

Rizika užívání opioidů u seniorů s perzistující bolestí

Marek Lapka

Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta UK, Praha

Opioidy jsou běžně předepisovaná analgetika, která působí vazbou na tzv. opioidní receptory. Přestože jsou rizika spojená s užíváním opioidů dlouhodobě známá, existuje celá řada situací, kdy se klinické stále střetávají s určitými problémy. Text má za cíl prezentovat vybraná rizika dlouhodobého užívání opioidních analgetik v léčbě perzistující bolesti u seniorů a jak jim předcházet. Zároveň článek diskutuje preskripční charakteristiky této populace s ohledem na jejich farmakologické vlastnosti a shrnuje specifikace vybraných opioidních analgetik, které je možné u seniorů zvážit.

Klíčová slova: opioidy, dlouhodobé užívání, rizika, senioři.

Risks of opioid use in the elderly with persistent pain

Opioids are commonly prescribed analgesics that work by binding to opioid receptors. Although the risks associated with the opioid use have long been known, there are several issues which clinicians still encounter with. This article aims to present selected risks of long-term use of opioid analgesics in the treatment of persistent pain in the elderly and how to prevent them. Besides, it discusses the prescribing characteristics of this population with respect to their pharmacological characteristics and summarizes the specifications of selected opioid analgesics that may be considered in the elderly.

Key words: opioids, long-term use, risks, elderly.

Úvod

Opioidy působí vazbou na opioidní receptory rozmístěné nejen v mozku a míše nebo periferním nervovém systému, ale také i v dalších orgánových systémech. Obecně se rychle vstřebávají ve střevě, mají vysokou míru *first-pass* efektu, kde jsou konjugovány na metabolity a liší se v distribuci podle afinity k transportním proteinům. Opioidy mohou působit jako agonisté, antagonisté a parciální agonisté/antagonisté na opioidních receptorech. Fentanyl, hydromorfon, metadon, morfin a oxycodon jsou opioidní agonisté a buprenorfin je parciální agonista/antagonista. Tapentadol má vícenásobný mechanismus, působí jako opioidní agonista a inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu.

Diskutovány budou i slabé opioidy, u nichž se může uplatnit tzv. stropový efekt a lze u nich efektivně využít kombinace s dalšími analgeticky působícími molekulami (1). Článek si dává za cíl prezentovat rizika užívání opioidních analgetik v léčbě perzistující bolesti u seniorů a jak jim předcházet. Zároveň článek diskutuje charakteristiky a shrnuje preskripční specifikace opioidních analgetik u seniorů.

Užívání opioidů u seniorů

Změny farmakokinetiky a farmakodynamiky

Funkce orgánů se během stárnutí postupně zhoršují. Je tak nutno zvážit změny metabolismu léčiv, ke kterým dochází.

Stárnutím se snižuje průtok a objem jaterní krve, což ovlivňuje metabolismus opioidů, stejně jako dochází ke snížení glomerulární filtrace a hodnoty clearance. V důsledku by jen tyto faktory mohly vést k většímu počtu nežádoucích účinků (NÚ). Odhad clearance kreatininu a jaterních funkcí je tedy vždy nutný k případné úpravě dávkování. Stejným způsobem mohou větší incidence NÚ zvyšovat podvýživa, podváha a sarkopenie, tedy stavy s nízkou koncentrací bílkovin (2). Dávky opioidních léků u seniorů by měly být co nejnižší a pomalu titrovány do dosažení účinku. U 60letého pacienta je doporučeno snížit počáteční dávku o 25 % (u 80letého o 50 %) oproti počáteční dávce, kterou by běžně dostával 40letý pacient,

při ponechání intervalu dávkování daného analgetika. Seniori mají obecně zvýšenou citlivost na opioidy (3).

V tomto ohledu je nutné zmínit vyšší citlivost seniorů k účinkům opioidů a vyšší variabilitu mezi jedinci na úrovni farmakodynamiky. Praktické dopady těchto odchylek na dávkování jednotlivých látek lze vyčíst v Tabulce 2.

