

UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Adiktologie



Bc. Daniela Nováková

Ko-užívání opioidních analgetik s alkoholem a/nebo benzodiazepiny u pacientů
s chronickou nenádorovou bolestí

Co-use of opioid analgesics with alcohol and/or benzodiazepines in patients with chronic
non-cancer pain

Bakalářská práce

Vedoucí práce: doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.

Praha, 2023

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 20. 4. 2023.

Daniela Nováková

Identifikační záznam:

NOVÁKOVÁ, Daniela. Ko-užívání opioidních analgetik s alkoholem a/nebo benzodiazepiny u pacientů s chronickou nenádorovou bolestí. [Co-use of opioid analgesics with alcohol and/or benzodiazepines in patients with chronic non-cancer pain]. Praha, 2023. 75 s., 2 příl. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika adiktologie. Vedoucí práce Mravčík, Viktor.

Abstrakt

Východiska: Problematika současného užívání (ko-užívání) benzodiazepinů (BZD) a/nebo alkoholu u pacientů s diagnózou chronická nenádorová bolest (CHNNB) užívajících silná opioidní analgetika (OA) je zatím v České republice (ČR) velmi málo zmapována.

Cíle: Zmapovat výskyt ko-užívání BZD a alkoholu mezi pacienty s diagnózou CHNNB užívajících dlouhodobě OA na lékařský předpis. Zjistit, zda se mezi sebou skupiny ko-užívající a neko-užívající liší ve zkoumaných proměnných, a zmapovat případné prediktory ko-užívání.

Design a setting: Výzkum je založen na sekundární analýze dat sbíraných v období od března 2019 do prosince 2019 formou anonymního dotazníkového šetření mezi pacienty devíti center pro léčbu bolesti v ČR. Pro účely výzkumu byla analyzována klinická a sociodemografická data související s ko-užíváním získaná z polostrukturovaného (anamnestického) dotazníku a údaje standardizovaných dotazníků *Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R)*, *Opioid Risk Tool (ORT)* a *Emoční teploměry (ET)*.

Výzkumný soubor: Výzkumný soubor se skládal z 305 respondentů starších 18 let s diagnózou CHNNB a léčených silnými OA po dobu alespoň tří měsíců.

Metody: Deskriptivní analýza byla provedena metodami popisné statistiky. Pro párovou analýzu byl použit Mann-Whitneyho test, chí-kvadrát test a Fisherův exaktní test. Pro multivariační analýzu s adjustací na případné confoundery byla použita logistická regrese.

Výsledky: Prevalence ko-užívání BZD dosahovala 15,8 % a alkoholu 7,2 %. Párová analýza ukázala odlišnosti pacientů s ko-užíváním v některých sociodemografických, klinických a emočních proměnných. Logistická regrese stanovila jako prediktory ko-užívání BZD ženské pohlaví, užívání silných OA po významně delší dobu a diagnózu deprese v osobní anamnéze. Za prediktory ko-užívání alkoholu potom logistická regrese stanovila vyšší dávky OA a vysoké riziko jejich problémového užívání dle ORT.

Závěr: Užívání silných OA s BZD a/nebo alkoholem se u pacientů s CHNNB vyskytuje poměrně často a je spojeno s klinickými a sociodemografickými rizikovými faktory a negativními dopady. Péče o tyto pacienty vyžaduje péči multidisciplinárního týmu včetně adiktologické složky, má-li být léčba bolesti efektivní. Monitoring rizikových faktorů může pomoci ve včasné diagnostice a řešení rizikového ko-uživatelského chování a k lepším výsledkům léčby bolesti jako takové.

Klíčová slova: Alkohol, benzodiazepiny, chronická nenádorová bolest, ko-užívání, opioidy, problémové užívání, závislost.

Abstract

Background: The problem of the simultaneous use (co-use) of benzodiazepines (BZD) and/or alcohol in patients with a diagnosis of chronic non-cancer pain (CHNCP) using strong opioid analgesics (OA) is still poorly mapped in the Czech Republic.

Aims: To map the prevalence of co-use of BZDs and alcohol among patients with CHNCP taking long-term prescription OA. To determine differences between co-using groups and not-co-using patients and to determine predictors of co-use.

Design and setting: The research is based on a secondary analysis of data collected in the period from March 2019 to December 2019 in the form of an anonymous questionnaire survey among patients of nine pain treatment centers in the Czech Republic. For research purposes, clinical and sociodemographic data related to co-use obtained from a semi-structured (anamnestic) questionnaire and data from the standardized questionnaires *Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R)*, *Opioid Risk Tool (ORT)* and *Emotional Thermometers (ET)* were analyzed.

Participants: The sample consisted of 305 respondents older than 18 years with diagnosed chronic pain and treated with strong OA for at least three months.

Measurements: Descriptive analysis was performed using descriptive statistics methods. Mann-Whitney test, chi-square test, and Fisher's exact test were used for pairwise analysis. Logistic regression was used for multivariate analysis with adjustment for potential confounders.

