajistit kvalitní síť algeziologické péče pro chronické pacienty, jejichž počet stále narůstá. Výše uvedený počet pracovišť v ČR je absolutně nedostatečný a jejich nedostatek se projevuje prodlužováním objednávacích dob zejména u chronických pacientů s CHNNB. Navýšení počtu odborníků – algeziologů je dalším imperativem, ale jejich nedostatek souvisí s celkovým problémem nedostatku lékařů v ČR a toto téma již přesahuje rámec našeho doporučení.

Legislativní pravidla pro preskripci opioidů jsou v ČR vhodně nastavena (preskripce je volná pro všechny lékařské odbornosti v ambulantní praxi za podmínky preskripce na speciální recept s „modrým pruhem“). Proto doporučujeme stávající praxi ponechat při dodržování terapie opioidy u CHNNB dle doporučení aktuálního KDP. Při nasazení opioidů u CHNNB i dalším vedení léčby doporučujeme u komplikovaných případů konzultaci s pracovištěm léčby bolesti.

## Doporučení pro další výzkum

---

- **Léčba relabované bolesti i při dostatečné analgoterapii.** Autoři, kteří provedli adopci zdrojového KDP, deklarují silné doporučení PRO (GRADE ⊕⊕⊕⊕) další výzkum v této oblasti:

Dále doporučujeme témata pro výzkum:

- **Komplexní patofyziologické mechanismy vnímání bolesti**
- **Psychologické a další vlivy (sociální, ekonomické,...) na průběh CHNNB**
- **Neurologické, neurofyziologické otázky u bolestivých stavů:**
  - Vlivy centrálního nervového systému na udržování chronické bolesti, podíl „Pain Matrix“ na celkové algické symptomatologii.
  - Mezioborový výzkum v oblasti nervových struktur v centrálním i periferním nervovém systému, které se podílí na vnímání, vedení bolesti a její chronifikaci.

## Další doplňující informace

---

Nejsou.

## Seznam použité literatury a zdrojů

---

- [1] Adams EH, Breiner S., Cicero TJ, Geller A., Inciardi JA, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *Journal of pain and symptom management* 2006;31(5):465-76.
- [2] Adler L., McDonald C., O'Brien C., Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *The Journal of rheumatology* 2002;29(10):2196-9.
- [3] Afilalo M., Etropolski MS, Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clinical drug investigation* 2010;30(8):489-505.
- [4] Agoritsas T., Heen AF, Brandt L., Alonso-Coello P., Kristiansen A., Akl EA, Neumann I., Tikkinen KA, Weijden TV, Elwyn G., Montori VM, Guyatt GH, Vandvik PO Decision aids that really promote shared decision making: the pace quickens. *BMJ (Clinical research ed.)* 2015;350 g7624.
- [5] Akl EA, Sun X., Busse JW, Johnston BC, Briel M., Mulla S., You JJ, Bassler D., Lamontagne F., Vera C., Alshurafa M., Katsios CM, Heels-Ansdell D., Zhou Q., Mills E., Guyatt GH Specific instructions for estimating unclearly reported blinding status in randomized trials were reliable and valid. *Journal of clinical epidemiology* 2012;65(3):262-7.
- [6] Aloisi AM, Ceccarelli I., Carlucci M., Suman A., Sindaco G., Mameli S., Paci V., Ravaioli L., Passavanti G., Bachiocco V., Pari G. Hormone replacement therapy in morphine-induced hypogonadic male chronic pain patients. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011;9-26.
- [7] Alonso-Coello P., Oxman AD, Moberg J., Brignardello-Petersen R., Akl EA, Davoli M., Treweek S., Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J., Guyatt GH, Schunemann HJ GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed.)* 2016;353 i2089.
- [8] Alonso-Coello P., Schunemann HJ, Moberg J., Brignardello-Petersen R., Akl EA, Davoli M., Treweek S., Mustafa RA, Rada G., Rosenbaum S., Morelli A., Guyatt GH, Oxman AD GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Clinical research ed.)* 2016;353 i2016.
- [9] Anastassopoulos KP, Chow W., Tapia CI, Baik R., Ackerman SJ, Biondi D., Kim MS Economic study on the impact of side effects in patients taking oxycodone controlled-release for noncancer pain. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 2012;18(8):615-26.
- [10] Andrews J., Guyatt G., Oxman AD, Alderson P., Dahm P., Falck-Ytter Y., Nasser M., Meerpohl J., Post PN, Kunz R., Brozek J., Vist G., Rind D., Akl EA, Schunemann HJ GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology* 2013;66(7):719-25.

[11] Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K., Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D., Montori VM, Brito JP, Norris S., Elbarbary M., Post P., Nasser M., Shukla V., Jaeschke R., Brozek J., Djulbegovic B., Guyatt G. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology* 2013;66(7):726-35.

[12] Atluri SL, Sudarshan G. Development of a screening tool to detect the risk of inappropriate prescription opioid use in patients with chronic pain. *Pain physician* 2004;7(3).

[13] Balshem H., Helfand M., Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R., Brozek J., Vist GE, Falck-Ytter Y., Meerpohl J., Norris S., Guyatt GH GRADE The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 90 guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):401-6-null.

[14] Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA Opioid use behaviors, mental health and pain--development of a typology of chronic pain patients. *Drug and alcohol dependence* 2009;104(1-2):34-42.

[15] Baron MJ, McDonald PW Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from high-dose opioids. *Journal of opioid management* 2006;2(5):277-82.

[16] Barth KS, Becker WC, Wiedemer NL, Mavandadi S., Oslin DW, Meghani SH, Gallagher RM Association between urine drug test results and treatment outcome in high-risk chronic pain patients on opioids. *Journal of addiction medicine* 2010;4(3):167-73.

[17] Basaria S., Travison TG, Alford D., Knapp PE, Teeter K., Cahalan C., Eder R., Lakshman K., Bachman E., Mensing G., Martel MO, Le D., Stroh H., Bhasin S., Wasan AD, Edwards RR Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain* 2015;156(2):280-8.

[18] Beaulieu AD, Peloso P., Bensen W., Clark AJ, Watson CP, Gardner-Nix J., Thomson G., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC. A randomized, double-blind, 8-week crossover study of once-daily controlled-release tramadol versus immediate-release tramadol taken as needed for chronic noncancer pain. *Clinical therapeutics* 2007;29(1):49-60.

[19] Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B., Bensen W., Thomson G., Wade J., Quigley P., Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain research & management* 2008;13(2):103-10.

[20] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114(7):537-45.

