

Smjernice o uporabi opioida u liječenju kronične nekarinomske boli

Hrvatsko društvo za liječenje boli (HDLB)

Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM)

Marko Jukić¹, Livia Puljak², Milica Katić³, Višnja Majerić Kogler⁴, Biserka Bergman Marković⁵, Slavica Kvolik⁶, Mira Fingler⁷

¹Hrvatsko društvo za liječenje boli, Klinički bolnički centar Split

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

³Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine, Katedra za obiteljsku medicinu Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Dom zdravlja Zagreb-Centar

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁵Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine, Katedra za obiteljsku medicinu Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Ordinacija obiteljske medicine Zagreb

⁶KBC Osijek, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

⁷Hrvatsko društvo za liječenje boli, Osijek

SAŽETAK Uporaba opioida za liječenje kronične nekarinomske boli treba biti promišljena. Nužno je učiniti probir bolesnika s takvom boli jer nije opravdano svim bolesnicima propisati opioid zbog mogućega nastanka ovisnosti i zlouporabe opioida. Liječnik treba kontrolirati bolesnika koji je na terapiji opioidom. Dnevna doza opioida za liječenje kronične nekarinomske boli ne bi trebala biti veća od 100 mg morfina ili drugoga ekvivalentnog opioida. Pri liječenju se najprije primjenjuju slabi opioidi (kodein, tramadol), a ako je uklanjanje boli nedostavno tada se u terapiju uključuju jaki opioidi. Istraživanja su pokazala da je kratkotrajna terapija opioidom (do 90 dana) učinkovita pri liječenju bolnih leđa, osteoartritis i neuropatske boli, dok dugotrajna terapija opioidom (dulje od 90 dana) nije opravdana jer nema dostatnih dokaza o njezinoj učinkovitosti i sigurnosti. Ako terapija opioidom ne daje očekivane rezultate, odnosno ne uklanja bol, upitna je njezina primjena s medicinskoga i gospodarskoga stajališta.

KLJUČNE RIJEČI liječenje; kronična nekarinomska bol; opioidi; smjernice

Hrvatsko društvo za liječenje boli (HDLB) i Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM) izradili su smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarinomske boli. Razlozi izrade smjernica jesu nekritična primjena opioida pri liječenju kronične nekarinomske boli i nepropisivanje opioida za liječenje kronične nekarinomske boli kad je njihova uporaba opravdana. Cilj je smjernica pružiti liječnicima jasne i kratke smjernice za propisivanje opioida oboljelima od kronične nekarinomske boli.

Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnom ili prijetećom ozljedom tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takve ozljede prema definiciji Međunarodnog udruženja za istraživanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain* – IASP).¹ Kronična se bol smatra zasebnim fenomenom u usporedbi s akutnom boli. Kronična se bol definira kao bol koja traje dulje od uobičajenog vremena potrebnoga za cijeljenje ozljede, dulje od tri mjeseca.¹

Uporaba i zlouporaba opioidnih analgetika povećava se, kako u Europi, tako i u drugim dijelovima svijeta.²

Tijekom posljednjih 25 godina potrošnja opioida znatno se povećala jer su se opioidi rabili za liječenje i akutne i kronične boli. Nisu rabljeni samo za liječenje karcinomske boli, već i za liječenje kronične nekarinomske boli.^{3,4}

Primjenom novoga standarda za liječenje boli (ambulantnih i bolničkih bolesnika), koji je 2000. godine predložila Zajednička komisija za akreditaciju zdravstvenih organizacija (engl. *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* – JCAHO) promovirana je povećana uporaba opioida za liječenje kronične nekarinomske boli.⁵ Uz uvođenje dugodjelujućih opioida u liječenje, intenzivne promidžbene aktivnosti farmaceutske industrije i povećanje svijesti da bolesnik ima pravo na život bez boli, došlo je do eksplozivnoga porasta potrošnje opioida u SAD-u, ali i u drugim državama.⁶⁻¹⁰

Povećana potrošnja opioida povezana je s nizom teškoća, kao što su ovisnost, kriminal, preprodaja opioida, štetni učinci lijekova pa čak i smrt.^{11,12}

Liječenje je opioidima općeprihvaćeno za liječenje jake akutne nekarinomske boli te jake karcinomske boli (akutne i kronične). Iako se opioidi rabe za akutnu bol,

postoperativnu bol i u palijativnoj skrbi, njihova primjena kod kronične nekarinomske boli još se uvijek propituje. Problem propisivanja opioida za kroničnu nekarinomsku bol osobito je naglašen kad se radi o dugoročnoj terapiji opioidima, iako se u svakom trenutku naglašava da je učinkovito liječenje boli moralni imperativ, profesionalna odgovornost i dužnost zdravstvenih djelatnika. Unatoč tim dvojabama, uporaba opioida za liječenje kronične nekarinomske boli povećava se tijekom godina. Deyo i suradnici pokazali su da približno 61% bolesnika s bolovima u leđima dobiva opioid u primarnoj skrbi, a 19% tih bolesnika prima dugotrajnu terapiju opioidom.¹³ U SAD-u najveću količinu opioida propisuju upravo obiteljski liječnici.¹⁴

