

Opioidy v léčbě chronické nenádorové bolesti

Klinický souhrn

Adoptovaný 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. (garant); MUDr. Jan Lejčko; doc. MUDr. Jitka Fricová,
(pracovní tým) Ph.D.; MUDr. Marek Hakl, Ph.D.; MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.
(metodický tým) prof. PhDr. Andrea Pokorná, Ph.D.
Verze: 3.0
Datum: 07. 01. 2020

Úvod

UPOZORNĚNÍ:

TENTO MATERIÁL JE KLINICKÝM SOUHRNEM KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU, KTERÝ MÁ SLOUŽIT ZDRAVOTNÍKŮM JAKO PODKLAD PRO RYCHLÉ KLINICKÉ ROZHODOVÁNÍ. VŠECHNA DOPORUČENÍ JSOU VYTVOŘENA NA ZÁKLADĚ NEJLEPŠÍCH DOSTUPNÝCH VĚDECKÝCH DŮKAZŮ V DANÉM ČASE PODLE [NÁRODNÍ METODIKY TVORBY KDP](#). Kompletní klinický doporučený postup pro opioidy v léčbě chronické nenádorové bolesti je dostupný na:

<https://kdp.uzis.cz/res/guideline/18-opioidy-v-lecbe-chronicke-nenadorove-bolesti-final.pdf>

Základní informace – základní pojmy

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. Prevalence CHNNB narůstá s věkem a je významně vyšší u žen a také u pacientů s nižším vzděláním. 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.

CHNNB významně ovlivňuje denní aktivity a má značný negativní vliv na celkovou kvalitu života a na funkční zdatnost. Disabilita způsobená CHNNB je spojená s vysokým objemem pracovní neschopnosti a snížené pracovní schopnosti. Díky poklesu pracovní produktivity a zvýšeným nákladům na zdravotní péči je CHNNB z hlediska zdravotního systému spojena s vysokými náklady. 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. 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. 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.

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. 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.

Přístup k předepisování opioidů pro CHNNB je mezi kanadskými lékaři velmi variabilní. 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. 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 ≥ 200 mg ekvivalentu perorálního morfinu denně, je tento poměr 1:32.

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. 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 dostat standardům pro tvorbu důvěryhodných doporučených postupů 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 (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. Prezentována budou data z analýzy za období 2015–2018, kdy bylo celkem vybranými opioidními léčivými (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.

Kompletní informace včetně odkazů na zdrojovou literaturu jsou součástí plné verze Klinického doporučeného postupu pro opioidy v léčbě chronické nenádorové bolesti na odkazu zde: <https://kdp.uzis.cz/res/guideline/18-opioidy-v-lecbe-chronicke-nenadorove-bolesti-final.pdf>

Metodologie tvorby zdrojového KDP

Detailnější vysvětlení metodologického postupu je uvedeno v [plné verzi KDP](#). Při hodnocení úrovně a jistoty vědeckých důkazů a tvorbě doporučení byl použit systém GRADE. Úroveň vědeckých důkazů lze vyjádřit slovně či pomocí symbolů (viz Tabulka 1). Síla doporučení v tomto dokumentu je v souladu se standardy pro tvorbu důvěryhodných doporučení a v souladu se systémem GRADE jsou kategorizována jako silná a slabá doporučení (viz Tabulka 2).

Tabulka 1. Klasifikace úrovně důkazů dle GRADE

| Kvalita důkazů | Vysvětlení | Symbol |
|------------------------------|--|--------|
| Vysoká kvalita/high | Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti. | ⊕⊕⊕⊕ |
| Střední kvalita/moderate | Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad. | ⊕⊕⊕⊖ |
| Nízká kvalita/low | Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad. | ⊕⊕⊖⊖ |
| Velmi nízká kvalita/very low | Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý . | ⊕⊖⊖⊖ |

Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE.

| Síla doporučení | Symbol | Způsob vyjádření |
|--------------------------------|--------|---------------------------|
| Silné doporučení PRO | ↑↑ | doporučeno udělat |
| Slabé/podmíněné doporučení PRO | ↑? | navrženo udělat |
| Slabé/podmíněné PROTI | ↓? | navrženo nedělat |
| Silné doporučení PROTI | ↓↓ | doporučeno nedělat |

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.