[21] Bhasin S., Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91(6):1995-2010.

[22] Blick G., Khera M., Bhattacharya RK, Nguyen D., Kushner H., Miner MM Testosterone replacement therapy outcomes among opioid users: the Testim Registry in the United States (TRiUS). *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2012;13(5):688-98.

- [23] Bohnert AS, Valenstein M., Bair MJ, Ganoczy D., McCarthy JF, Ilgen MA, Blow FC Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA* 2011;305(13):1315-21.
- [24] Boureau F., Legallicier P., Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31.
- [25] Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain (London, England)* 2006;10(4):287-333.
- [26] Breivik H., Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K., Persson J., Aro H., Villumsen J., Tvinnemose D. A 6-months, randomised, placebocontrolled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scandinavian journal of pain* 2010;1(3):122-141.
- [27] Burch F., Fishman R., Messina N., Corser B., Radulescu F., Sarbu A., Craciun-Nicodin MM, Chiriac R., Beaulieu A., Rodrigues J., Beignot- Devalmont P., Duplan A., Robertson S., Fortier L., Bouchard S. A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34(3):328-38.
- [28] Busse JW, Bartlett SJ, Dougados M., Johnston BC, Guyatt GH, Kirwan JR, Kwoh K., Maxwell LJ, Moore A., Singh JA, Stevens R., Strand V., Suarez-Almazor ME, Tugwell P., Wells GA Optimal strategies for reporting pain in clinical trials and systematic reviews: recommendations from an OMERACT 12 Workshop. *The Journal of rheumatology* 2015.
- [29] Busse JW, Wang L., Craigie S., Couban R., Yameen R., May C., Rehman Y., Goshua A., Vogel N., Chang Y., De Oliveira K., Kaushal A., Ashoorion V., Hong J.H., Li R Predictors of harm from opioid use for chronic, non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *PROSPERO* 2017:CRD42017050972 2017;Available from [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42017050972](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42017050972)
- [30] Busse J.W., Wang L., Kamaledin M., Craigie S., Montoya L., Mulla S., Riva J. Opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review of randomized controlled trials. 16th World Congress on Pain, in Yokohama, Japan. Poster Presentation, September 26-30, 2016. 2017.
- [31] Butler SF, Budman SH, Fanciullo GJ, Jamison RN Cross validation of the current opioid misuse measure to monitor chronic pain patients on opioid therapy. *The Clinical journal of pain* 2010;26(9):770-6.
- [32] Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, Houle B., Benoit C., Katz N., Jamison RN Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain* 2007;130(1-2):144-56.
- [33] Buynak R., Shapiro DY, Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11(11):1787-804.
- [34] Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T., Shi M., Lacouture PG Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus

acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 1999;26(4):862-9.

[35] Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenbergl HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W., Eliot L., Babul N., Lynch PM Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, doubleblind trial and an open-label extension trial. *Journal of pain and symptom management* 2002;23(4):278-91.

[36] Cepeda MS, Farrar JT Economic evaluation of oral treatments for neuropathic pain. *Journal of pain* 2006;7(2):119-28.

[37] Chang Y., Zhu KL, Florez ID, Cho SM, Zamir N., Toma A., Mirza RD, Guyatt GH, Buckley N., Busse JW Attitudes toward the Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: A qualitative study. *Journal of opioid management* 2016;12(6):377-387.

[38] Chasan E. Purdue Frederick Pleads Guilty in OxyContin Case. Reuters [Internet] 2007;May 10 [cited Feb 27, 2017](available from: <http://www.reuters.com/article/us-oxycontin-misbranding-idUSWBT00695020070510>).

[39] Choquette D., McCarthy TG, Rodrigues JF, Kelly AJ, Camacho F., Horbay GL, Husein-Bhabha FA Transdermal fentanyl improves pain control and functionality in patients with osteoarthritis: an open-label Canadian trial. *Clinical rheumatology* 2008;27(5):587-95.

[40] Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M., Fu R., Dana T., Kraegel P., Griffin J., Grusing S., Brodt E. AHRQ. Comparative Effectiveness Reviews. Noninvasive Treatments for Low Back Pain 2016.

[41] Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Weimer M., Fu R., Dana T., Kraegel P., Griffin J., Grusing S. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine* 2017.

[42] Chu LF, D'Arcy N., Brady C., Zamora AK, Young CA, Kim JE, Clemenson AM, Angst MS, Clark JD Analgesic tolerance without The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 92 demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012;153(8):1583-92.

[43] Cicero TJ, Ellis MS, Kasper ZA Relative preferences in the abuse of immediate-release versus extended-release opioids in a sample of treatment-seeking opioid abusers. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2017;26(1):56-62.

[44] Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., Csanadi M., Cohen G., Sutton I., Sinclair D., Awde M., Henein S., Robinson L., Eisenhoffer J., Piraino PS, Harsanyi Z., Michalko KJ Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain research & management* 2013;18(2):75-82.

[45] Coffin PO, Behar E., Rowe C., Santos GM, Coffa D., Bald M., Vittinghoff E. Nonrandomized intervention study of naloxone coprescription for primary care patients receiving long-term opioid therapy for pain. *Annals of internal medicine* 2016;165(4):245-52.

[46] Colburn JL, Jasinski DR, Rastegar DA Long-term opioid therapy, aberrant behaviors, and substance misuse: comparison of patients treated by resident and attending physicians in a general medical clinic. *Journal of opioid management* 2012;8(3):153-60.

[47] Cowan DT, Wilson-Barnett J., Griffiths P., Allan LG A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2003;4(4):340-51.

[48] Currow DC, Agar M., Plummer JL, Blyth FM, Abernethy AP Chronic pain in South Australia - population levels that interfere extremely with activities of daily living. *Australian and New Zealand journal of public health* 2010;34(3):232-9.

[49] Daniell HW, Lentz R., Mazer NA Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(3):200-10.

[50] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26.

[51] Dhalla IA, Mamdani MM, Gomes T., Juurlink DN Clustering of opioid prescribing and opioid-related mortality among family physicians in Ontario. *Canadian family physician = Medecin de famille canadien* 2011;57(3):e92-6.

[52] Dhalla IA, Mamdani MM, Sivilotti ML, Kopp A., Qureshi O., Juurlink DN Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009;181(12):891-6.

[53] Dowell D., Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports* 2016;65(1):1-49.

[54] Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, Weisner CM, Silverberg MJ, Campbell CI, Psaty BM, Von Korff M. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2010;152(2):85-92.

[55] Edlund MJ, Sullivan M., Steffick D., Harris KM, Wells KB Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers?. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2007;8(8):647-56.