Polyfarmacie a komorbidit

Přetrvávající bolest u starších pacientů se často vyskytuje v souvislosti s více komorbiditami a omezuje možnosti léčby. Zároveň pacienti mohou užívat celou řadu jiných léčiv, jejichž kombinace může zvyšovat riziko lékových interakcí. Tyto interakce mohou navíc zvyšovat konzumace volně prodejných léků (4).

Přístupy k léčbě bolesti u seniorů a role opioidů

Cílem léčby chronické bolesti je maximalizovat funkčnost a kvalitu života při minimalizaci rizik, které mohou být s léčbou spojeny. Vzhledem ke komplexní povaze chronické bolesti není úplné odstranění bolesti možné. Účinná léčba chronické bolesti musí zohledňovat nejen základní onemocnění, která k bolesti přispívají, ale také faktory, které ovlivňují inhibici bolesti (5).

Při léčbě přetrvávající nenádorové bolesti u seniorů nacházejí klinické oporu v národních doporučeních. Současná doporučení zvažují opioidy u seniorů se středně silnou až silnou přetrvávající bolestí, funkčním poškozením souvisejícím s bolestí nebo sníženou kvalitou života (6). Podle kanadských doporučení by se při předepisování opioidů u seniorů měla používat nižší než obvyklá počáteční dávka. Z hlediska bezpečnosti se rovněž doporučují delší dávkovací intervaly a pomalé úpravy dávkování (7). Nezbytné je i myslet na to, že léčba opioidy je pravděpodobně účinnější, pokud je součástí komplexního a multidisciplinárního přístupu (např. psychologická intervence, fyzická aktivita a doplňková terapie jako je například akupunktura, jóga, případně jiné) (8).

Pokyny amerických *Centers for Disease Control and Prevention* pro předepisování opioidů z roku 2022 upozorňují na specifické problémy spojené s užíváním opioidů u seniorů, včetně:

Tab. 1. Přehled preventivních opatření proti rizikům opioidů u seniorů

Riziko	Řešení
Zácpa	Preventivní podání laxativ při zahájení léčby
	Zvážení kombinace oxykodon/naloxon
Nauzea	Nízké dávky a pomalá titrace
	Použití antiemetik
Sedace	Omezit nebo vysadit ostatní léčiva (benzodiazepiny, antidepresiva <i>etc.</i>)
Zmatenost	Nízké dávky nebo vysadit užívání, pomalá titrace
Delirium	Omezit nebo vysadit ostatní léčiva (benzodiazepiny, antidepresiva <i>etc.</i>)
	Nízké dávky a pomalá titrace
Pády, fraktury	Zhodnotit stabilitu a rizika pádů před zahájením léčby
	Omezit nebo vysadit ostatní léčiva
	Preference dlouhodobě působících opioidů
Respirační deprese	Nízké dávky a pomalá titrace
Imunosuprese	Zhodnotit potenciál rizika
Závislost	Abúzus v anamnéze
	Zhodnotit potenciál rizika
	Monitoring pacienta

- Nutnosti poučení, aby se pacienti vyhýbali rizikovému chování (např. uchovávání nepoužitých opioidů).
- Připomenutí role pečovatelské u pacientů s kognitivní poruchou.
- Nutnosti sledování pacientů z hlediska rizika pádů v souvislosti s užíváním opioidů.
- Doporučení zavedení cvičebních režimů k zabránění zácpě (9).

Volba a dávkování opioidu

Volba a dávka konkrétního opioidu závisí na požadované cestě podání (perorální, sublingvální, transdermální...), době nástupu účinku, trvání účinku, interakcích, komorbiditách a citlivosti na nežádoucí účinky. Obecně lze říci, že mezi racionální volby u seniorů patří morfin, oxykodon, hydromorfon, fentanyl a buprenorfin. Pacienti, kteří mají potíže s polykáním, mohou využít tekuté formy (např. hydromorfon, morfin, oxykodon) nebo v ústech rozpustné formy (např. fentanyl). Transdermální náplast (systém s opioidy např. s fentanylem, buprenorfinem) může být také vhodnou alternativou pro pacienty, kteří mají potíže s polykáním, ačkoli absorpce z náplasti může být zhoršena u křehkých pacientů. U všech dlouhodobě působících opioidů je vhodné se při zahajování léčby vyhnout transdermální formě. Slabé opioidy bývají často dostupné v kombinaci s paracetamolem, což zvyšuje vzájemný účinek, a umožňuje snížení dávek jednotlivých složek. U kodeinu je jednotlivá dávka 60 mg a tramadol se nachází v rozme-