Objavljene su brojne smjernice sa savjetima o dugoročnoj primjeni opioida za kroničnu nekarinomsku bol. Stein i suradnici analizirali su smjernice druge generacije o uporabi opioida za kroničnu nekarinomsku bol i prikazali šest smjernica, uključujući smjernice Američkoga društva za bol (engl. *American Pain Society – APS*), Američke akademije medicine boli (engl. *American Academy of Pain Medicine – AAPM*), Britanskoga društva za bol (engl. *British Pain Society – BPS*), Kanadske nacionalne skupine za smjernice o uporabi opioida (engl. *Canadian National Opioid Use Guideline Group – NOUGG*), njemačke smjernice i smjernice Američkoga društva za interventno liječenje boli (engl. *American Society of Interventional Pain Physicians – ASIPP*).¹⁵⁻²⁰ U Kanadskim je smjericama istaknuto kako opioidi omogućuju male do umjerene koristi za nociceptivnu i neuropatsku bol, kao i za poboljšanje funkcije.²¹⁻²⁵

Pregledom literature, smjernica visokorazvijenih zemalja i objavljenih radova stručnjaka za ovo područje, donesene su smjernice Hrvatskoga društva za liječenje boli – HDLB i Društva nastavnika opće/obiteljske medicine – DNOOM. Kliničke smjernice za uporabu opioida za liječenje kronične nekarinomske boli imaju za cilj pokazati učinkovitost opioida prema snazi dokaza. Cilj opioidne terapije pri kroničnoj nekarinomskoj boli jest ublažavanje/uklanjanje boli, poboljšanje kvalitete života, povratak funkcije/radne sposobnosti i poboljšanje općega zdravstvenog stanja. U konačnici, cilj je smjernica racionalizacija uporabe opioida s ciljem postizanja maksimalnog učinka uz smanjenje neželjenih pojava.

PREPORUKE

Primjena opioida za liječenje kronične nekarinomske boli mora biti provedena prema protokolu. Prema protokolu mora se procijeniti opravdanost primjene opioida za liječenje kronične nekarinomske boli, procijeniti je li bolesnik kandidat za terapiju opioidom, obavijestiti bolesnika, a i njegovu obitelj o terapiji i dobiti suglasnost te potpisanu izjavu bolesnika. Opioid se postupno uvodi u terapiju i prati se stanje bolesnika, odnosno odgovor na terapiju. Nakon određivanja dnevne doze uključuje se dugodjelujući opioid (ekvivalentna doza drugog opioida) i prati se stanje bolesnika. Nakon jednog mjeseca učini se procjena učinkovitosti terapije, nuspojava, rizika, i odlu-

čuje se o nastavku terapije opioidom ili o njezinu prekidu.

Pri propisivanju opioida nužno je voditi računa o mogućem nastanku ovisnosti o opioidima, nuspojavama koje stvaraju neugodnost bolesniku (primjerice začep stolice) i neučinkovitosti terapije zbog nastanka tolerancije na opioid. Liječenje koje može napraviti više štete nego koristi nije opravdano, a također nije opravdano liječenje koje nije učinkovito. Dnevna doza opioida treba biti ograničena za liječenje kronične nekarinomske boli jer se samim povećanjem doze razvija tolerancija, ozbiljnije su nuspojave, veći su troškovi, a liječenje je neučinkovito.

RAZINA DOKAZA

Oblikovanje preporuka proizlazi iz medicine temeljene na dokazima (*evidence based medicine*) u kojoj se uvažava hijerarhija razine dokaza.

Razina dokaza A. Sustavni pregledi literature i randomizirana kontrolirana istraživanja. Znanstveni dokazi visoke kvalitete koji pokazuju da korist od intervencije znatno nadmašuje potencijalne rizike. Kliničari bi trebali ponuditi intervenciju bolesnicima kojima je primjerena.

Razina dokaza B. Kontrolirana istraživanja koja nisu randomizirana i opservacijske studije. Jasni znanstveni dokazi koji pokazuju da korist od intervencije nadmašuje potencijalne rizike. Kliničari bi trebali ponuditi intervenciju bolesnicima kojima je primjerena.

Razina dokaza C. Mišljenja stručnjaka temeljena na iskustvu, opisanim istraživanjima i zajednički usklađenim stavovima.