[56] Emkey R., Rosenthal N., Wu SC, Jordan D., Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(1):150-6. The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 93.

[57] Fernandes K., Martins D., Juurlink D., Mamdani M., Paterson JM, Spooner L., Singh S., Gomes T. High-dose opioid prescribing and opioidrelated hospitalization: a population-based study. *PloS one* 2016;11(12):e0167479.

[58] Fine PG, Portenoy RK Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *Journal of pain and symptom management* 2009;38(3):418-25.

- [59] Finkelstein Y., Macdonald EM, Gonzalez A., Sivilotti ML, Mamdani MM, Juurlink DN Overdose Risk in Young Children of Women Prescribed Opioids. *Pediatrics* 2017;139(3).
- [60] Fischer B., Argento E. Prescription opioid related misuse, harms, diversion and interventions in Canada: a review. *Pain physician* 2012;15(3 Suppl):Es191-203.
- [61] Fischer B., Nakamura N., Rush B., Rehm J., Urbanoski K. Changes in and characteristics of admissions to treatment related to problematic prescription opioid use in Ontario, 2004-2009. *Drug and alcohol dependence* 2010;109(1-3):257-60.
- [62] Fischer B., Rehm J., Tyndall M. Effective Canadian policy to reduce harms from prescription opioids: learning from past failures. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2016;188(17-18):1240-1244.
- [63] Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W., Kamin M. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research - clinical and experimental* 2001;62(2):113-128.
- [64] Fleming MF, Davis J., Passik SD Reported lifetime aberrant drug-taking behaviors are predictive of current substance use and mental health problems in primary care patients. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2008;9(8):1098-106.
- [65] Frank B., Serpell MG, Hughes J., Matthews JN, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7637):199-201.
- [66] Freeman R., Raskin P., Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J., Rosenthal NR Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current medical research and opinion* 2007;23(1):147-61.
- [67] Friedmann N., Klutzaritz V., Webster L. Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *Journal of opioid management* 2011;7(3):193-202.
- [68] Galvez R., Schafer M., Hans G., Falke D., Steigerwald I. Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Advances in therapy* 2013;30(3):229-59.
- [69] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(7):1391-401.
- [70] Gatti A., Reale C., Luzi M., Canneti A., Mediati RD, Vellucci R., Mammucari M., Sabato AF Effects of opioid rotation in chronic pain patients: ORTIBARN study. *Clinical drug investigation* 2010;30 Suppl 2 39-47.
- [71] Geneen LJ, Moore RA, Clarke C., Martin D., Colvin LA, Smith BH Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;1 Cd011279 *Journal The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center* 94.



[72] Ghate SR, Haroutiunian S., Winslow R., McAdam-Marx C. Cost and comorbidities associated with opioid abuse in managed care and Medicaid patients in the United States: a comparison of two recently published studies. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 2010;24(3):251-8- Website.

[73] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England journal of medicine* 2005;352(13):1324-34- Journal.

[74] Gilron I., Tu D., Holden RR, Jackson AC, DuMerton-Shore D. Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. *Pain* 2015;156(8):1440-8- Journal.

[75] Gimbel JS, Richards P., Portenoy RK Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34.

[76] Gomes T., Mamdani MM, Dhalla IA, Cornish S., Paterson JM, Juurlink DN The burden of premature opioid-related mortality. *Addiction (Abingdon, England)* 2014;109(9):1482-8.

[77] Gomes T., Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Archives of internal medicine* 2011;171(7):686-91 Journal.

[78] Gordon A., Callaghan D., Spink D., Cloutier C., Dzungowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashid S., Buckley N., Cohen G., Kim J., Boulanger A., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC, Michalko KJ Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010;32(5):844-60.

[79] Gordon A., Rashid S., Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J., Piraino PS, Quigley P., Harsanyi Z., Darke AC Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain research & management* 2010;15(3):169-78.

[80] Goshua A., Craigie S., Guyatt G.H., Agarwal A., Li R., Bhullar J.S., Scott N., Chahal J., Pavalagantharajah S., Chang Y., Couban R., Busse J.W. Patient values and preferences regarding opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. Submitted for publication 2017.

[81] Grilo RM, Bertin P., Di Fazano CS, Coyral D., Bonnet C., Vergne P., Treves R. Opioid rotation in the treatment of joint pain. A review of 67 cases. *Joint bone spine* 2002;69(5):491-494.

[82] Guyatt GH, Alonso-Coello P., Schunemann HJ, Djulbegovic B., Nothacker M., Lange S., Murad MH, Akl EA Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *Journal of clinical epidemiology* 2016;80 3-7.

[83] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R., Brozek J., Alonso-Coello P., Rind D., Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss B., Vist G., Jaeschke R., Williams JWJ, Murad MH, Sinclair D., Falck-Ytter Y., Meerpohl J., Whittington C., Thorlund K., Andrews J., Schunemann HJ GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(12):1283-93.

[84] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist GE, Liberati A., Schunemann HJ Going from evidence to recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7652):1049-51.

[85] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R., Woodcock J., Brozek J., Helfand M., Alonso-Coello P., Falck-Ytter Y., Jaeschke R., Vist G., Akl EA, Post PN, Norris S., Meerpohl J., Shukla VK, Nasser M., Schunemann HJ GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness of clinical epidemiology 2011;64(12):1303-10.

[86] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R., Woodcock J., Brozek J., Helfand M., Alonso-Coello P., Glasziou P., Jaeschke R., Akl EA, Norris S., Vist G., Dahm P., Shukla VK, Higgins J., Falck-Ytter Y., Schunemann HJ GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. Journal of The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 95 clinical epidemiology 2011;64(12):1294-302.

[87] Guyatt GH, Oxman AD, Montori V., Vist G., Kunz R., Brozek J., Alonso-Coello P., Djulbegovic B., Atkins D., Falck-Ytter Y., Williams JWJ, Meerpohl J., Norris SL, Akl EA, Schunemann HJ GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. Journal of clinical epidemiology 2011;64(12):1277-82.

[88] Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N., Helfand M., Vist G., Kunz R., Brozek J., Norris S., Meerpohl J., Djulbegovic B., Alonso-Coello P., Post PN, Busse JW, Glasziou P., Christensen R., Schunemann HJ GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables--binary outcomes. Journal of clinical epidemiology 2013;66(2):158-72.