zí 50–100 mg ve formě s rychlým nástupem účinku. Výhoda tramadolu představuje jeho pestrost aplikačních forem (od injekční, čípkové až po tablety s prodlouženým účinností až 24 hodin).

Pacienti s častou nebo nepřetržitou bolestí mají prospěch z dlouhodobě působícího léku užívaného podle plánu. To prodlužuje dávkovací intervaly a umožňuje udržovat ustálené terapeutické hladiny léku, čehož lze dosáhnout podáním léků s dlouhým poločasem, přípravků s řízeným uvolňováním (např. morfin, oxykodon) nebo použitím náplasti (např. fentanyl, buprenorfin). U pacientů užívajících opioidy s dlouhodobým účinkem se mohou objevit epizody průlomové bolesti, pro které by měly být k dispozici léky s kratším účinkem a okamžitým uvolňováním (např. morfin, oxykodon). Mezi bezpečnější molekuly u seniorů řadíme morfin, oxykodon, buprenorfin, hydromorfon, a fentanyl a mezi problematičtější patří oxymorfon, metadon, kodein, tramadol, smíšený agonisté/antagonisté (např. pentazocin, butorfanol a nalbufin) a meperidin (11). Přehled charakteristik vybraných opioidů je součástí tabulky 2.

Seniori s chronickým onemocněním ledvin

U seniorů se sníženou funkcí ledvin se mohou hromadit opioidy i jejich metabolity. Mezi opioidy s aktivními metabolity, které jsou ledvinami vylučovány, patří kodein, hydromorfon, meperidin, morfin, oxykodon a tramadol. Morfin, kodein a meperidin, by

Tab. 2. Dávkování a charakteristiky vybraných opioidních analgetik pro léčbu přetrvávající bolesti u seniorů