Razina dokaza naznačena je uz svih 10 točaka smjernica.

1. Opioidi se ne rabe „rutinski“ (nisu standardni protokol) za liječenje kronične nekarinomske boli. „Rutinska“ uporaba opioida za liječenje kronične nekarinomske boli ne preporučuje se (razina dokaza C).

Opioidi se ne rabe „rutinski“ za liječenje kronične nekarinomske boli. Uporaba opioida za liječenje kronične nekarinomske boli opravdana je kad liječenje neopioidnim lijekovima i koanalgeticima nije bilo učinkovito. Umjerena doza koja nije ublažena neopioidnim lijekovima može se u određenim slučajevima liječiti opioidom. Nužno je pažljivo odabrati bolesnike koji će se liječiti opioidom i izbjeći štetne učinke, kao što je nastanak ovisnosti. Nužno je izbjeći liječenje opioidom u rizičnih bolesnika. Potencijalne prednosti opioidne terapije nadmašuju moguće rizike terapije opioidom (nema apsolutnih kontraindikacija). Etički je stav da treba osigurati učinkovito liječenje boli s najmanjom mogućom štetom. Bolesnik treba biti detaljno obaviješten o koristima i mogućim nuspojavama i treba dati suglasnost za liječenje opioidom. Nužno je proučiti plan liječenja opioidom, postaviti ciljeve liječenja i način procjene učinkovitosti liječenja. Medicinska dokumentacija o psihofizičkom stanju bolesnika, povijesti bolesti s detaljnim podatcima o trenutnom liječenju, treba biti potpuna. Plan liječenja treba biti prilagođen bolesniku

i njegovoj boli. Osim farmakoterapije treba razmotriti uporabu drugih terapijskih postupaka (fizikalna terapija, psihološka podrška) i planirati konzultacije (psihijatar, psiholog i ostali stručnjaci), ako je potrebno. Nužno je voditi računa o kontraindikacijama.^{15-17,20,22,23,26-40} Međutim, dugoročna uporaba opioida, koja traje više od šest mjeseci, neizvjesna je.^{15,16}

Pri liječenju nociceptivne boli opioidi su pokazali samo male prednosti poboljšanja funkcije i ublaživanja boli pri kratkoročnoj terapiji, do tri mjeseca. Opioidi su, također, pokazali malu prednost pri liječenju neuropatske boli. Međutim, opće je uvjerenje da opioidi nisu učinkoviti kod neuropatske boli.^{15-17,22,30,41-45}

Za dugotrajnije liječenje fibromialgije može se rabiti tramadol.²³ Opioidi obično nisu indicirani za liječenje migrene ili tenzijskih glavobolja, kao ni pri poremećajima funkcije gastrointestinalnog sustava.¹⁶

Brojni su autori zaključili, temeljem istraživanja i pregleda literature, da je kratkoročno liječenje opioidom učinkovito i opravdano u određenim slučajevima, a da je dugoročno liječenje kronične nekarinomske boli opioidom ograničeno, neučinkovito ili štetno.^{15-17,35,37-40}

2. Nuždan je pomni probir bolesnika

Preporučuje se pomna selekcija bolesnika (razina dokaza B).

Prije primjene opioida za liječenje kronične nekarinomske boli nužno je učiniti pažljiv probir bolesnika. Za primjenu opioida pogodni su bolesnici koji imaju srednje jaku do jaku bol, bolesnici koji nisu zlorabili opioide, bolesnici u kojih se ne očekuju komplikacije i teže nuspojave. Probir se obavlja temeljem osobne i obiteljske anamneze, procjenom fizikalnog i psihičkog statusa bolesnika, njegovih navika, obiteljskih prilika i socijalnog statusa. Bolesnika, a isto tako i njegovu obitelj, treba obavijestiti o liječenju te dobiti suglasnost bolesnika za liječenje. Katkad se može obaviti testiranje urina na opioide i druge lijekove, ako liječnik procijeni da je to nužno. Informirani bolesnik mora potpisati obrazac o suglasnosti za liječenje i izjavu.

Potrebno je razgovarati s bolesnikom/obitelji o liječenju opioidima i dobiti pristanak bolesnika za liječenje opioidom, obavijestiti bolesnika i obitelj o korisnim i štetnim učincima terapije (nuspojave opioida, ovisnost). Treba dati pisane upute bolesniku, upozoriti bolesnika na odgovornost i zakonske propise glede opioida. S bolesnikom i obitelji nužno je raspraviti o sljedećem: zahtijevati da samo jedan liječnik propisuje opioid, da bolesnik uzima lijek prema preporuci liječnika, da sam ne povećava dozu i da ne uzima druge lijekove bez dogovora s liječnikom. Treba mu zabraniti konzumiranje alkohola, droge ili drugih lijekova za smirenje. Savjetovati bolesnika da ne vozi i ne upravlja teškim strojevima zbog mogućih nesreća. Savjetovati bolesnika da lijek drži na sigurnom, da ne bude dostupan djeci, ukućanima, prijateljima. Zabraniti posuđivanje, davanje ili prodaju lijeka drugim osobama u skladu sa zakonskim propisima. Upozoriti bolesnika da ne može dobiti dodatni recept za lijek ako izgubi recept. Dogovoriti kalendar kontrolnih

pregleda. Dogovoriti analizu urina na opioide i na druga sredstva redovito i prema potrebi.^{15-20,23,35,46-54}