Findings: The prevalence of BZD and alcohol co-use was 15.8 % and 7.2%, respectively. Pairwise analysis showed differences of co-using patients in sociodemographic, clinical, and emotional variables. Logistic regression established as predictors of co-use of BZD female gender, use of strong OA for a significantly longer time and diagnosis of depression in the personal history. As predictors of co-use of alcohol were identified higher doses of OA and a high risk of their problematic use according to ORT.

Conclusion: The use of strong OA with BZD and/or alcohol occurs relatively often in patients with CHNCP and is associated with clinical and sociodemographic risk factors and negative outcomes. To be effective, the pain treatment of these patients requires the multidisciplinary care including addiction specialist. Monitoring of risk factors can help in early diagnosis and management of risky co-use behavior and lead to better outcomes of the pain treatment.

Keywords: Addiction, alcohol, benzodiazepines, chronic non-cancer pain, co-use, opioids, problem use.

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat doc. MUDr. Viktoru Mravčíkovi, Ph.D. za vstřícné vedení mé bakalářské práce, jeho ochotu a trpělivost. Nesmírně si toho vážím. Spolupráce s ním pro mě byla cennou zkušeností.

Obsah

1	Úvod	8
2	Chronická nenádorová bolest	9
2.1	Definice a popis CHNNB.....	9
2.2	Predisponující faktory a důsledky CHNNB – bio-psycho-sociální model chronické bolesti	10
2.3	Psychiatrická komorbidita CHNNB.....	11
2.4	Opioidní analgetika v léčbě chronické nenádorové bolesti.....	13
2.5	Ostatní farmaka v léčbě CHNNB.....	17
3	Chronická bolest a závislost	19
3.1	Neurobiologie chronické bolesti a závislosti.....	19
3.2	Prevalence rizikového chování, problémového užívání OA a závislosti u pacientů s CHNNB	20
3.3	Rizikové faktory vzniku závislosti u pacientů s CHNNB.....	23
4	Ko-užívání alkoholu a BZD pacienty s CHNNB	26
4.1	Etiologie a prevalence ko-užívání opioidních analgetik, alkoholu a benzodiazepinů.....	26
4.2	Rizikové faktory ko-užívání.....	28
4.3	Zdravotní dopady související s ko-užíváním.....	28
4.4	Screening rizika ko-užívání a monitoring léčby CHNNB.....	29
5	Cíle a hypotézy	32
5.1	Cíle	32
5.2	Hypotézy	32
6	Metodika výzkumného šetření	33
6.1	Metody tvorby dat	33
6.2	Výzkumný soubor	33
6.3	Proměnné.....	33
6.4	Zpracování dat a datová analýza	35
6.5	Etické aspekty.....	35
7	Analýza dat	37
7.1	Popisná statistika	37
7.2	Analýza hypotéz	39
8	Diskuze	52
9	Závěr	60
10	Seznam použité literatury	62
11	Přílohy	76
11.1	Seznam tabulek.....	76
11.2	Seznam grafů.....	76
12	Seznam zkratk	77

1 Úvod

Nárůst užívání opioidních analgetik (OA) v léčbě chronické nenádorové bolesti (CHNNB) a s tím související nárůst problémového užívání a závislosti na těchto látkách je dnes již dobře popsáným trendem. Zato problematika současného užívání (ko-užívání) (OA) a benzodiazepinů (BZD) a/nebo alkoholu při léčbě CHNNB je podceňována a doposud jen velmi málo zmapována. Ko-užívání vede k nižší účinnosti léčby, zvýšení četnosti nežádoucích účinků, předávkování a úmrtí (Castle et al., 2016; Gudin et al., 2013). Ukazuje se však, že výskyt současného užívání jiných návykových látek (NL) u pacientů s CHNNB léčených OA je podle dostupných důkazů poměrně častý – prevalence pravidelného užívání alkoholu se u těchto pacientů pohybuje okolo 12 až 25 % (Larance et al., 2016; Saunders et al., 2017), závislostí na alkoholu trpí 3,5 až 5,8 % těchto pacientů (Landsman-Blumberg et al., 2017). BZD pravidelně a dlouhodobě užívá 18-38 % pacientů léčených OA pro CHNNB (Manchikanti, 2012).

Prevalence CHNNB ve světě dosahuje podle různých studií 19–50 % (Fayaz et al., 2016; Reid et al., 2011). V ČR bylo mezi lety 2015–2018 léčeno celkem 1 267 389 pacientů s CHNNB (Kozák et al., 2020). Jedná se tedy o nemalou skupinu pacientů v potenciálním riziku rozvoje rizikového chování souvisejícího s problémovým užíváním nebo závislostí na OA a dalších NL. Ko-užívání alkoholu a/nebo BZD je bezesporu jedním z rizikových faktorů.