Opioidní analgetika: Kvůli nežádoucím účinkům by zpočátku měly být používány nízké dávky opioidů a postupně titrovány, aby se snížilo riziko kumulace a předávkování. Počáteční dávka by měla být snížena o 25 % u 60letého pacienta a o 50 % u 80letého pacienta z počáteční dávky, kterou by dostal 40letý pacient, nicméně podávána ve stejných intervalech.		
Tramadol		
Okamžité uvolňování	Začít s 25 mg p.o. denně. Po 3–7 dnech lze zvýšit denní dávku o 25 až 50 mg; podává se ve 3 nebo 4 rozdělených dávkách. Věk ≤ 75 let: Maximální dávka 400 mg denně. Věk > 75 let: Maximální dávka 300 mg denně. Porucha funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min): maximální dávka 200 mg denně bez ohledu na věk.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Částečný mu-opioidní agonista se zpětným vychytáváním noradrenalinu/serotoninu. Spojen s analgetickým účinkem v závislosti na dávce, může být méně pravděpodobné, že způsobí fyzickou závislost. ■ Přibližně desetina účinku morfinu; velké interindividuální rozdíly v odpovědi. ■ Metabolizace CYP2D6 (polymorfni) na aktivní metabolity. ■ Může způsobovat nevolnost a závratě; pomalá titrace ke zlepšení snášenlivosti u starších dospělých. ■ Zácpa a sedace méně časté než u silných opioidů. ■ Vylučují se ledvinami, dávka podle poruchy funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min). ■ Může interagovat se serotoninergními léky (antidepressiva...). ■ Vyhnout se u seniorů s rizikem záchvatů.
Prodložené uvolňování	Po 5 a více dnech lze denní dávku zvýšit o 100 mg (maximálně 300 mg denně). Vyhnete se použití při poruše funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min).	
Oxykodon		
Okamžité uvolňování	Začít s dávkou 2,5–5 mg perorálně každé 4 hodiny podle potřeby. Po 3 až 7 dnech zjistit potřebu 24hodinové dávky a přejít na dávku s prodloženým uvolňováním.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Metabolizace CYP2D6 (polymorfni) a CYP3A4 na aktivní metabolity. ■ Hladiny v krvi se zvyšují přibližně o 50 % u seniorů s renální insuficiencí (CrCl < 60 ml/min); snížit dávku a postupná titrace. ■ Někteří pacienti s tolerancí mohou pro účinnou analgezii vyžadovat dávkování forem s prodloženým uvolňováním každých 8 hodin. U většiny seniorů je vhodný interval 12 až 24 hodin.
Prodložené uvolňování	Rozdělit požadovanou denní dávku oxykodonu s okamžitým uvolňováním na 2 dávky.	
Morfin		
Okamžité uvolňování	Začít s dávkou 2,5–10 mg p.o. každé 4 hodiny podle potřeby. Po 3 až 7 dnech je možné přejít na dávku s prodloženým uvolňováním.	<ul style="list-style-type: none"> ■ U pacientů s poruchou funkce ledvin je snížena clearance metabolitů. ■ Hydromorfon nebo fentanyl mohou být lepší volbou pro starší dospělé s poruchou funkce ledvin (CrCl < 60 ml/min). ■ U forem s prodloženým uvolňováním mohou někteří pacienti pro účinnou analgezii vyžadovat dávkování každých 8 hodin. U většiny seniorů je vhodný 12 až 24hodinový dávkovací interval.
Prodložené uvolňování	Rozdělit 24hodinovou dávku morfinu s okamžitým uvolňováním na 1, 2 nebo 3 dávky (v závislosti na typu přípravku).	
Hydromorfon		
Okamžité uvolňování	Začít s 1 až 2 mg p.o. každé 4 hodiny podle potřeby. Po 3 až 7 dnech zjistit potřebu 24hodinové dávky a přejít na dávku s prodloženým uvolňováním.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Metabolismus na neaktivní metabolity je výhodou oproti morfinu u seniorů s renální nebo jaterní insuficiencí. ■ Kumulace neurotoxického metabolitu se může stát problémem u seniorů s těžkou renální insuficiencí nebo ESRD.
Prodložené uvolňování	Rozdělit 24hodinovou dávku hydromorfonu s okamžitým uvolňováním na 1 nebo 2 dávky (v závislosti na typu přípravku).	
Transdermální fentanyl	Určit 24hodinovou dávku pomocí perorálního opioidu s okamžitým uvolňováním; po 3 až 7 dnech převést dávku na transdermální fentanyl. Nebo začít s náplastí 12 mcg/hod každých 72 hodin; pokud je po 1 týdnu neúčinná, zvýšit dávku na náplast 25 mcg/hod.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Metabolizace pomocí CYP3A4 na neaktivní metabolity. Užitečný u seniorů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater. ■ Plný účinek po aplikaci první náplasti je opožděn až o 18 až 24 hodin. ■ U seniorů může být dosaženo ustálených hladin až po 6 až 9 dnech používání. ■ Vyhnout se u pacientů bez předchozí zkušenosti s touto léčbou. ■ Někteří pacienti s tolerancí mohou pro účinnou analgezii vyžadovat 48hodinový dávkovací interval. U většiny seniorů je vhodný 72hodinový dávkovací interval.
Transdermální buprenorfin	Náplast 5 mcg/hodinu každých 7 dní.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Působení mu agonistů a slabých kappa antagonistů je spojeno s analgetickým účinkem v závislosti na dávce. Méně pravděpodobné, že způsobí fyzickou závislost. ■ Metabolizace pomocí CYP3A4 a glukuronidace na aktivní metabolity. ■ Plný účinek po aplikaci první náplasti je opožděn až o 72 hodin. ■ Omezené informace o použití při poruše funkce ledvin. ■ Vyhnout se u pacientů bez předchozí zkušenosti s touto léčbou. ■ Úloha v léčbě seniorů s bolestivými stavy není přesně stanovena.
Metadon	Začít s 1 mg p.o., buklálně nebo subkutánně každých 12 až 24 hodin. Po 7 nebo více dnech zvýšit denní dávku o 1 až 2 mg. Další zvyšování denní dávky o 1 až 2 mg by se nemělo provádět častěji než jednou za 7 dní.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vzhledem k variabilnímu poločas a interindividuální farmakodynamice je u metadonu nejvyšší riziko kumulace a předávkování během počáteční titrace, úpravy dávky nebo přechodu z jiné látky. ■ Nutnost sledovat EKG. Užívání metadonu je spojeno s prodložením QT intervalu. ■ Metadon není analgetikum první volby.