3. Kada preporučiti terapiju opioidima kod kronične nekarinomske boli?

Kratkotrajna se terapija opioidima preporučuje (razina dokaza B).

Dugotrajna se terapija opioidima ne preporučuje (razina dokaza C).

Opioidi se mogu preporučiti za liječenje bolesnika s kroničnom nekarinomskom boli, koji nisu imali učinkovit odgovor na obične analgetike, nesteroidne antireumatike (NSAIL) i koanalgetike (antidepresive, antikonvulzive).

Opioidna se terapija sastoji od triju faza: početak, titracija i faza održavanja.

Terapiju opioidom valja započeti niskim dozama, lijekom koji se uzima na sat (npr. svaka četiri sata, šest, ili osam sati). Za početak se preporučuju morfinski pripravci, kratkodjelujući opioidi pa se poslije zamjenjuju dugodjelujućim opioidom. Titraciju treba za opioidom treba učiniti kratkodjelujućim opioidom (morfin, oksikodon, hidrokodon).^{15,23,35,37} Laksative treba uključiti u terapiju prije uključivanja opioida.

Liječenje se započinje polako, niskim dozama kratkodjelujućih opioida te se postupnim povećanjem doze kratkodjelujućeg opioida odredi dnevnu dozu opioida (titracija). Nakon što je određena dnevna doza opioida, odnosno nakon dva do tri dana uporabe kratkodjelujućeg opioida, treba odabrati dugodjelujući opioid i započeti liječenje ekvivalentnom dozom dugodjelujućeg opioida. Bolesnik je stalno pod nadzorom liječnika te se preporučuje kontrolni pregled za dva do tri dana, a ako je potrebno, kontaktira ga se dodatno i telefonom. Povećava se dnevna doza opioida, kad je to opravdano, ali mora se postaviti najviša doza opioida 100 mg morfina na dan. Samo se u iznimnim slučajevima ta maksimalna doza smije prijeći.

Nakon 15 dana treba izvršiti procjenu koristi i štete od opioidne terapije. Nakon mjesec dana ponovno valja izvršiti procjenu koristi i štete te provesti kontrolni biokemijski nalaz urina na opioide i druga sredstva. Prema procjeni, odlučiti o smanjenju/povećanju doze opioida, kombinaciji s drugim lijekovima ili o ukidanju terapije. Razgovarati s bolesnikom (njegovom obitelji) o procjeni učinkovitosti. Ako se nastavi terapija opioidom, obvezno treba jednom mjesečno provesti kontrolni pregled.^{15-17,23,29,30,49}

4. Primjena slabih opioida

Kratkotrajna se terapija slabim opioidom preporučuje ako je primjerena (razina dokaza B).

Dugotrajna se terapija slabim opioidom ne preporučuje (razina dokaza C).

Slabi opioidi, poput kodeina i tramadola, preporučuju se za srednje jaku bol, ali ne čine prvu liniju liječenja kronične nekarinomske boli. Liječenje slabim opioidima treba započeti uobičajenim dozama, ali polako, zbog nuspojava. Slabi se opioidi mogu kombinirati s paracetamolom,

acetilsalicilnom kiselinom i nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL). Tramadol se ne smije davati bolesnicima koji uzimaju tricikličke antidepresive, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitore ponovne pohrane norepinefrina i serotonina (SNRI) jer može doći do nastanka serotoninskog sindroma. Ako se iz terapije izostave triciklički antidepresivi, treba proći barem 14 dana prije uključivanja tramadola u terapiju boli. Tramadol se može propisati u fiksnim kombinacijama s paracetamolom. Pri tomu se mora voditi računa o dnevnoj dozi i trajanju terapije.^{40,42,51}

5. Primjena jakih opioida

Kratkotrajna se terapija jakim opioidom preporučuje ako je primjerena (razina dokaza B).

Dugotrajna se terapija jakim opioidom ne preporučuje (razina dokaza C). Preporučuje se razmotriti takvu terapiju u individualnim slučajevima.

