

Léčba silné bolesti nereagující na neopioidní analgetika

MUDr. Eva Hegmonová

Centrum pro léčbu bolesti a paliativní medicínu, s. r. o., Zlín

Bolest je subjektivní vjem a úspěšnou léčbou bolesti se zabývají lidé již po mnoho staletí. Chronická bolest je v algeziologické praxi popisovaná podle patofyziologických mechanismů vzniku bolesti a rozdělována na dva základní druhy – nociceptivní bolest a neuropatická. Tyto dva druhy se objevují samostatně nebo se mohou vzájemně kombinovat. Světová zdravotnická organizace (WHO) vytvořila třístupňový analgetický žebříček s doporučením užití opioidů v léčbě onkologické bolesti a tato doporučení jsou dnes široce aplikována při užití opioidní terapie v léčbě chronické nenádorové bolesti.

Základním představitelem silných opioidů i nadále zůstává morfin, který je zvláště využíván v léčbě bolesti v paliativní medicíně. V ambulantní algeziologické praxi je dáována přednost novějším molekulám opioidů s nižším výskytem nežádoucích účinků. V současné době jsou k dispozici v náplastové formě – fentanyl a buprenorfin. U perorální léčby bolesti se využívá široká nabídka opioidních analgetik – oxycodon a hydromorfon. V posledních letech se pro své působení prosadil nový opioid tapentadol se svým prokázaným duálním efektem spočívajícím jak ve schopnosti aktivovat opioidní μ -receptory, tak zároveň blokovat zpětnou resorpci noradrenalinu. Svým působením je dnes řazen do nové tzv. MOR-NRI třídy analgetik.

Klíčová slova: silné opioidy, fentanyl, buprenorfin, oxycodon, tapentadol, gabapentinoidy.

The treatment of severe pain which does not react to nonopioid analgesic drugs

Pain is subjective perception and the effective management of chronic pain is fundamental goal for the people, who treat the pain. Chronic pain is describe like two basic kinds of pain – nociceptive and neuropathic pain., wich appears separatly or in combination. The World Health Organisation (WHO) developer outlines the tree-step analgesic lader these opioids in the management of cancer pain, and these are widely accepted and extensively validated guidelines heve been influential in the applplication of opioidy therapy for treatment of chronic, non-malignant pain.

The morfin is the main representative such potent opioids and plays an important role in management of pain in patients with chronic pain in paliative care. The newer- generation agents –fentanyl, buprenorfin, oxycodon, hydromorfon and tapentadol plays important role in chronic, non malignant pan.

New opioid tapentadol is the first compoud of new pharmacological class MOR-NRI, that combines mi-opioid-agonist and nor-adrenalin re-uptake inhibitor activities in one molecule.

Key words: opioids drugs, fentanyl, buprenorfin, oxycodon, tapentadol, gabapentinoids drugs.

Úvod

Do ambulance pro léčbu bolesti jsou odesíláni pacienti, kteří trpí chronickou bolestí většinou trvající několik týdnů, jejichž bolest se nedaří dostatečně korigovat. Z celkového počtu pacientů léčených pro chronickou bolest v algeziologické ambulanci představuje léčba

nádorové bolesti kolem 10% a tak velká část bolestivých osob představuje skupinu s chronickou nenádorovou bolestí (CHNNB). Největší skupinu pacientů tvoří senioři s rozsáhlou polypragmazií s vyjádřenou CHNNB v oblasti bederní krajiny, dolních končetin, s projevy bolestivé distální polyneuropatie nebo s bolestmi váhonosných

kloubů. Stále častěji se dostávají do algeziologické péče pacienti po operaci zad, s bolestmi způsobenými frakturami axiálního skeletu a nemocní s neuromuskulárním postižením. Nelze opomenout seniory přicházející s bolestivou postherpetickou neuralgií, diabetické polyneuropatie nebo bolesti hlavy, šíje a obličeje.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Eva Hegmonová,
eva.hegmonova@centrumlb.cz, Centrum pro léčbu bolesti a paliativní medicínu, s. r. o., Zlín
Mobilní hospic Most k domovu Zlín, Kostelecká 484, 763 14 Zlín

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(4): 279–283
Článek přijat redakcí: 12. 2. 2018
Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2018

Ve spolupráci s onkologickými pracovišti jsou řešeny těžké algické stavy u nemocných s nádorovou bolestí.