Na základě systému GRADE jsou doporučení charakterizována jako „silná“ nebo jako „slabá“. Ve finálním dokumentu je sloveso „doporučujeme“ použito u „silných“ doporučení a sloveso „navrhujeme“ v případě „slabých“ doporučení.

Guideline (klinické) oblasti dle jednotlivých kapitol

1. Kdy zvažovat zahájení léčby opioidy u pacientů s CHNNB
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
3. Pro pacienty s CHNNB, kteří současně trpí onemocněním z užívání návykových látek
4. Pro pacienty s CHNNB s aktivním psychiatrickým onemocněním, kteří mají trvalou závažnou bolest i přes optimalizaci neopioidní léčby
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
6. Pro pacienty s CHNNB, kteří zahajují dlouhodobou léčbu opioidy
7. Rotace a snižování dávky u pacientů s CHNNB

Doporučení

Klinická otázka č. 1

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

P: Pacienti s CHNNB, u nichž je zvažováno zahájení první linie léčby bolesti.

I: Klinické testování účinnosti opioidů.

C: Optimalizace léčby s použitím neopioidní farmakoterapie a nefarmakologické léčby (např. NSAID, antikonvulziv, tricyklických antidepresiv, nabilonu, mexiletinu).

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

| Doporučení/Prohlášení | GRADE | |
|---|--------|------|
| | Úroveň | Síla |
| Doporučujeme optimalizovat farmakoterapii neopioidními analgetiky a nefarmakologickými metodami raději než léčbu opioidy. | ⊕⊕⊖⊖ | ↑↑ |

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 aneúmynslého, 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.

Praktické informace

Níže naleznete několik specifických léčebných postupů, které jsou dostupné pro léčbu CHNNB včetně úrovně vědeckých důkazů pro každý uvedený postup dle GRADE.

| Neopioidní léčba pro CHNNB | | |
|---|--------------------|--|
| Chronická nenádorová bolest | Úroveň důkazu | Terapie s určitým důkazem efektivity |
| Chronická bolest zad | ⊕⊕⊕⊖ až ⊕⊕⊕⊕ | NSAID, duloxetin a benzodiazepiny jsou účinnější než placebo či předstíraná léčba (sham), žádná léčba, obvyklá péče, nebo objednání k vyšetření. |
| Revmatoidní artritida, osteoartritida, fibromyalgie, bolest zad, intermitentní klaudikace, dysmenorrhoea, funkční poruchy krční páteře, míšní poranění, post-poliomyelitický syndrom, patellofemorální bolest | ⊕⊕⊕⊖ | Fyzická aktivita snížila závažnost bolesti a zlepšila fyzickou výkonnost. Postižení bylo spojeno se svalovou bolestí. |
| Fibromyalgie | ⊕⊕⊕⊖ | Pravidelné fyzické cvičení pravděpodobně snižuje bolest u pacientů s fibromyalgií. |
| Chronická bolest zad | ⊕⊕⊕⊖ až ⊕⊕⊕⊖ | 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. |
| Bolesti zad, osteoartróza kolen, bolest krční páteře, fibromyalgie, silné bolesti hlavy nebo migrény | ⊕⊕⊕⊖ až ⊕⊕⊕⊖ | Akupunktura, jóga, masáže, manipulace páteře, osteopatické manipulace, Taichi, relaxační techniky mohou pomoci některým pacientům zvládat bolest. |

Klinická otázka č. 2

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

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

I: Klinické testování účinnosti opioidů.

C: Optimalizace léčby bez použití opioidů

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

| Doporučení/Prohlášení | GRADE | |
|---|--------|------|
| | Úroveň | Síla |
| 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 | ⊕⊕⊕⊖ | ↑? |

| | | |
|--|--|--|
| <p><i>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)¹. Psychiatrická onemocnění identifikovaná jako rizikový faktor pro nepříznivý výsledek opioidní léčby zahrnovala obecně úzkost a deprese, včetně kategorií uvedených v MKN-9, dále “psychiatrické diagnózy”, “poruchy nálady” a „post-traumatickou stresovou poruchu“.</i></p> | | |
|--|--|--|

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.