CrCl – clearance kreatininu

se u pacientů s onemocněním ledvin neměly používat. Oxykodon je přijatelnou krátkodobě působící volbou, pokud je velmi pečlivě monitorován. Perorální metadon je užiteč-

ný jako déle působící opioid, ale měl by být předepisován ve spolupráci se specialistou. Volbou jsou transdermální buprenorfin a fentanyl (10–12).

Bezpečnost užívání opioidů u seniorů

Senioři jsou vystaveni mnohem vyššímu riziku vzniku závažných rizik dlouhodobého

užívání opioidů. Ačkoli obecně neexistují absolutní kontraindikace pro užívání opioidů k léčbě chronické nenádorové bolesti u seniorů, je třeba opatrnosti k minimalizaci rizik, a to zejména u osob s komorbiditami a polypragmazií. Opioidy vykazují NÚ, kterým lze předcházet a které lze s určitou opatrností zvládnout. U seniorů se NÚ mohou lišit od mladších pacientů, zejména z hlediska klinického významu. Při zahájení léčby je pozorována vyšší míra NÚ, ale údaje naznačují, že jim lze při pečlivém sledování předcházet, a to i u seniorů (6–14). Přehled preventivních opatření proti typickým rizikům opioidů u seniorů je prezentován v Tabulce 1.

Častým NÚ spojeným s užíváním opioidů u seniorů je sedace. Obvykle se objevuje na začátku léčby a po několika dnech mizí. Kombinace opioidů a léků tlumících CNS mohou mít na sedaci aditivní vliv. U seniorů se během léčby může objevit zmatenost, případně halucinace. Ukazuje se, že méně často byly hlášeny u oxycodonu proti morfinu. Aktuální data ukazují, že vliv opioidů na kognici nejsou jednoznačné, nicméně toto riziko zejména při dlouhodobé terapii opioidy nelze vyloučit. U seniorů jsou opioidy dále spojeny se zvýšeným rizikem deliria. Nízké dávky a pomalá titrace mohou tomuto riziku zabránit. Užívání opioidů je u geriatrických pacientů spojeno s výrazně zvýšeným rizikem pádů a zlomenin kyčle. Toto riziko je závislé na dávce a je vyšší u krátce působících opioidů, zejména během prvních dvou týdnů léčby. Zlomeniny jsou v tomto kontextu spojené s vyšším rizikem pádů, což bývá nejčastěji způsobeno poruchou rovnováhy a závratěmi. U užívání opioidů u seniorů existuje riziko vzniku závislosti, i když v menší míře než u pacientů středního věku. Lékaři by se měli všech pacientů ptát na případné zneužívání návykových látek. Mezi další NÚ je nutno zmínit ospalost, možná závratě a bolesti hlavy. Rovněž sem řadíme i poruchy motorické koordinace, které se mohou objevovat po vyšších dávkách.

Nejčastější NÚ, který pociťuje přibližně 40% pacientů užívajících opioidy pro chronickou nenádorovou bolest, je zácpa. Na rozdíl od jiných účinků se tolerance na zácpu vyvolanou opioidy nevyvíjí. K prevenci nebo omezení střevní dysfunkce by měla být nasazena laxativa. Alternativně je u seniorů vhodná

formulace oxycodonu/naloxonu s prodlouženým uvolňováním. Nevolnost patří mezi časté NÚ, který se vyskytuje na začátku léčby a lze jí předcházet pomalejší titrací a v případě potřeby podáváním antiemetik.