Nociceptivní a neuropatická bolest z pohledu algeziologa

Nociceptivní bolest začíná na receptorech bolesti – nocisenzorech. Bolest bývá popisována většinou jako ostrá, často pulzující, silná a dobře lokalizovatelná. Hlavní a klíčovou roli v procesu nocicepcie hraje endogenní opioidní systém, adrenergní a serotoninergní systém a endogenní kanabinoidy spolu s NMDA receptory na spinální úrovni.

Na rozdíl od nociceptivní bolesti vzniká **neuropatická bolest** (NPB) na podkladě léze nebo dysfunkce nervového systému. NPB se vyskytuje v oblastech s poruchou cití a bývá popisována pacienty jako pálivá, palčivá bolest nebo vystřelující, lancinující, náhlá, neočekávaná, která většinou velmi špatně reaguje na podání konvenčních analgetik (Eisenberg, McNicol et al., 2006; Kršiak, 2011; Kršiak, 2010). Jsou rozlišovány dva základní typy NPB: bolest spontánní, nezávislá na stimulaci, která může být jak kontinuální, tak intermitentní a bolest vyvolaná stimulací. Spontánní intermitentní bolest mívá epizodický, paroxysmální charakter, většinou krátké trvání. Zjišťujeme ji anamnesticky, zatímco vyvolanou bolest ozřejmí senzitivní stimulace během objektivního vyšetření citlivosti. Jak spontánní, tak vyvolaná bolest se často u téhož pacienta kombinují. Mezi základní typy spontánních senzitivních symptomů patří **parestezie**, popisovaná pacientem jako nebolestivý vjem charakteru mrtvění, brnění, mravenčení. **Dysestezie** je velmi nepříjemná senzáce, která je vyvolaná spontánně nebo stimulací. **Alodynzie** je definovaná jako bolest vyvolaná podnětem, který za normálních okolností bolest nevyvolává (např. dotek, pohazení) a **hyperalgezie** nám označuje zvýšenou citlivost a snížený práh k bolestivým podnětům (Rokyta, Kršiak et al., 2012).

Při diagnostice bolestivých stavů si algeziolog klade za cíl rozpoznání základních složek bolesti, zdali se jedná spíše o nociceptivní nebo neuropatickou, může být také kombinovaná. Velmi pomáhá důležitá podrobná anamnéza vzniku bolesti, se zaměřením na lokalizaci, časovou osu, charakter a distribuci bolesti, jaké je trvání a časový průběh bolesti. V průběhu vyšetření algeziologa zajímá popsání intenzity bolesti slovy

pacienta nebo s pomocí vizuální analogové škály od 0–10/10. Algeziolog se následně zaměřuje na lokální nález, kde mohou být viděny poruchy trofiky, změny barvy kůže, reakce podkoží, svalstva a kloubní změny. Cílem algeziologického vyšetření bývá popis chorobného procesu. K bližšímu popisu chronických neuropatických bolestí pomáhají zobrazovací metody jako CT, MRI, EMG a další, které jsou cíleně indikovány podle lokalizace patologického procesu.

Současné možnosti léčby chronické bolesti

Do péče algeziologů se dostávají pacienti v době, kdy většinou vystřídali různé specialisty a vyzkoušeli různá analgetika jak ze skupiny nesteroidních antiflogistik (NSA), tak slabých opioidů. V posledních letech stále přetrvává vysoká spotřeba NSA zvláště u seniorů, u kterých se setkáváme s rozsáhlou polypragmazií. Léčba bolesti u polymorbidního seniora s užitím NSA se stává vysoce rizikovou a nebezpečnou. Je potřeba zdůraznit, že při užití NSA výrazně narůstá postižení gastrointestinálního traktu se vznikem gastropatie, koagulopatie, krvácením do GIT nebo nárůstem otoků s projevy srdečního či ledvinového selhávání. Mezinárodní společnost pro léčbu bolesti IASP byla proto vytvořena doporučení pro užití analgetik u seniorů starších 65 let (Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, 2016; Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, 2017). Nadále je paracetamol doporučeným lékem I. volby při mírné a střední intenzitě bolesti pro jeho bezpečnost. Je to neopioidní analgetikum redukující bolest u warfarinizovaných pacientů bez nebezpečí ovlivnění koagulačních faktorů. Jednorázová analgetická dávka se pohybuje v rozmezí 750–1 000 mg pro dosi (Kršiak, 2011).