Kada terapija slabim opioidima (kodein, tramadol) ne pomogne, treba pokušati s jakim opioidima kao što su morfin, oksikodon, hidromorfon, transdermalni fentanil te transdermalni buprenorfin. Dnevnu dozu treba titrirati kratkodjelujućim opioidom (morfin). Nakon što je ustaljena dnevna doza s kratkodjelujućim opioidom, uvodi se ekvivalentna doza dugodjelujućeg opioida: sporo oslobađajući morfin, oksikodon, hidromorfon, transdermalni fentanil, transdermalni buprenorfin.

Male početne doze i spora titracija preporučuju se uz edukaciju bolesnika i praćenje stanja. Prati se zdravstveno stanje bolesnika i evidentira se odgovor na opioidnu terapiju. Kontrole moraju biti redovite. Stalno se obavlja kontrola učinkovitosti terapije i nuspojava te komplikacija. Dnevna doza opioida ne bi trebala biti veća od 100 mg morfina (ili ekvivalentna vrijednost drugog opioida) za liječenje kronične nekarinomske boli.

Optimalna doza opioida jest ona doza koja poboljšava aktivnost bolesnika ili smanjuje bol za 30%. Za liječenje kronične nekarinomske boli preporučuje se da doza opioida, morfina ili ekvivalentnog opioida ne bude veća od 100 mg morfina na dan. Do 40 mg morfina na dan (ekvivalentna vrijednost drugog opioida) smatra se niskom dozom, 41 do 90 mg morfina umjerenim dozama, a dnevna doza veća od 91 mg morfina visoka je doza.^{15,16}

Nasuprot tomu, u nekim se preporukama definira da su niske doze opioida 60 mg morfina (ili ekvivalentna doza drugog opioida), srednje doze od 61 do 120 mg morfina i visoke doze od 121 do 200 mg morfina na dan.^{17,24,25}

6. Nuspojave opioida

Nuspojave su češće i teže pri dugotrajnoj terapiji opioidom (razina dokaza A).

Komplikacije dugotrajne terapije opioidima su česte (razina dokaza B).

Teže su komplikacije rijetkost, ali ako se dogode, mogu biti fatalne (razina dokaza B).

Liječnici moraju voditi računa o mogućim nuspojavama i komplikacijama (opstipacija, mučnina, nastanak tolerancije, adicija, apneja pri spavanju, poremećaj senzorijska i drugo) te podučiti bolesnika. Nuspojave opioida

treba evidentirati i liječiti. Laksative i antiemetike u terapiju treba uključiti prije uključivanja opioida. Postupnim uključivanjem opioida i pažljivom titracijom doze smanjuje se pojava mučnine, povraćanja i poremećaja senzorijska. Kada dođe do razvoja tolerancije, radi se rotacija opioida. Najteža komplikacija jest razvoj ovisnosti. Pažljivim probirom bolesnika, nižim dozama opioida i kombinacijama opioida s drugim analgeticima ili koanalgeticima moguće je učinkovito liječiti bol, a da ne dođe do ovisnosti o opioidima. Liječnik treba educirati bolesnika i njegovu obitelj o načinu uzimanja opioida i obavijestiti ih o mogućim komplikacijama.^{6-8,23,32,38,49}

7. Optimalna doza opioida

Preporučuje se da dnevna doza opioida ne bude veća od 100 mg morfina ili ekvivalentna doza drugog opioida (razina dokaza B).

Optimalna doza opioida jest ona doza koja poboljšava aktivnost bolesnika ili smanjuje bol za 30%. Smatra se da je dnevna doza do 40 mg morfina (ili ekvivalentnog lijeka) mala doza, doza od 41 do 90 mg morfina na dan srednja je doza, a više od 91 mg na dan velika je doza opioida. U većine bolesnika dnevna će doza biti manja od 100 mg morfina na dan.

Prije početka liječenja opioidom potrebno je definirati ciljeve terapije. Bolesniku i obitelji treba detaljno objasniti ciljeve terapije. Pri svakom pregledu treba dokumentirati psihofizičko stanje bolesnika, intenzitet boli s pomoću vizualno-analogne ljestvice (engl. *visual analogue scale* – VAS), kognitivne sposobnosti te pri kontrolnom pregledu učiniti usporedbu vrijednosti VAS-a. Nakon 15 dana do jednog mjeseca valja napraviti procjenu učinkovitosti terapije i nuspojava. Temeljem procjene učinkovitosti i štete (nuspojave, rizici liječenja) odlučiti o povećanju ili smanjenju doze opioida, promjeni opioida, kombinaciji s drugim lijekom ili ukidanju terapije opioidom. Napraviti kontrolu urina na opioid i na druge tvari nakon jednog mjeseca te svakih šest mjeseci, ako nije potrebno prije. Potrebna je prikladna procjena opioidne terapije. Ako se pri liječenju kronične nekarinomske boli funkcionalno stanje bolesnika ili ublažavanje boli poboljša za 30% i više, terapija se smatra uspješnom. Optimalna doza opioida jest ona doza koja poboljšava aktivnost bolesnika ili smanjuje bol za 30%. U većine bolesnika dnevna će doza biti manja od 100 mg morfina na dan. Za liječenje kronične nekarinomske boli preporučuje se da doza opioida, morfina ili ekvivalentnog opioida ne bude veća od 100 mg morfina na dan jer povećanjem doze raste broj predoziranja, smrti i prometnih ili radnih nesreća. Također dolazi do razvoja analgezijske tolerancije i inducirane hiperalgezije.^{4,15,16,23}