[89] Guyatt GH, Oxman AD, Vist G., Kunz R., Brozek J., Alonso-Coello P., Montori V., Akl EA, Djulbegovic B., Falck-Ytter Y., Norris SL, Williams JWJ, Atkins D., Meerpohl J., Schunemann HJ GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). Journal of clinical epidemiology 2011;64(4):407-15.

[90] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., Schunemann HJ GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (Clinical research ed.) 2008;336(7650):924-6.

[91] Hale M., Khan A., Kutch M., Li S. Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. Current medical research and opinion 2010;26(6):1505-18.

[92] Hale ME, Zimmerman TR, Eyal E., Malamut R. Efficacy and safety of a hydrocodone extended-release tablet formulated with abusedeterrence technology in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. Journal of opioid management 2015;11(6):507-18.

[93] Hallinan R., Byrne A., Agho K., McMahon CG, Tynan P., Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. International journal of andrology 2009;32(2):131-9.

[94] Han B., Compton WM, Jones CM, Cai R. Nonmedical Prescription Opioid Use and Use Disorders Among Adults Aged 18 Through 64Years in the United States, 2003-2013. JAMA 2015;314(14):1468-78.

[95] Hanna M., O'Brien C., Wilson MC Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. European journal of pain (London, England) 2008;12(6):804-13.

[96] Harden P., Ahmed S., Ang K., Wiedemer N. Clinical Implications of Tapering Chronic Opioids in a Veteran Population. Pain medicine 2015;16(10):1975-81.

- [97] Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K., Branco F., DuBrueler K., Els C., Mandel S., McKinney DW, Miguel R., Mueller KL, Nadig RJ, Schaffer MI, Studt L., Talmage JB, Travis RL, Winters T., Thiese MS, Harris JS ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain. *Journal of occupational and environmental medicine* 2014;56(12):e143-59.
- [98] Hogan ME, Taddio A., Katz J., Shah V., Krahn M. Incremental health care costs for chronic pain in Ontario, Canada: a population-based matched cohort study of adolescents and adults using administrative data. *Pain* 2016;157(8):1626-33.
- [99] Hogan ME, Taddio A., Katz J., Shah V., Krahn M. Health utilities in people with chronic pain using a population-level survey and linked health care administrative data. *Pain* 2017;158(3):408-416.
- [100] Hojsted J., Nielsen PR, Guldstrand SK, Frich L., Sjogren P. Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. *European journal of pain (London, England)* 2010;14(10):1014-20- *Journal The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center* 96.
- [101] Hooten WM Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings* 2016;91(7):955-70.
- [102] Hooten WM, Mantilla CB, Sandroni P., Townsend CO Associations between heat pain perception and opioid dose among patients with chronic pain undergoing opioid tapering. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2010;11(11):1587-98.
- [103] Hunfeld JA, Perquin CW, Duivenvoorden HJ, Hazebroek-Kampschreur AA, Passchier J., van Suijlekom-Smit LW, van der Wouden JC. Chronic pain and its impact on quality of life in adolescents and their families. *Journal of pediatric psychology* 2001;26(3):145-53.
- [104] Hylan TR, Von Korff M., Saunders K., Masters E., Palmer RE, Carrell D., Cronkite D., Mardekian J., Gross D. Automated prediction of risk for problem opioid use in a primary care setting. *Journal of pain* 2015;16 380-387.
- [105] Institute of Medicine Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health 2011.
- [106] International Narcotics Control Board (INCB) Narcotic drugs: estimated world requirements for 2004, statistics for 2002. United Nations Publication Sales No. T.16.XI.2 2004.
- [107] International Narcotics Control Board (INCB) Narcotic drugs: estimated world requirements for 2016 - statistics for 2014. United Nations Publication Sales No. T.16.XI.2 2016.
- [108] International Narcotics Control Board (INCB) Availability of internationally controlled drugs: ensuring adequate access for medical and scientific purposes. 2016.
- [109] 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 services research* 2006;6-46.
- [110] James IG, O'Brien CM, McDonald CJ A randomized, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lowdose transdermal buprenorphine (BuTrans

seven-day patches) with buprenorphine sublingual tablets (Temgesic) in patients with osteoarthritis pain. *Journal of pain and symptom management* 2010;40(2):266-78.

[111] Jamison RN, Raymond SA, Slawsky EA, Nedeljkovic SS, Katz NP Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 1998;23(23):2591-600.

[112] Johnson C. OxyContin makers admit deception addiction danger from painkiller was understated. *Washington Post* [Internet] 2007; May 11 [cited Feb 27, 2017](available from: [http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/05/10/AR2007051000892\\_pf.html](http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/05/10/AR2007051000892_pf.html)).

[113] Kaplovitch E., Gomes T., Camacho X., Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN Sex differences in dose escalation and overdose death during chronic opioid therapy: a population-based cohort study. *PLoS one* 2015;10(8):e0134550.

[114] Katz JN, Smith SR, Collins JE, Solomon DH, Jordan JM, Hunter DJ, Suter LG, Yelin E., Paltiel AD, Losina E. Cost-effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of knee osteoarthritis in older patients with multiple comorbidities. *Osteoarthritis & cartilage* 2016;24(3):409-18.

[115] Katz N., Hale M., Morris D., Stauffer J. Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgraduate medicine* 2010;122(4):112-28- *Journal The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center* 97.

[116] Katz N., Kopecky EA, O'Connor M., Brown RH, Fleming AB A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain* 2015;156(12):2458-67.

[117] Katz N., Mazer NA The impact of opioids on the endocrine system. *The Clinical journal of pain* 2009;25(2):170-5.

[118] Katz NP, Sherburne S., Beach M., Rose RJ, Vielguth J., Bradley J., Fanciullo GJ Behavioral monitoring and urine toxicology testing in patients receiving long-term opioid therapy. *Anesthesia and analgesia* 2003;97(4):1097-102.

[119] Kaye AD, Jones MR, Kaye AM, Ripoll JG, Jones DE, Galan V., Beakley BD, Calixto F., Bolden JL, Urman RD, Manchikanti L. Prescription opioid abuse in chronic pain: an updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse (Part 2). *Pain physician* 2017;20(2s):S111-s133.

[120] Khoromi S., Cui L., Nackers L., Max MB Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130(1-2):66-75.

[121] Kim SY, Ryou JW, Hur JW Comparison of effectiveness and safety of tramadol/acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) for treatment of knee osteoarthritis in elderly patients. *Journal of rheumatic diseases* 2012;19(1):25-9.

[122] Ko SH, Kwon HS, Yu JM, Baik SH, Park IB, Lee JH, Ko KS, Noh JH, Kim DS, Kim CH, Mok JO, Park TS, Son HS, Cha BY Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2010;27(9):1033-40.