V současné době je možná preskripce kombinovaných preparátů s obsahem paracetamol – tramadol, paracetamol – codein, které jsou šetrné a mají dobrý analgetický účinek. Užití těchto kombinovaných preparátů je pro léčbu bolesti ve starším věku vhodné.

Při léčbě chronické bolesti není užití analgetik jedinou možností, jak redukovat intenzitu bolesti. Velká různorodá skupina léků, které nazýváme **koanalgetika**, velmi často pomáhají snižovat intenzitu bolesti. V současné době je preferováno užití více různých skupin koanalgetik se snahou o postupné ovlivnění intenzity bolesti u pacienta.

K základní skupině koanalgetik používá v léčbě chronických bolestí patří gabapentiny a antidepresiva. Zvláště u některých neuropatických bolestí je preference gabapentinoidů dána dobrou analgetickou účinností. **Gabapentiny** se účastní redukce bolesti na úrovni podjednotky $\alpha_2\delta$ kalciových kanálů a u některých typů neuropatické bolesti jsou lékem I. volby.

V algeziologii jsou využívány zvláště dva představitelé – **gabapentin a pregabalin**. Jejich účinnost byla prokázána randomizovanými studiemi (Attal et al., 2010; Rowbotham et al., 2003). Léčba chronické bolesti se řídí vydanými metodickými pokyny doporučení farmakoterapie pro jednotlivé algické syndromy. Dle doporučení u bolestivé diabetické polyneuropatie (DPN) je lékem první volby pregabalin nebo duloxetin (Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, 2017). Doporučené dávkování se u pregabalínu pohybuje v rozmezí 150–600 mg/24 hod. Výhodou je rychlejší nástup účinku ve srovnání s gabapentinem. Vzhledem ke svému farmakokinetickému profilu vyžaduje gabapentin postupnou titraci, taktéž NÚ mohou být závažnější zejména u starších pacientů. Doporučovány jsou dávky gabapentinu při léčbě DPN 1 800–3 600 mg/den (Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, 2017).

Mezi další skupinu koanalgetik účastnících se na léčbě chronické bolesti patří antidepresiva. Zvláště pacienti s neuropatickou složkou bolesti jsou velmi často léčeni buď **tricyklickými (TCA) nebo SNRA antidepresivy**. Mechanismus dobrého analgetického efektu TCA je dán blokádou zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu, jež jsou hlavními neurotransmitery inhibujícími nociceptivní neurony. U seniorů je potřeba myslet na závažné nežádoucí účinky. Objevuje se sucho v ústech, porucha paměti, ospalost, největší nebezpečí však vzniká u seniorů s kardiovaskulárním onemocněním, u nichž se mohou objevit poruchy převodního systému. V algeziologické praxi jsou využívány zvláště TCA s anxiolytickým a hypnotickým efektem v nízkém dávkovacím schématu na noc.

V novější skupině SNRI antidepresiv jsou v léčbě bolesti preferovány dva druhy antidepresiv s prokázaným analgetickým efektem a s nižším výskytem nežádoucích účinků. Jsou jimi **duloxetin 60 mg a venlafaxin 75 mg** podávaných na noc pro jejich dobrý hypnotický účinek.

Jak však postupovat, pokud analgetika a koanalgetika dostatečně netlumí bolest?

Článek je koncipován zvláště pro lékaře, kteří se setkávají se silnou bolestí neuropatického charakteru, která se nedaří dostatečně korigovat. Léčba bolesti s pomocí silných opioidů se odvíjí od intenzity bolesti, nikoliv od toho, zdali je či není spojena s onkologickým onemocněním. Pacient s bolestí by měl být klinicky vyšetřen se zaměřením na lokalizaci bolesti, její intenzitu, časovou a pohybovou závislost. Velmi důležitý je popis charakteru bolesti, zdali je ostrá, tupá, štiplavá, vystřelující, tlaková, rozpínavá nebo zdali pálí, svědí, brní. Je vhodné pacientům nechat popsat bolest vlastními slovy. Tyto deskriptory algeziologovi pomáhají rozlišit předpokládaný typ bolesti a vytvořit rámcovou pracovní diagnózu. V případech vzniku nociceptivních bolestí na podkladě fraktur nebo artralgií se podávají dle intenzity bolesti od začátku NSA s přechodem na slabé nebo silné opioidy.