U pacientů se může vyvinout tzv. opioidy indukovaná hyperalgezie, což je nociceptivní senzibilizace způsobená expozicí opioidům, kdy pacienti léčení opioidy jsou citlivější na bolestivé podněty. Jedním z řešení je přerušení léčby nebo zvážení např. buprenorfinu, který bývá spojen s nižším rizikem hyperalgezie vyvolané opioidy oproti jiným opioidům (15).

Respirační deprese je vzácná při dlouhodobé léčbě a vyskytuje se nejčastěji při změnách dávkování, chybách nebo nesprávném užívání. Respirační deprese se nevyskytuje při zahájení léčby v nízkých dávkách a při pomalé titraci.

Imunosuprese představuje účinek zprostředkovaný přítomností μ -opioidních receptorů v imunitních buňkách v CNS a zdá se, že morfin a fentanyl mají vyšší imunosupresivní účinky.

Neúmyslné předávkování může být u starších pacientů časté, a souvisí s nedostatečnou podporou pečovatele a správnou preskripční lékařské při titraci dávky. K dalším příčinám předávkování patří současně užívání alkoholu, nedostatečně léčená bolest a deprese (12–14, 16).

Preskripce opioidů u seniorů

Při léčbě opioidů u seniorů se doporučuje pravidlo „začít pomalu“. Léčba bývá zahájena zkušebním obdobím přibližně 4 týdny, načež by titrace měla být pozvolná s použitím razantně nižší dávky používané u dospělých, a to dle věku. Po zahájení nebo změně léčby se doporučuje provést třídní kontrolu snášenlivosti. Příliš pomalý postup je nepřijatelný a mohl by přispět k nedostatečné léčbě. Přejít na jinou látku může být indikován v případě nepříjemných vedlejších účinků nebo nedostatečné analgezie. Měla by být použita nejméně invazivní cesta podání, nejvhodněji perorální cestou, která zajistí relativně stále koncentrace v krvi. Transdermální podání může být upřednostněno v souvislosti se střídáním opioidů nebo změnou dávek nebo u pacientů, kteří nejsou schopni dodržovat pokyny, a u pacientů, kteří nejsou schopni polykat. Nutno vzpomenout, že náhlé vysazení je nevhodné, a to v rámci prevence rozvoje abstinenčních příznaků (17). Obecně lze zvážit preference nízké dávky sil-

ných opioidů před slabými opioidy, nicméně sdělení tohoto pravidla je omezeno intenzitou a typem bolesti. Slabé opioidy by mohly vyžadovat vyšší dávkování k dosažení adekvátní analgezie, což u seniorů determinuje NÚ. Neúmyslné předávkování může být u starších pacientů časté, často souvisí s nedostatečnou podporou pečovatele a odborností lékaře při rychlé titraci dávky (2, 18).

Tramadol má jiný mechanismus účinku než ostatní opioidy. Zejména při použití v kombinaci se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu má tramadol potenciál způsobit život ohrožující riziko serotoninového syndromu. Dále je nutno si uvědomit, že existuje individuální variabilita účinnosti kodeinu závislá na metabolismu léčiva. U seniorů s poruchou funkce ledvin by se měl morfin používat s opatrností. Naopak důkazy o tapentadolu u seniorů stále chybí. Účinnost a profil NÚ tapentadolu v této věkové skupině jsou neznámé, zejména při dlouhodobém užívání. Protože však tapentadol nepodléhá metabolismu systémem cytochromu P-450, předpokládá se, že potenciál lékových interakcí je nízký (19, 20).

Závěr

Přestože byla v posledním desetiletí zavedena stávající řešení ke snížení nadměrného užívání opioidů včetně monitorovacích preskripčních programů, je k využití dalších prospěšných strategií léčby starších dospělých nutný mnohostranný přístup zahrnující účinnou spolupráci mezi lékárníky, pacienty a poskytovateli zdravotní péče. Léčba persistentní bolesti u seniorů je složitý úkol, protože je v této populaci přítomna řada komorbidit, polyfarmacie a fyziologická křehkost. Běžná rizika související s opioidy však lze minimalizovat individuálním přístupem při preskripci přizpůsobené zdravotnímu stavu a rizikovým faktorům pacientů.