- [123] Krebs EE, Ramsey DC, Miloshoff JM, Bair MJ Primary care monitoring of long-term opioid therapy among veterans with chronic pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2011;12(5):740-6.
- [124] Kristiansen A., Brandt L., Alonso-Coello P., Agoritsas T., Akl EA, Conboy T., Elbarbary M., Ferwana M., Medani W., Murad MH, Rigau D., Rosenbaum S., Spencer FA, Treweek S., Guyatt G., Vandvik PO Development of a novel, multilayered presentation format for clinical practice guidelines. *Chest* 2015;147(3):754-63.
- [125] Kroenke K., Spitzer RL, Williams JB The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine* 2001;16(9):606-13.
- [126] Krumova EK, Bennemann P., Kindler D., Schwarzer A., Zenz M., Maier C. Low pain intensity after opioid withdrawal as a first step of a comprehensive pain rehabilitation program predicts long-term nonuse of opioids in chronic noncancer pain. *The Clinical journal of pain* 2013;29(9):760-9.
- [127] Laine C., Taichman DB, Mulrow C. Trustworthy clinical guidelines. *Annals of internal medicine* 2011;154(11):774-5.
- [128] Lange A., Lasser KE, Xuan Z., Khalid L., Beers D., Heymann OD, Shanahan CW, Crosson J., Liebschutz JM Variability in opioid prescription monitoring and evidence of aberrant medication taking behaviors in urban safety-net clinics. *Pain* 2015;156(2):335-40.
- [129] Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassak J., Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54(6):1829-37.
- [130] Laroche M., Liebschutz JM, Wharam JF, Zhang F., Ross-Degnan D. Association of urine drug test screening during initiation of chronic opioid therapy with risk of opioid overdose. Abstract presented at the 2016 Society of General Internal Medicine Annual Meeting; May 11-14, 2016; Hollywood, FL.. *Journal of general internal medicine* 2016;31(2 Suppl):S131- Website The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 98.
- [131] Lee JH, Lee CS A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clinical therapeutics* 2013;35(11):1830-40.
- [132] Leece P., Orkin AM, Kahan M. Tamper-resistant drugs cannot solve the opioid crisis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2015;187(10):717-8.
- [133] Leece PN, Hopkins S., Marshall C., Orkin A., Gassanov MA, Shahin RM Development and implementation of an opioid overdose prevention and response program in Toronto, Ontario. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique* 2013;104(3):e200-4.
- [134] Liang Y., Goros MW, Turner BJ Drug Overdose: Differing Risk Models for Women and Men among Opioid Users with Non-Cancer Pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2016;17(12):2268-2279.

[135] Lin DH, Lucas E., Murimi IB, Kolodny A., Alexander GC Financial Conflicts of Interest and the Centers for Disease Control and Prevention's 2016 Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. JAMA internal medicine 2017.

[136] Liu GH, Liu JM Efficacy of oxycodone-acetaminophen on postherpetic neuralgia in patients with zoster. [Chinese]. Chinese journal of new drugs 2009;18(8):722-723+740.

[137] Loeser JD Economic implications of pain management. Acta anaesthesiologica Scandinavica 1999;43(9):957-9.

[138] Lynch ME The need for a Canadian pain strategy. Pain research & management 2011;16(2):77-80.

[139] Ma K., Jiang W., Zhou Q., Du DP The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. International journal of clinical practice 2008;62(2):241-7- Journal.

[140] Malinoff HL, Barkin RL, Wilson G. Sublingual buprenorphine is effective in the treatment of chronic pain syndrome. American journal of therapeutics 2005;12(5):379-84.

[141] Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, Brown KR, Bruel BM, Bryce DA, Burks PA, Burton AW, Calodney AK, Caraway DL, Cash KA, Christo PJ, Damron KS, Datta S., Deer TR, Diwan S., Eriator I., Falco FJ, Fellows B., Geffert S., Gharibo CG, Glaser SE, Grider JS, Hameed H., Hameed M., Hansen H., Harned ME, Hayek SM, Helm S2, Hirsch JA, Janata JW, Kaye AD, Kaye AM, Kloth DS, Koyyalagunta D., Lee M., Malla Y., Manchikanti KN, McManus CD, Pampati V., Parr AT, Pasupuleti R., Patel VB, Sehgal N., Silverman SM, Singh V., Smith HS, Snook LT, Solanki DR, Tracy DH, Vallejo R., Wargo BW American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 - guidance. Pain physician 2012;15(3 Suppl):S67-116.

[142] Manchikanti L., Pampati V., Damron KS, Beyer CD, Barnhill RC, Fellows B. Prevalence of prescription drug abuse and dependency in patients with chronic pain in western Kentucky. The Journal of the Kentucky Medical Association 2003;101(11):511-7.

[143] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. Alimentary pharmacology & therapeutics 2008;28(2):239-49.

[144] Matsumoto AK, Babul N., Ahdieh H. Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. Pain medicine (Malden, Mass.) 2005;6(5):357-66.

[145] Moore AR, Derry S., Taylor RS, Straube S., Phillips CJ The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain 2014;14(1):79-94. The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 99.

[146] Morales A., Bebb RA, Manjoo P., Assimakopoulos P., Axler J., Collier C., Elliott S., Goldenberg L., Gottesman I., Grober ED, Guyatt GH, Holmes DT, Lee JC Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2015;187(18):1369-77.