V posledních letech stále více narůstá užití a preskripce slabých opioidů zastoupených tramadolem. Samostatné nežádoucí účinky po užití tramadolu zvláště vertigo a nauzea bývají zmírněny při preferenci kombinované analgetické léčby **tramadol-paracetamol** zvláště u polymorbidních pacientů.

Avšak pacienti s projevy **neuropatické bolesti** by měli být od počátku léčeni kombinovanou analgetickou terapií s užitím koanalgetik z řad antikonvulziv a antidepresiv. Lze tak vycházet z Metodických pokynů pro farmakoterapii bolesti např. dle doporučení farmakoterapie diabetické polyneuropatie (Busse et al., 2017; Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, 2017) nebo polyneuropatie indukované chemoterapií (Busse et al., 2017; Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, 2017). Právě v neurologické praxi se lékaři setkávají s pacienty, kteří mají různě vyjádřenou neuropatickou i nociceptivní složku jak na dolních, tak na horních končetinách. Velkou skupinou se stávají pacienti po operacích zad, u kterých se objevuje postupná progresse bolestí zad v závislosti na časovém odstupu od proběhlé operace. Při vzniku bolestivé postherpetické neuralgie nebo distální polyneuropatie u polymorbidních pacientů jsou jimi popisovány algické syndromy se převažující složkou neuropatické bolesti.

Silné opioidy v léčbě chronické bolesti

Morfin patří mezi základní představitele silných opioidů pro jeho historicky největší klinické zkušenosti v případě léčby chronické silné bolesti. V paliativní medicíně a v léčbě bolesti zůstává užití morfinu v parenterálním podání u pacienta v terminálním stadiu onemocnění jedním z prvních a nezastupitelných kroků. V posledních letech ve vyspělých zemích poskytujících paliativní péči se ukazuje, že i nadále hraje morfin nezastupitelnou roli ve zmírnění jak utrpení, tak bolesti v terminálních stádiích onemocnění.

Velkou snahou při léčbě chronické bolesti je udržení vyrovnané hladiny opioidů v organizmu. Maximální denní dávky u silných opioidů nejsou určeny a nejsou limitovány stropovým efektem tak, jak je tomu při užití slabých opioidů (tramadol, kodein, dihydrokodein). Klinická praxe však ukázala, že u chronické nenádorové bolesti není vhodné překročit střední denní dávky (ekvivalent 120–180 mg p. o. morfinu) (Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, 2016). Tomu napomáhají v ambulantní péči retardované nebo transdermální formy opioidů s předem určeným doporučením v dávkování přípravku. Algeziolog se bohužel stále často setkává s nevhodně nastavenou léčbou silné chronické bolesti a to zvláště u seniorů. Jejich ošetřující lékař se mnohdy obává převedení seniora na léčbu s pomocí silných opioidů pro jejich nežádoucí účinky. Přitom terapie chronické bolesti s užitím silných opioidů je pro polymorbidního pacienta šetrnější a bezpečnější, jak ukazují některé dlouhodobé studie (Kršíak, 2010).

Na začátku terapie silnými opioidy je potřeba řádně pacienta poučit o působení opioidů a možném vzniku nežádoucích účinků při jejich užití. V prvních dnech při zahájení terapie opioidy může dojít ke dráždění chemorecepční zóny. U pacienta se může proto objevit nauzea nebo zvracení. Tyto obtíže mohou vzniknout při užití slabých i silných opioidů. Proto je potřeba zahájit léčbu opioidy nejnižší dávkou a zajistit pacientovi v případě potřeby možnost užití antiemetika. Například metoclopramid se užívá s doporučením 3x denně před jídlem. Pokud se nauzea objeví, většinou po několika dnech léčby odezní. U pacienta dojde ke vzniku tolerance a v dalším období léčby opioidy se již nauzea neobjevuje. V prvních dnech užití opioidů se

může pacient cítit více ospalý, mohou se u něj objevit dezorientace a zmatenost zvláště, pokud se pacientovi nabídnou vyšší dávky opioidů.