8. Opioidi za kroničnu neuropatsku bol

Ne preporučuje se rutinska uporaba opioida za liječenje kronične neuropatske boli (razina dokaza C). Liječenje neuropatske boli opioidom treba razmotriti u pojedinačnim slučajevima.

Neuropatska bol nastaje zbog oštećenja živaca, perifernoga i središnjega živčanog sustava (npr. postherpetička

neuralgija, dijabetička neuropatija, radikulopatija, fantomska bol, složeni regionalni bolni sindrom (engl. *Complex Regional Pain Syndrome* – CRPS) te bol zbog ozljede kralježnične moždine).

Neuropatska se bol može liječiti opioidima, ali opioide nisu prvi odabir. Prvi su odabir za terapiju antikonvulzivi i antidepressivi. Opioidi su sekundarni lijekovi za liječenje kronične neuropatske boli.

Opioidi se mogu preporučiti za liječenje odabranih bolesnika sa stalnom kroničnom neuropatskom boli s CRPS-om tipa I – refleksna simpatička distrofija i tipa II kaulalgija.^{8,15,17,23,30,31}

Kombinacija tramadola i paracetamola može biti učinkovita pri liječenju dijabetičke neuropatije. Tramadol se može uporabiti za liječenje periferne neuropatske boli i fantomske boli uda. Oksikodon se također može uporabiti za liječenje dijabetičke neuropatije.

I drugi opioidni analgetici, primjerice morfin, metadon, mogu ublažiti neuropatsku bol.⁴¹⁻⁴³ Oksikodon, morfin i metadon učinkoviti su kod postherpetičke neuropatije.⁵² Oralni opioidni analgetici pokazali su učinkovitost pri liječenju središnje i periferne neuropatije u rasponu od osam dana do osam tjedana trajanja terapije. Lijekovi prve linije jesu gabapentin i triciklički antidepressivi. Kombinacije antikonvulziva i opioida, također su se pokazale učinkovitima.^{41,43}

9. Kontrola urina

Kontrola urina preporučuje se prije i tijekom liječenja opioidom (razina dokaza C).

Kontrola urina prije uvođenja opioida u terapiju važna je i liječnik procjenjuje treba li je provesti ili ne. Kontrola urina na opioide provodi se nakon jednog mjeseca od uvođenja opioida u terapiju, zatim svaki mjesec do šest

mjeseci, a poslije svakih šest mjeseci ili prema procjeni liječnika.⁵³⁻⁵⁶

Intravensko testiranje na opioide daje malo korisnih informacija o dugotrajnoj uporabi, sigurnosti i učinkovitosti terapije.^{17,23,53-55}

10. Dugotrajna primjena opioida

Dugotrajna se terapijska primjena opioida ne preporučuje (razina dokaza C). Razmotriti takvu terapiju u individualnim slučajevima.

Dugotrajna terapijska uporaba opioida jest uporaba opioida dulja od 90 dana. Dugotrajna uporaba opioida za liječenje kronične nekarinomske boli kontroverzna je, pa treba procijeniti je li nužna.^{15-17,24,25}

Premda su dokazi ograničeni, stručnjaci zaključuju da dugotrajno liječenje opioidima može biti učinkovito u posebno odabranim slučajevima kronične nekarinomske boli. U tim slučajevima liječenje treba pomno nadzirati.^{17,23,35,46}

Liječenje visokim dozama opioida neće u potpunosti eliminirati kroničnu bol, tako da se u nekih bolesnika bolji učinci postižu nižim dozama. Smanjenje doze opioida za 10% tjedno dobro se podnosi.

Napravljeni su programi praćenja liječenja opioidima i njihove učinkovitosti.^{57,58}

PROPISIVANJE I IZDAVANJE OPIOIDA

Način propisivanja i izdavanja opioida u Republici Hrvatskoj propisan je zakonom i pravilnicima Ministarstva zdravlja.