Hlavní pravidla/základní principy pro zahájení léčby opioidy

- Navzdory dostupnosti různých screeningových pomůcek není možné predikovat, zda je pacient vhodný k léčbě opioidy.
- 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 hodnotit po 3 měsících, někteří pacienti mohou pokračovat v léčbě symptomů z vysazení opioidu.
- U některých pacientů se rozvine tolerance a abstinenční 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).

Praktické informace

Níže naleznete možnosti zahájení léčby opioidy a opioidy, které nejsou doporučeny pro zahájení léčby CHNNB.

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

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

| Opioidy, které nejsou doporučeny pro zahájení léčby CHNNB | |
|---|---|
| Opioid | Vysvětlení / komentář |
| Methadon | <i>Vyžaduje zvláštní výjimku</i> |
| Fentanyl (transdermální) | <i>Nevhodný pro opioid naivní pacienty</i> |
| Meperidin | <i>Omezená účinnost; toxické metabolity se kumulují ve vysokých dávkách, ne u renální insuficience (poznámka překladatele: V ČR se nepoužívá)</i> |
| Pentazocin | <i>Omezená účinnost, vysoký výskyt dysforie</i> |

Klinická otázka č. 3

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

P: Pacienti s CHNNB a aktuální drogovou závislostí, kteří mají neopioidní terapii optimalizovanou.

I: Testování klinické účinnosti opioidů.

C: Pokračování nastavené terapie bez opioidů.

O: Rozdíl v bolesti, tělesných funkcích či gastrointestinálních vedlejších účincích u pacientů s aktivním zneužíváním psychoaktivních látek oproti pacientům, kteří je neužívají.

| Doporučení/Prohlášení | GRADE | |
|--|--------|------|
| | Úroveň | Síla |
| Doporučujeme opioidy neužívat. <i>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.</i> | ⊕⊕⊕⊕ | ↓↓ |

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).

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

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.

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) nebo podobným validovaným dotazníkem pro užívání alkoholu a validovaným dotazníkem pro užívání/zneužívání látek jako např. Current Opioid Misuse Measure (COMM) = 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).

Klinická otázka č. 4

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

P: Pacienti s CHNNB a současně psychiatrickým onemocněním, kteří mají neopioidní terapii optimálně nastavenou, ale trpí neztížitelnou bolestí.

I: Testování klinické účinnosti opioidů.

C: Pokračování nastavené terapie bez opioidů.

O: Bolest, tělesné schopnosti (kvalita života), vedlejší gastrointestinální (GIT) účinky, závislost, fatální předávkování, nefatální předávkování.

| Doporučení/Prohlášení | GRADE | |
|--|--------|------|
| | Úroveň | Síla |
| Navrhujeme stabilizovat základní psychiatrické onemocnění dříve, než bude zvažován terapeutický pokus (test klinické účinnosti) opioidů. | ⊕⊕⊖⊖ | ↑? |

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).

Praktické informace

Psychiatrické komorbidity a emoční distres jsou běžné přidružené problémy u pacientů s chronickou nenádorovou bolestí. A navíc pacienti s psychiatrickými obtížemi udávají závažnější bolesti.

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, The 4-item Primary Care PTSD Screen (PC-PTSD) a The Patient Health Questionnaire (PHQ-9) pro deprese.

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 distres a traumatické zkušenosti by rovněž měly být řešeny s podobným výsledkem ohledně stížnosti na bolest.

Klinická otázka č. 5

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.

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

I: Klinické testování účinnosti opioidů

C: Pokračování nastavené terapie bez opioidů

O: Bolest, tělesné schopnosti (kvalita života), vedlejší gastrointestinální (GIT) účinky, závislost, fatální předávkování, nefatální předávkování.

| Doporučení/Prohlášení | GRADE | |
|---|--------|------|
| | Úroveň | Síla |
| Navrhujeme spíše pokračovat v neopioidní léčbě než testovat klinickou účinnost opioidů. <i>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.</i> | ⊕⊕⊖⊖ | ↑? |

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).

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) nebo podobným validovaným dotazníkem pro užívání alkoholu a validovaný dotazník pro užívání/zneužívání látek jako např. Current Opioid Misuse Measure (COMM) = míra běžného zneužití opiátů.

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

Klinická otázka č. 6

Doporučení 6: Pro pacienty s CHNNB, kteří zahajují dlouhodobou léčbu opioidy.

P: Pacienti s CHNNB, kteří zahajují opioidní terapii.