Je potřeba pamatovat na možnost vzniku hypotenze, bradykardie, otoků dolních končetin, svědění nebo jiných vedlejších účinků tak, jak opioidy působí na jednotlivé systémy v organizmu. Takový pacient by měl být pravidelně kontrolován a v případě vzniku nějakého problému by měl mít možnost v ambulanci konzultace svých obtíží. I přes tyto popsané nejčastější obtíže seniori většinou opioidní terapii dobře snášejí. V prvních týdnech titrace dávky opioidu často u neonkologického pacienta zůstává dávka několik měsíců i let konstantní a není potřeba ji měnit nebo zvyšovat. V neposlední řadě je potřeba se zmínit o vzniku **obstipace při užití opioidů (OIC)**. Zácpa je typický nežádoucí účinek indukovaný opioidy, který se dostavuje u některých pacientů. Navíc prakticky na vznik OIC nevzniká tolerance. Přitom nejde o vznik alergie na opioidy, která by vedla k vysazení léčby opioidy. Pouze pečlivá kontrola a trvalé řešení obstipace předchází nebezpečí vzniku komplikací s poruchami vyprazdňování.

U starších polymorbidních pacientů s rozsáhlou polypragmazií je velkou výhodou využití transdermálních forem aplikace. Dnes máme na trhu k dispozici dva typy silných opioidů. V transdermálním terapeutickém systému je výhodou velmi stabilní plazmatická koncentrace fentanylů nebo buprenorfinu.

První skupinou jsou **transdermální systémy** obsahující silný opioid-fentanyl. **TTS fentanyl 12, 25, 50, 100 µg/hod** obsahuje různou dávku postupně uvolňujícího se opioidu přes kůži do organismu v třídním režimu aplikace (72 hod). V léčbě bolesti je třeba zdůraznit, že při převádění pacienta ze slabého opioidu na silný se vždy snažíme o zahájení terapie s pomocí nejnižší dávky v náplasti. Tyto všechny nežádoucí účinky lze eliminovat a zmírnit je, pokud na ně myslíme a pacienta o nich informujeme. Snažíme se pacientovi vysvětlit případný vznik nevolnosti nebo zvracení, které se může objevit v prvních dnech léčby. Pokud se podaří nevolnost s užitím antiemetik zklidnit a ustálit, tak většinou v dalších dnech již pacienta neobtěžuje.

Druhým typem náplasti k léčbě chronické bolesti jsou transdermální formy obsahující **TDS buprenorfin 35, 52,5 a 70 µg/hod**. Z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu

na μ -receptorech a antagonistu na κ -receptorech. Přesto je zařazen do skupiny silných opioidů, neboť vyšší dávky jsou ekvianalgetické jiným silným opioidům. V transdermální formě jsou aplikovány v režimu 72–96 hodin. S doporučenou dávkou max. dle SPC 140 μg /hod. Právě polymorbidní senioři s poruchami příjmu potravy jsou skupinou pacientů, kteří mají velmi dobrou tolerabilitu a z transdermální terapie profitují. Výměna náplasti bývá prováděna ve stabilním čase. Její roky prokázaná bezpečnost s nízkými projevy NÚ je stále vysoce ceněna a má trvale své důležité místo při výběru opioidu. Léčba bolesti s užitím náplastového buprenorfinu je preferována pro nízký výskyt sedace u seniorů a doporučována zvláště u pacientů po transplantacích ledvin, s chronickým renálním a hepatálním selháním (Busse et al., 2017; Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, 2017). V těchto případech není potřeba redukce dávky opioidu, tak jako je nutné u jiných typů opioidních analgetik. V případě vzniku alergické reakce na kůži po aplikaci náplasti je možné zkusit změnit použití buprenorfinové náplasti od jiného výrobce.

V léčbě chronické bolesti s neuropatickou složkou zastává silný opioid-oxycodon již několik let velmi důležitou roli. **Oxycodon** patří mezi μ -a κ -agonisty působící současně na obou receptorech. Díky obsazení obou receptorů má oxycodon větší pravděpodobnost ovlivnění některých druhů neuropatické a viscerální bolesti (Eissenberg, McNicol et Car, 2006; Reviere, 2004;

Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, 2017). Současné zkušenosti při léčbě chronické bolesti s užitím oxycodonu podporují pozorování, že agonisté μ -a κ -receptorů mohou zajistit lepší zmírnění bolesti než samotný μ -agonista, jehož představitelem je morfin (Staal et al., 2006). Z algeziologické praxe se ukazuje, že se právě oxycodon se svými vlastnostmi stává prvním opioidem, který je pacientovi se silnou neuropatickou bolestí nabídnut.