Vzhledem ke zjištěným rizikům spojeným s užíváním opioidů je třeba vždy zvážit možné negativní účinky oproti důsledkům neléčené nebo částečně léčené bolesti. Důsledky nedostatečně léčené bolesti totiž mohou samy o sobě zhoršit život, a snížit nezávislost v každodenních činnostech. Důrazně se doporučuje začínat s nejnižší možnou dávkou a titrovat ji směrem nahoru na základě snášenlivosti a účinnosti. Za připomínku stojí, že i relativně nízké dávky silných opioidů mohou být účinné a bezpečné.

LITERATURA

1. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, et al. Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. *Hepat Mon.* 2016;16(4):e32636. doi: 10.5812/hepatmon.32636.
2. Guerriero F. Guidance on opioids prescribing for the management of persistent non-cancer pain in older adults. *World J Clin Cases.* 2017;5(3):73-81. doi: 10.12998/wjcc.v5.i3.73.
3. Rieb LM, Samaan Z, Furlan AD, et al. Canadian Guidelines on Opioid Use Disorder Among Older Adults. *Can Geriatr J.* 2020;23(1):123-134. doi: 10.5770/cgj.23.420.
4. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, et al. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med.* 2016;176(4):473-482. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.8581.
5. Dufort A, Samaan Z. Problematic Opioid Use Among Older Adults: Epidemiology, Adverse Outcomes and Treatment Considerations. *Drugs Aging* 2021;38(12):1043-1053.
6. Marcianò G, Vocca C, Evangelista M, et al. The Pharmacological Treatment of Chronic Pain: From Guidelines to Daily Clinical Practice. *Pharmaceutics.* 2023;15(4):1165. doi: 10.3390/pharmaceutics15041165.
7. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD012592. doi: 10.1002/14651858.CD012592.pub2.
8. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ.* 2017;189(18):E659-E666. doi: 10.1503/cmaj.170363.
9. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain – United States, 2022. *MMWR Recomm Rep.* 2022;71(3):1-95. doi: 10.15585/mmwr.rr7103a1.
10. Plosker GL. Buprenorphine 5, 10 and 20 µg/h transdermal patch: a review of its use in the management of chronic non-malignant pain. *Drugs.* 2011;71(18):2491-509.
11. Nieminen LK, Pyysalo LM, Kankaanpää MJ. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep.* 2021;6(1):e919. doi: 10.1097/PR9.0000000000000919.
12. Pergolizzi J, Varrassi G, LeQuang JAK, et al. Fixed Dose Versus Loose Dose: Analgesic Combinations. *Cureus.* 2023;15(1):e33320. doi: 10.7759/cureus.33320.
13. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(9):872-882. doi: 10.1001/jama.2018.0899.
14. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-
- Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* 2017;20(2S):S3-S92.
15. Higgins C, Smith BH, Matthews K. Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2019;122(6):e114-e126. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.019.
16. Sanborn V, Gunstad J, Shrestha R, et al. Cognitive profiles in persons with opioid use disorder enrolled in methadone treatment. *Appl Neuropsychol Adult.* 2022;29(4):462-468. doi: 10.1080/23279095.2020.1769099.
17. Prostran M, Vujović KS, Vučković S, et al. Pharmacotherapy of Pain in the Older Population: The Place of Opioids. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:144. doi: 10.3389/fnagi.2016.00144.
18. Tompkins DA, Huhn AS, Johnson PS, et al. To take or not to take: the association between perceived addiction risk, expected analgesic response and likelihood of trying novel pain relievers in self-identified chronic pain patients. *Addiction.* 2018;113(1):67-79. doi: 10.1111/add.13922.
19. Abdulla A, Adams N, Bone M, et al; British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing.* 2013;42 Suppl 1:i1-57. doi: 10.1093/ageing/afs200.
20. Kakatkar S, Narayan A, Balkrishnan R. Prescription analgesic overuse in older adults: Can we mitigate this growing problem? *Aging Med (Milton).* 2022;5(4):294-296. doi: 10.1002/agm2.12228.