- [147] Munera C., Drehobl M., Sessler NE, Landau C. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5 - week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *Journal of opioid management* 2010;6(3):193-202.
- [148] Murphy Y., Goldner EM, Fischer B. Prescription Opioid Use, Harms and Interventions in Canada: A Review Update of New Developments and Findings since 2010. *Pain physician* 2015;18(4):E605-14.
- [149] Nahin RL, Boineau R., Khalsa PS, Stussman BJ, Weber WJ Evidence-Based Evaluation of Complementary Health Approaches for Pain Management in the United States. *Mayo Clinic proceedings* 2016;91(9):1292-306.
- [150] National Opioid Use Guideline Group (NOUGG) Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain . 2010.
- [151] New York City Department of Health and Mental Hygiene Preventing misuse of prescription opioid drugs. *City Health Information* 2011;30(4):23-30.
- [152] Norrbrink C., Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25(3):177-84.
- [153] O'Brien CP The CAGE questionnaire for detection of alcoholism: a remarkably useful but simple tool. *JAMA* 2008;300(17):2054-6.
- [154] O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, Bhadra P., McCabe D., Berger MF The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclooxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6 - week studies. *The Journal of international medical research* 2009;37(6):1789-802.
- [155] Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *The New England journal of medicine* 2010;363(21):1981-5.
- [156] Park K.S, Choi J.J, Kim WU, Min J.K, Park S.H, Cho C.S. The efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet(R)) as add-on and maintenance therapy in knee osteoarthritis pain inadequately controlled by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Clinical rheumatology* 2012;31(2):317-23.
- [157] Park TW, Saitz R., Nelson KP, Xuan Z., Liebschutz JM, Lasser K.E. The association between benzodiazepine prescription and aberrant drug-related behaviors in primary care patients receiving opioids for chronic pain. *Substance abuse* 2016;37(4):516-520.
- [158] Parr G., Darekar B., Fletcher A., Bulpitt CJ Joint pain and quality of life; results of a randomised trial. *British journal of clinical pharmacology* 1989;27(2):235-42.
- [159] Passik SD, Messina J., Golsorkhi A., Xie F. Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *Journal of pain and symptom management* 2011;41(1):116-25.
- [160] Pavelka Jr K., Peliskova Z., Stehlikova H., Repas C. Comparison of the effectiveness of tramadol and diclofenac in the symptomatic treatment of osteoarthritis. [Czech]. *Ceska revmatologie* 1995;3(4):171-176. The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 100.

- [161] Pavelka K., Peliskova Z., Stehlikova H., Ratcliffe S., Repas C. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clinical drug investigation* 1998;16(6):421-9.
- [162] Pedersen L., Borchgrevink PC, Breivik HP, Fredheim OM A randomized, double-blind, double-dummy comparison of short- and longacting dihydrocodeine in chronic non-malignant pain. *Pain* 2014;155(5):881-8.
- [163] Peloso PM, Fortin L., Beaulieu A., Kamin M., Rosenthal N. Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(12):2454-63.
- [164] Prins A, Ouimette P, Kimerling R, Cameron RP, Hugelshofer DS, Shaw-Hegwer J, Thraikill A, Gusman FD, Sheikh JI The primary care PTSD screen (PC-PTSD): Development and operating characteristics. *Primary care psychiatry* 2003;9(1):9-14.
- [165] Qin L., Jiang F., Hu X.Q. Effect of treating fibromyalgia syndrome with the combination of Tramadol and Amitriptyline. *Chinese journal of rural medicine and pharmacy [zhong Guo Xiang Cun Yi Yao za Zhi]* 2009;16(3).
- [166] Quang-Cantagrel ND, Wallace MS, Magnuson SK Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain control: a chart review. *Anesthesia and analgesia* 2000;90(4):933-7.
- [167] Raheem OA, Patel SH, Sisul D, Furnish TJ, Hsieh T-C The Role of testosterone supplemental therapy in opioid-induced hypogonadism. *American journal of men's health* 2016; 1557988316672396.
- [168] Rain C., Seguel W., Vergara L. Does exercise improve symptoms in fibromyalgia?. *Medwave* 2015;15 Suppl 3 e6335.
- [169] Randolph A.G., Cook D.J., Guyatt G. Prognosis. *Users' Guides to the Medical Literature: a Manual for Evidence-Based Clinical Practice*, 3rd ed 2015; 421-9.
- [170] Rashid S., Dick BD Factors associated with chronic noncancer pain in the Canadian population. *Pain research & management* 2009;14(6):454-60.
- [171] Rauck R., Rapoport R., Thippawong J. Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS (R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29.
- [172] Rauck RL, Hale ME, Bass A., Bramson C., Pixton G., Wilson JG, Setnik B., Meisner P., Sommerville KW, Malhotra BK, Wolfram G. A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015;156(9):1660-9.
- [173] Rauck RL, Nalamachu S., Wild JE, Walker GS, Robinson CY, Davis CS, Farr SJ Single-entity hydrocodone extended-release capsules in opioid-tolerant subjects with moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(6):975-85.



[174] Rauck RL, Potts J., Xiang Q., Tzanis E., Finn A. Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain. *Postgraduate medicine* 2016;128(1):1-11.

[175] Reid KJ, Harker J., Bala MM, Truyers C., Kellen E., Bekkering GE, Kleijnen J. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current medical research and opinion* 2011;27(2):449-62  
Journal The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 101.

[176] Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *Journal of general internal medicine* 2002;17(3):173-9.

[177] Reimer M., Hulleman P., Hukauf M., Keller T., Binder A., Gierthmuhlen J., Baron R. Prediction of response to tapentadol in chronic low back pain. *European journal of pain* 2016;11 11.

[178] Reitsma ML, Tranmer JE, Buchanan DM, Vandenberg EG The prevalence of chronic pain and pain-related interference in the Canadian population from 1994 to 2008. *Chronic diseases and injuries in Canada* 2011;31(4):157-64.

[179] Rhodin A., Gronbladh L., Nilsson LH, Gordh T. Methadone treatment of chronic non-malignant pain and opioid dependence--a long-term follow-up. *European journal of pain* 2006;10(3):271-8.

[180] Rolfs RT, Johnson E., Williams NJ, Sundwall DN Utah clinical guidelines on prescribing opioids for treatment of pain. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 2010;24(3):219-35.

[181] Rubinstein AL, Carpenter DM, Minkoff JR Hypogonadism in men with chronic pain linked to the use of long-acting rather than shortacting opioids. *The Clinical journal of pain* 2013;29(10):840-5.

[182] Rucker G., Schwarzer G., Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC medical research methodology* 2008;8 79.

[183] Ruiz MA, Zamorano E., Garcia-Campayo J., Pardo A., Freire O., Rejas J. Validity of the GAD-7 scale as an outcome measure of disability in patients with generalized anxiety disorders in primary care. *Journal of affective disorders* 2011;128(3):277-86.

[184] Ruoff GE, Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 2003;25(4):1123-41.

[185] Sakai Y., Ito K., Hida T., Ito S., Harada A. Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2015;24(6):1309-17.

[186] Salzman RT, Brobyn RD Long-term comparison of suprofen and propoxyphene in patients with osteoarthritis. *Pharmacology* 1983;27 Suppl 1 55-64.