Jak již bylo zmíněno, na základě vzniku **syndromu opioidy indukované obstrukce (OIC)** byl vyvinut kombinovaný preparát **oxycodon + naloxon** v kombinaci 2:1 pod názvem Targin 10/5, 20/10, 40/20 v retardované formě. Naloxon je kompetitivní agonista ligand opioidních receptorů, dobře se vstřebává i v perorální formě, ale do systémové cirkulace se již nedostane, protože se metabolicky eliminuje již při prvním průchodu játry. Naloxon tedy má schopnost antagonizovat obstrukční účinky opioidů ve střevě, nikoliv však jejich analgetické působení v CNS. Proto se tento kombinovaný preparát naloxon + oxycodon začal používat zvláště u pacientů s neuropatickou složkou bolesti nebo s viscerální bolestí břicha, u kterých se objevila obstrukce indukovaná opioidy (OIC).

V posledních letech se na českém trhu objevila nová molekula silného opioidu – **tapentadol** pod názvem v retardované nebo rychle se uvolňující formě. Je to originální analgetická molekula se synergickým duálním mechaniz-

mem účinku (MOR-NRI). Agonistická aktivita na μ -receptoru zajišťuje analgetický potenciál zejména pro nociceptivní složku bolesti a inhibice zpětné resorpce noradrenalinu zprostředkuje silnou α -agonistickou aktivitu s potenciálem využití u neurogenního typu bolesti (Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, 2016). Z klinického hlediska je velmi přínosný jeho nízký potenciál k nežádoucím lékovým interakcím (Busse et al., 2017; Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, 2016). Na základě zkušeností se ukazuje, že jeho duální efekt v léčbě bolesti má své přednosti a u pacientů je velmi dobře snášen již při nízkém dávkovacím schématu tapentadol 100–200 mg/den. Doporučená max. denní dávka tapentadolu je 500 mg. Tapentadol byl schválen pro léčbu neuropatické bolesti spojené s diabetickou polyneuropatií a je v tomto případě doporučován jako lék druhé linie léčby bolesti.

Závěr

Léčba chronické bolesti zvláště s neuropatickou složkou je dlouhodobě složitý komplexní problém. Zvláště u seniorů s polymorbiditou bývá důležitá spolupráce praktických lékařů se specialisty. Součástí léčby všech atributů chronické bolesti je vhodná volba nejšetrnějšího postupu a kombinace léků, dlouhodobá spolupráce pacienta se specialistou zabývající se léčbou bolesti. Použití silných opioidů a jejich volba stále patří mezi důležité nástroje při terapii chronické silné bolesti.

LITERATURA

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–1123.
2. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, Agoritsas T, Akl EA, Carrasco-Labra A, Cooper L, Cull C, da Costa BR, Frank JW, Grant G, Iorio A, Persaud N, Stern S, Tugwell P, Vandvik PO, Guyatt GH. Guideline for opioid therapy a and noncancer pain. *CMAJ* 2017; 189(18): E659–E666.
3. Eissenberg E, McNicol ED, Car DB. Efficacy of μ -opioid agonist in treatment of evoked neuropathic pain: systematic review

- of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006; 10: 667–676.
4. Kršiak M. Dávkování paracetamolu u dospělých s ohledem na hmotnost a kinetiku: simulace na počítači. *Bolest* 2011; 14(1): 23–28.
5. Kršiak M. Novinky ve farmakologii opioidů s významem pro praxi. *Paliat med léčba bolesti* 2010; 3(1): 28–30.
6. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti – Bolest-supplementum. 2016; 1: 8–9.
7. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti – speciální část. *Bolest – supplementum* 2017; 1: 8–13.
8. Reviere PJ. Peripheral kappa-opioid agonist for visceral

- pain. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1331–1334.
9. Rokyta R, Kršiak M, Kozák J. Bolest. Tis, přepracované doplněné vydání 2012; 24: 250.
10. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348(13): 1223–1232.
11. Staal C, Dimcevski AM, Anderson SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. A comparative study of oxycodone and morphine in multimodal tissue differentiated experimental pain model. *Pain* 2006; 123: 28–36.