I: Omezit dávku opioidů na individuální maximální dávku.

C: Bez stanovené maximální dávky opioidů.

O: Bolest, tělesné schopnosti/fyzické funkce (kvalita života), vedlejší gastrointestinální (GIT) účinky, závislost, fatální předávkování, nefatální předávkování, nemedicínské použití zneužití.

| Doporučení/Prohlášení | GRADE | |
|---|--------|------|
| | Úroveň | Síla |
| Doporučujeme omezit předepsanou denní dávku na ekvivalent 90 mg perorálního morfinu spíše než stanovit limit vyšší nebo předepisovat bez dávkového limitu. <i>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.</i> | ⊕⊕⊕⊖ | ↑↑ |

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.

Doporučení 7: Pro pacienty s CHNNB, kteří zahajují dlouhodobou léčbu opioidy.

| Doporučení/Prohlášení | GRADE | |
|---|--------|------|
| | Úroveň | Síla |
| Pro pacienty s CHNNB, kteří zahajují léčbu opioidy, doporučujeme omezit předepsanou dávku na méně než ekvivalent 50 mg perorálního morfinu denně. <i>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</i> | ⊕⊕⊕⊖ | ↑? |

| | | |
|---|--|--|
| <i>lepší kontroly bolesti ochotni podstoupit vyšší riziko spojené s předepsáním vyšších dávek než 50 mg denně</i> | | |
|---|--|--|

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 č. 7

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

P: Pacient s CHNNB a přetrvávající bolestí a/nebo výskytem vedlejších účinků.

I: Rotace na jiný opioid.

C: Žádná změna v opioidní medikaci.

O: Bolest, tělesná zdatnost/fyzické funkce, gastrointestinální vedlejší účinky, úspěšnost rotace opioidů, závislost, nemedicínské užití/zneužití.

| Doporučení/Prohlášení | GRADE | |
|---|--------|------|
| | Úroveň | Síla |
| Navrhujeme provést rotaci opioidů spíše než pokračovat v podávání stejného opioidu. <i>Rotace opioidu může být u těchto pacientů prováděna souběžně se snahou o redukci celkové dávky opioidu.</i> | ⊕⊕⊕⊖ | ↑? |

Praktické 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 doporučená 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. Snížení celkové denní dávky současného opioidu o 10–30 % při současném uvedení nejnížší možné denní dávky nového opioidu
2. Snižování celkové denní dávky současného opioidu o 10–25 % týdně při současné 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

| 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.

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

P: Pacient s CHNNB na opioidech a přetrvávající nedostatečně kontrolovanou bolestí.

I: Redukce dávky opioidů.

C: Setrvávání na stejné dávce opioidu.

O: Bolest, úspěšná redukce dávky opioidů.

| Doporučení/Prohlášení | GRADE | |
|--|--------|------|
| | Úroveň | Síla |
| Navrhujeme snížení dávky opioidů na nejnížší ještě účinnou dávku, včetně zvážení možnosti úplného vysazení, spíše než pokračování v zavedené opioidní léčbě beze změny. <i>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.</i> | ⊕⊕⊕⊕ | ↑? |

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, abstinenci příznaky).

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
- Znamky 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 hyperalgezie) a u některých pacientů může být zcela anebo částečně definován potlačením symptomů z odnětí mezi jednotlivými dávkami.

U pacientů na vysokých dávkách opioidu (≥ 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 national.paincentre.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 bolest 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 nezvládnutelná 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.

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

P: Pacienti, kteří chtějí snižovat nadměrnou dávku opioidů.

I: Multidisciplinární program.

C: Postup bez multidisciplinárního programu.

O: Bolest, úspěšnost postupné redukce dávky opioidů, tělesná zdatnost/fyzické funkce.

| Doporučení/Prohlášení | GRADE | |
|--|--------|------|
| | Úroveň | Síla |
| Doporučujeme zavedení formálního multidisciplinárního léčebného programu. <i>Jsmo 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).</i> | ⊕⊕⊕⊖ | ↑↑ |

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.

Praktické 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.

Kompletní klinický doporučený postup pro opioidy v léčbě chronické nenádorové bolesti je dostupný na:

<https://kdp.uzis.cz/res/guideline/18-opioidy-v-lecbe-chronicke-nenadorove-bolesti-final.pdf>