Napomena: Opširnija verzija Smjernica bit će objavljena na stranici HDLB-a: www.hdlb.org

Guidelines for the use of opioids in chronic nonmalignant pain

SUMMARY *The use of opioids to treat chronic nonmalignant pain must be thoughtful. It is necessary to carry out the screening of patients with such pain because prescribing opioids is not justified for all patients because of the potential of addiction and abuse. Doctors should monitor patients on opioid therapy. Daily doses of opioids to treat chronic nonmalignant pain should not be higher than 100 mg of morphine or other opioids equivalent. Weak opioids (codeine, tramadol) are the first line therapy, and in the lack of pain relief strong opioids are added to the therapy. Studies have shown that short-term opioid therapy (90 days) is effective in treating back pain, osteoarthritis and neuropathic pain, while long-term opioid therapy (more than 90 days) was not justified because there was no sufficient evidence of its effectiveness and safety. If opioid therapy does not provide adequate pain relief, its provision is questionable from a medical and economical point of view.*

KEY WORDS *guidelines; chronic nonmalignant pain; opioids; treatment*

LITERATURA

1. International Association for the Study of Pain Taxonomy 2013. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>. Accessed 16. 04. 2014.
2. Kotecha MK, Sites BD. Pain policy and abuse of prescription opioids in the USA: a cautionary tale for Europe. *Anaesthesia* 2013;68(12):1210-5.
3. IMS Institute for Healthcare Informatics. The use of medicines in the United States: Review of 2011 2012. Available from: http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/IMS%20Institute/Docu-ments/IHIL_UseOfMed_report%20.pdf. Accessed 16. 04. 2014.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Overdose deaths involving prescription opioids among Medicaid enrollees – Washington, 2004–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(42):1171-5.
5. Phillips DM. JCAHO pain management standards are unveiled. *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations.* *JAMA.* 2000;284(4):428-9.
6. Manchikanti KN, Manchikanti L, Damron KS, Pampati V, Fellows B. Increasing deaths from opioid analgesics in the United States: an evaluation in an interventional pain management practice. *J Opioid Manag.* 2008;4(5):271-83.
7. Manchikanti L, Fellows B, Ailani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Physician* 2010;13(5):401-35.
8. International Narcotics Control Board. 2008 Report. www.incb.org/pdf/annual-report/2008/en/AR_08_English.pdf. Pristupljeno: 16. 04. 2014.
9. International Narcotics Control Board. Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. Available from: http://www.kom.gov.tr/Tr/Dosyalar/incb_2010.pdf. Accessed 16. 04. 2014.
10. International Narcotics Control Board. United

Nations population data: Opioid Consumption Motion Chart 2013. <http://ppsg-production.herokuapp.com/chart>. Pristupljeno: 16. 04. 2014.

11. **Juurlink DN, Dhalla IA.** Dependence and addiction during chronic opioid therapy. *J Med Toxicol.* 2012;8(4):393-9.

12. **Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, Fornasari D.** Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012;32 Suppl 1:53-63.

13. **Deyo RA, Smith DH, Johnson ES, et al.** Opioids for back pain patients: primary care prescribing patterns and use of services. *J Am Board Fam Med.* 2011;24(6):717-27.

14. **Volkow ND, McLellan TA, Cotto JH, Karithanom M, Weiss SR.** Characteristics of opioid prescriptions in 2009. *JAMA.* 2011;305(13):1299-301.

15. **Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al.** American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I—evidence assessment. *Pain Physician.* 2012;15(3 Suppl):S1-65.

16. **Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al.** 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.

17. **British Pain Society's.** Opioids for persistent pain: Good practice 2010. Available from: http://www.britishpainsociety.org/book_opioid_main.pdf. Accessed 16. 04. 2014.

18. **American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM).** Chronic Pain. In: *Occupational Medicine Practice Guidelines: Evaluation and Management of Common Health Problems and Functional Recovery of Workers.* 2nd ed.. Elk Grove Village: American College of Occupational and Environmental Medicine Press; 2008.

19. **American College of Occupational and Environmental Medicine.** ACOEM's guidelines for the chronic use of opioids 2011. Available from: http://www.acoem.org/uploadedFiles/Knowledge_Centers/Practice_Guidelines/Chronic%20Pain%20Opioid%202011.pdf. Accessed 16. 04. 2014.

20. **Agency Medical Directors Group.** Interagency Guideline on Opioid Dosing for Chronic Non-cancer Pain: An educational aid to improve care and safety with opioid therapy. 2010 Update. Available from: <http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/OpioidGdline.pdf>. Accessed 16. 04. 2014.

21. **National Opioids Use Guideline Group (NOUGG).** Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain. *ESaBV* 2010. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=35111>. Accessed 16. 04. 2014.

22. **Furlan AD, Reardon R, Weppler C; National Opioid Use Guideline Group.** Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. *CMAJ* 2010;182(9):923-30.