- [187] Schneider JP, Kirsh KL Defining clinical issues around tolerance, hyperalgesia, and addiction: a quantitative and qualitative outcome study of long-term opioid dosing in a chronic pain practice. *Journal of opioid management* 2010;6(6):385-95.
- [188] Schopflocher D., Taenzer P., Jovey R. The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain research & management* 2011;16(6):445-50.
- [189] Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *Journal of occupational and environmental medicine* 1997;39(4):320-7.
- [190] Schwartz S., Etropolski M., Shapiro DY, Okamoto A., Lange R., Haeussler J., Rauschkolb C. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(1):151-62.
- [191] Seal KH, Shi Y., Cohen G., Cohen BE, Maguen S., Krebs EE, Neylan TC Association of mental health disorders with prescription opioids The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 102 and high-risk opioid use in US veterans of Iraq and Afghanistan. *JAMA* 2012;307(9):940-7.
- [192] Sekhon R., Aminjavahery N., Davis CNJ, Roswarski MJ, Robinette C. Compliance with opioid treatment guidelines for chronic noncancer pain (CNCP) in primary care at a Veterans Affairs Medical Center (VAMC). *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2013;14(10):1548-56.
- [193] Shah D., Anupindi VR, Vaidya V. Pharmacoeconomic analysis of pain medications used to treat adult patients with chronic back pain in the United States. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2016; 1-8.
- [194] Shei A., Hirst M., Kirson NY, Enloe CJ, Birnbaum HG, Dunlop WC Estimating the health care burden of prescription opioid abuse in five European countries. *Clinicoeconomics and outcomes research* 2015;7 477-88.
- [195] Smith HS, Elliott JA Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). *Pain physician* 2012;15(3 Suppl):Es145-56.
- [196] Spenkelink CD, Hutten MM, Hermens HJ, Greitemann BO Assessment of activities of daily living with an ambulatory monitoring system: a comparative study in patients with chronic low back pain and nonsymptomatic controls. *Clinical rehabilitation* 2002;16(1):16-26 *Journal*.
- [197] Steiner DJ, Sitar S., Wen W., Sawyerr G., Munera C., Ripa SR, Landau C. Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42(6):903-17.
- [198] Sullivan MD, Edlund MJ, Fan MY, Devries A., Brennan Braden J., Martin BC Trends in use of opioids for non-cancer pain conditions 2000-2005 in commercial and Medicaid insurance plans: the TROUP study. *Pain* 2008;138(2):440-9.
- [199] Sun X., Briel M., Walter SD, Guyatt GH Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ (Clinical research ed.)* 2010;340 c117 *Journal*

- [200] Tetsunaga T., Tetsunaga T., Tanaka M., Ozaki T. Efficacy of tramadol-acetaminophen tablets in low back pain patients with depression. *Journal of orthopaedic science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2015;20(2):281-6.
- [201] Thorlund K., Walter SD, Johnston BC, Furukawa TA, Guyatt GH Pooling health-related quality of life outcomes in meta-analysis-a tutorial and review of methods for enhancing interpretability. *Research synthesis methods* 2011;2(3):188-203.
- [202] Thorne C., Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R., Kraag GR, Akhras R., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain research & management* 2008;13(2):93-102.
- [203] Trenkwalder C., Chaudhuri KR, Martinez-Martin P., Rascol O., Ehret R., Valis M., Satori M., Krygowska-Wajs A., Marti MJ, Reimer K., Oksche A., Lomax M., DeCesare J., Hopp M. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2015;14(12):1161-70.
- [204] Tunks ER, Crook J., Weir R. Epidemiology of chronic pain with psychological comorbidity: prevalence, risk, course, and prognosis. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 2008;53(4):224-34.
- [205] Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, Bellamy N., Brandenburg N., Carr DB, Cleeland C., Dionne R., Farrar JT, Galer BS, Hewitt DJ, Jadad AR, Katz NP, Kramer LD, Manning DC, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P., Quessy S., Rappaport BA, Robinson JP, Royal MA, Simon L., Stauffer JW, Stein W., Tollett J., Witter J. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2003;106(3):337-45 The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 103.
- [206] Turk DC, Dworkin RH, Revicki D., Harding G., Burke LB, Cella D., Cleeland CS, Cowan P., Farrar JT, Hertz S., Max MB, Rappaport BA Identifying important outcome domains for chronic pain clinical trials: an IMMPACT survey of people with pain. *Pain* 2008;137(2):276-85.
- [207] Turner JA, Saunders K., Shortreed SM, LeResche L., Riddell K., Rapp SE, Von Korff M. Chronic opioid therapy urine drug testing in primary care: prevalence and predictors of aberrant results. *Journal of general internal medicine* 2014;29(12):1663-71.
- [208] States Department of Defense- Veterans Affairs U VA/DoD clinical practice guideline for management of opioid therapy for chronic pain. Washington, DC: Veterans Administration [Internet] 2010;[cited Mar 9, 2017] (Available from: [http://www.va.gov/painmanagement/docs/cpg\\_opioidtherapy\\_fulltext.pdf](http://www.va.gov/painmanagement/docs/cpg_opioidtherapy_fulltext.pdf)).
- [209] van den Heuvel SG, Ijmker S., Blatter BM, de Korte EM Loss of productivity due to neck/shoulder symptoms and hand/arm symptoms: results from the PROMO-study. *Journal of occupational rehabilitation* 2007;17(3):370-82.
- [210] Van Ryswyk E., Antic NA Opioids and Sleep-Disordered Breathing. *Chest* 2016;150(4):934-944.
- [211] Van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *American journal of public health* 2009;99(2):221-7.

[212] Vandvik PO, Brandt L., Alonso-Coello P., Treweek S., Akl EA, Kristiansen A., Fog-Heen A., Agoritsas T., Montori VM, Guyatt G. Creating clinical practice guidelines we can trust, use, and share: a new era is imminent. *Chest* 2013;144(2):381-9.

[213] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C., Lange B., Karcher K., Pennett D., Etropolski MS A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37(8):2302-9.

[214] Vlok GJ, van Vuren JP Comparison of a standard ibuprofen treatment regimen with a new ibuprofen/paracetamol/codeine combination in chronic osteo-arthritis. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1987;Suppl 1, 4-6.

[215] Vojtassak J., Vojtassak J., Jacobs A., Rynn L., Waechter S., Richarz U. A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment* 2011;2011-239501.

[216] Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W., Hopp M., Szombati I., Hermanns K., Ruckes C., Weber S., Grothe B., Fleischer W., Reimer K. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(12):1144-54.

[217] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97.

[218] Waehrens EE, Amris K., Fisher AG Performance-based assessment of activities of daily living (ADL) ability among women with chronic widespread pain. *Pain* 2010;150(3):535-41.

[219] State Agency Medical Directors Group (AMDG) W Interagency guideline on opioid dosing for chronic noncancer pain . (AMDG) 2010; [cited Mar 9, 2017](Available from: <http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/OpioidGdline.pdf>).