23. **National Opioid Use Guideline Group (NOUGG).** Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain. Recommendations for Practice. April 30 2010, Version 5.6. http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/opioid_guideline_part_b_v5_6.pdf. Pristupljeno: 16. 04. 2014.

24. **Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group.** Canadian

guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician.* 2011;57(11):1257-66.

25. **Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group.** Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. *Can Fam Physician.* 2011;57(11):1269-76.

26. **Manchikanti L, Vallejo R, Manchikanti KN, Benyamin RM, Datta S, Christo PJ.** Effectiveness of long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pain Physician.* 2011;14(2):E133-56.

27. **Manchikanti L, Ailani H, Koyyalagunta D, et al.** A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician.* 2011;14(2):91-121.

28. **Manchikanti L, Benyamin R, Datta S, Vallejo R, Smith H.** Opioids in chronic noncancer pain. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(5):775-89.

29. **Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ et al.** Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD006605.

30. **Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K.** Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(2):214-28.

31. **Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ.** Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain.* 2004;112(3):372-80.

32. **Højsted J, Sjøgren P.** Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain.* 2007;11(5):490-518.

33. **Stein C, Reinecke H, Sorgatz H.** Opioid use in chronic noncancer pain: guidelines revisited. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(5):598-601.

34. **Chou R, Clark E, Helfand M.** Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26(5):1026-48.

35. **Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al.** Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2009;10(2):113-30.

36. **Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C, Passik SD, Portenoy RK.** Opioids for chronic non-cancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain.* 2009;10(2):131-46.

37. **Trescot AM, Helm S, Hansen H, et al.** Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S5-S62.

38. **Trescot AM, Glaser SE, Hansen H, Benyamin R, Patel S, Manchikanti L.** Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S181-200.

39. **Chapman CR, Lipschitz DL, Angst MS, et al.** Opioid pharmacotherapy for chronic non-cancer pain in the United States: a research guideline for developing an evidence-base. *J Pain.* 2010;11(9):807-29.

40. **Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L.** Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD005522.

41. **Attal N, Cruccu G, Baron R, et al.** EFNS guidelines

on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113-e88.

42. **Hollingshead JI, Dühmke RM, Cornblath DR.** Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD003726.

43. **Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al.** Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132(3):237-51.

44. **Smith HS.** Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician.* 2012;15(3 Suppl):ES93-110.

45. **Eisenberg E, McNicol E, Carr DB.** Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD006146.

46. **Hughes MA, Biggs JJ, Thiese MS, et al.** Recommended opioid prescribing practices for use in chronic non-malignant pain: A systematic review of treatment guidelines. *J Manage Care Med.* 2011;14:52-8.

47. **U.S. Department of Veterans Affairs, U.S. Department of Defense.** Va/DoD Clinical Practice Guidelines for Management of Opioid Therapy for Chronic Pain 2010. Available from: <http://www.healthquality.va.gov/index.asp>. Accessed 16. 04. 2014.

48. **Ling W, Mooney L, Hillhouse M.** Prescription opioid abuse, pain and addiction: clinical issues and implications. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30(3):300-5.

49. **Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al.** Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):116-27.

50. **Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, et al.** Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008;8(4):287-313.

51. **Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, Raffa RB.** Extended-release formulations of tramadol in the treatment of chronic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(11):1757-68.

52. **Portenoy RK, Farrar JT, Backonja MM, et al.** Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain.* 2007;23(4):287-99.

53. **Manchikanti L, Malla Y, Wargo BW, Fellows B.** Comparative evaluation of the accuracy of immunoassay with liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) of urine drug testing (UDT) opioids and illicit drugs in chronic pain patients. *Pain Physician.* 2011;14(2):175-87.

54. **Owen GT, Burton AW, Schade CM, Passik S.** Urine drug testing: current recommendations and best practices. *Pain Physician.* 2012;15(3 Suppl):ES119-33.

55. **Christo PJ, Manchikanti L, Ruan X, et al.** Urine drug testing in chronic pain. *Pain Physician.* 2011;14(2):123-43.

56. **Standridge JB, Adams SM, Zotos AP.** Urine drug screening: a valuable office procedure. *Am Fam Physician.* 2010;81(5):635-40.

57. **Wang J, Christo PJ.** The influence of prescription monitoring programs on chronic pain management. *Pain Physician.* 2009;12(3):507-15.

58. **Yokell MA, Green TC, Rich JD.** Prescription drug monitoring programs. *JAMA.* 2012;307(9):912; author reply 912-3.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

doc. dr. sc. Marko Jukić, dr. med.

Hrvatsko društvo za liječenje boli, Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje, KBC Split

Spinčičeva 1, 21000 Split

E-mail: marko.jukic@st.t-com.hr

Telefon: +385 21 556 180