[220] Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N., Burns LH, Friedmann N. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(12):937-46. The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 104.

[221] Wen W., Sitar S., Lynch SY, He E., Ripa SR A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of single-entity, once-daily hydrocodone tablets in patients with uncontrolled moderate to severe chronic low back pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015;16(11):1593-606. [222] White AG, Birnbaum HG, Schiller M., Waldman T., Cleveland JM, Roland CL Economic impact of opioid abuse, dependence, and misuse. *American journal of pharmacy benefits* 2011;3(3):e59-e70.

[223] Woo A., Howlett K. Fentanyl now leading cause of opioid deaths in Ontario. *Globe and Mail (Toronto)* [Internet] 2016;Feb 21 [cited Mar 4, 2017](available from:

<http://www.theglobeandmail.com/news/national/fentanyl-now-leading-cause-of-opioid-deaths-in-ontario/article28832627/>).

[224] Wu CL, Agarwal S., Tella PK, Klick B., Clark MR, Haythornthwaite JA, Max MB, Raja SN Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008;109(2):289-96.

[225] Zedler B., Xie L., Wang L., Joyce A., Vick C., Kariburyo F., Rajan P., Baser O., Murrelle L. Risk factors for serious prescription opioid-related toxicity or overdose among Veterans Health Administration patients. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(11):1911-29.

[226] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11(5):462-71.

[227] Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59(7):1015-21.

[228] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. Clinical trial: simadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49.

[229] Dapoigny M., Abitbol JL, Freitag B. Efficacy of peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter dose-response study. *Digestive diseases and sciences* 1995;40(10):2244-9.

[230] Riva JJ, Malik KM, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association* 2012;56(3):167-71. The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain - National pain center 105.

[231] Klugar, M., Pokorná, A., Klugarová, J., Ličeník, R., Mužík, J., Dolanová, D., . . . Dušek, L. (2018). Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP Retrieved from <https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-vytvoreni-posuzovani-kdp.pdf>

[232] Ličeník, R., Kurfürst, P., & Ivanová, K. (2013). AGREE II: Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.

## Přílohy

---

**Příloha A:** AGREE II Standardizovaný nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Líčeník et al., 2013).

**Příloha B:** Příklad matice doporučení ze dvou zdrojových KDP (Kliková et al., 2017)

**Příloha C:** Nástroj k hodnocení vědecké validity klinických doporučených postupů (shoda mezi důkazy, interpretací a doporučeními) (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

**Příloha D:** Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

**Příloha E:** Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů (Vyplní každý člen panelu KDP)

## Příloha A

### HODNOCENÍ AGREE II – *The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain* (Main editor Jason Busse)

#### Hodnotitelé:

1. doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D. – garant KDP
2. doc. PhDr. Andrea Pokorná, Ph.D. – hlavní metodik KDP
3. MUDr. Marek Hakl, Ph.D. – tvůrce KDP
4. MUDr. Jan Lejčko – tvůrce KDP

3 hodnotitelé přidělili v **1. doméně** (Rámec a účel) následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>84</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **2. doméně** (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>84</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **3. doméně** (Přísnost tvorby) následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	<b>56</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	<b>56</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	<b>56</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	<b>56</b>
<b>Celkem</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>224</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 224

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 32

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **4. doméně** (Srozumitelnost) následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>84</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **5. doméně** (Použitelnost) následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	7	<b>28</b>



<b>Hodnotitel 2</b>	7	6	7	7	<b>27</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	7	<b>28</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	7	<b>28</b>
<b>Celkem</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>111</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 112

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 16

Celkové skóre pro doménu je: **99,11 %**

3 hodnotitelé přidělili v **6. doméně** (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	<b>Celkem</b>
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Celkem</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>56</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 56

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 8

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

**Hodnocení celkové kvality doporučeného postupu.**

---

4							7		
nejnižší	možná	2	3	4	5	6	nejvyšší	možná	
kvalita							kvalita		

Tento doporučený postup bych doporučil k používání v praxi.

Ano	
Ano, ale s úpravami	
Ne	

## Příloha B:

## Hodnocení Doporučeného postupu „The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain (Main editor Jason Busse)“ Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Ličeník et al., 2013)

Guideline (klinická) otázka	Doporučený postup The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain (Main editor Jason Busse)		
	Ano	Ne	Nevím
<b>Celkově vzato, doporučení je přijatelné</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	V kontextu České republiky je německé KDP přijatelné a v souladu s českým prostředím.		
<b>Celkově vzato, doporučení je použitelné</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Adoptované KDP je použitelné v kontextu České republiky.		

(Proces se podle potřeby opakuje pro další guideline/klinické otázky)

## Příloha C.

### Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno:** Jiří

**Příjmení:** Kozák

**Tituly a akademické hodnosti:** doc. MUDr. Ph.D.

**Pracoviště:**

**Role v pracovní skupině:** garant KDP

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

Ne

V Praze

Dne.....14. 2. 2019..... Podpis.....

---

## Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno:** Jan

**Příjmení:** Lejčko

**Tituly a akademické hodnosti:** MUDr.

**Pracoviště:**

**Role v pracovní skupině:** tvůrce KDP

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

Ne

V Praze

Dne.....13. 2. 2019..... Podpis.....

---

## Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno:** Jitka

**Příjmení:** Fricová

**Tituly a akademické hodnosti:** doc. MUDr. Ph.D.

**Pracoviště:**

**Role v pracovní skupině:** tvůrce KDP

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

Ne

V Praze

Dne.....14.2. 2019..... Podpis.....

---

## Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Marek**

**Příjmení: Haki**

**Tituly a akademické hodnosti: MUDr. Ph.D.**

**Pracoviště:**

**Role v pracovní skupině: tvůrce KDP**

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

**Ne**

**V Brně**

**Dne.....18. 2. 2019..... Podpis.....**

---

## Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Ondřej**

**Příjmení: Sláma**

**Tituly a akademické hodnosti: MUDr. Ph.D.**

**Pracoviště:**

**Role v pracovní skupině: tvůrce KDP**

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

**Ne**

**V Brně**

**Dne.....18. 2. 2019..... Podpis.....**

---



## Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Andrea**

**Příjmení: Pokorná**

**Tituly a akademické hodnosti: prof. PhDr. Ph.D.**

**Pracoviště: LF MU Brno, ÚZIS ČR, AZV ČR**

**Role v pracovní skupině: hlavní metodik KDP**

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

**Ne**

**V Brně**

**Dne.....18. 1. 2019.....      Podpis.....**

---