Ko-užívání opioidů a BZD a/nebo alkoholu představuje pro management CHNNB velkou výzvu. Studie se doposud v ČR na tuto problematiku u pacientů s CHNNB nezaměřovaly. Zahraniční studie naznačují, že toto rizikové chování se vyskytuje nejčastěji u pacientů trpících komorbidní poruchou duševního zdraví, zejména depresí, úzkostí nebo závislostí na NL, hlavně alkoholu. Ti se pak mohou samoléčit právě BZD či alkoholem buď kvůli nedostatečné kompenzaci bolesti a/nebo právě kvůli symptomům souvisejících s psychickou nepohodou nebo s poruchou v oblasti duševního zdraví (Park et al., 2016).

Tato práce se zabývá mapováním výskytu ko-užívání a rizikových faktorů s tím spojených, což může pomoci s klinickým managementem pacientů zejména na úrovni adiktologické složky péče a s vyjasněním role adiktologa v rámci multidisciplinární péče o pacienty s CHNNB.

2 Chronická nenádorová bolest

2.1 Definice a popis CHNNB

V roce 2020 přijala pracovní skupina Mezinárodní společnosti pro studium bolesti (angl. *International Association for the Study of Pain-IASP*) revidovanou definici bolesti z roku 1979 spolu s šesti klíčovými doplňujícími poznámkami. Cílem bylo najít takovou definici, která by byla validní jak pro bolest akutní, tak chronickou a pojmla i psychosociální komponentu bolesti, která je u chronické bolesti (CHB) evidentní. Tato nová definice má přispět k přesnější diagnostice a tím i managementu bolestivých stavů a zní následovně: „Bolest je nepříjemný smyslový a emocionální zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo podobný zážitku spojenému se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně“ (Raja et al., 2020). Klíčové poznámky poukazují na bio-psycho-sociální faktory a komponenty bolesti. Chronická nenádorová bolest je potom definována jako bolest trvající déle než tři měsíce nebo, podle IASP, trvající déle, než je běžné pro zhojení tkáňového poškození, a zároveň nesouvisející s nádorovým onemocněním (Chou et al., 2015; Manchikanti et al., 2012).

CHNNB ovlivňuje běžné denní aktivity a má negativní dopad na celkovou kvalitu života jedince zahrnujíc složku somatickou, psychickou a sociální, tedy zejména funkční zdatnost, psychické zdraví a schopnost zastávat sociální role v rámci rodiny i společnosti. Psychosociální dopady CHNNB jsou hluboce podceňovány (Breivik et al., 2013). CHNNB je často doprovázena psychiatrickými komorbiditami jako je deprese, úzkost, nespavost a v neposlední řadě závislost na návykových látkách. Disabilita způsobená CHNNB je spojována se sníženou pracovní schopností až invaliditou a tím se zvýšenými náklady na zdravotní péči (Kozák et al., 2020), čímž se mimo jiné stává jedním z hlavních problémů veřejného zdraví (Ngo et al., 2021, Breivik et al., 2013). Jak píše Breivik et al. (2013), nedostatečná léčba CHNNB představuje značnou zátěž jak pro jednotlivce, tak pro zaměstnavatele, zdravotnické systémy a společnost obecně. Podle Střediska pro kontrolu a prevenci nemocí (angl. *Centers for Disease Control and Prevention-CDC*) je CHNNB hlavním důvodem vyhledání lékařské pomoci mezi dospělými a rozvoje problémového užívání OA (Ngo et al., 2021). Nedostatečně adresovaná CHB u pacientů, kteří se léčí se závislostí na alkoholu a jiných NL, je jednou z hlavních příčin relapsu po úspěšném ukončení ústavní léčby (Jakubczyk et al., 2015).

Prevalence CHB obecně se podle různých studií pohybuje mezi 2 až 55 % u dospělé populace (De Sola et al., 2020). Prevalenci CHNNB se věnuje méně studií. Z těch dostupných vyplývá odhad prevalence CHNNB v evropských státech kolem 19 % (Reid et al., 2011), nicméně například ve Velké Británii dosahuje až 50 % (Fayaz et al., 2016). V Kanadě a USA se pohybuje mezi 15-20 % (Kozák et al., 2020; Mills et al., 2019). V ČR bylo v letech 2015-2018 léčeno opioidy z důvodu CHNNB 1 267 389 pacientů (Kozák et al., 2020). Nejméně studií zabývajících se prevalencí CHNNB bylo doposud

provedeno na území Asie. Systematický přehled Zaki & Hairi z roku 2014, který zahrnoval 19 relevantních zdrojů, odhalil nejvyšší a to 90 % prevalenci CHNNB mezi geriatrickou populací v Číně a nejnižší v Malaysii se 7 %.

2.2 Predisponující faktory a důsledky CHNNB – bio-psycho-sociální model chronické bolesti

Přestože, jak píše van Hecke et al. (2013), bylo dosaženo významného pokroku v pochopení mechanismů patofyziologie bolesti, což vedlo k zavedení nových léčebných metod do praxe, udávají až dvě třetiny pacientů nespokojenost se současnou léčbou a většina chronických bolestivých stavů přetrvává mnoho let. Důvodem může být biomedicínský přístup a zaměřování se pouze na fyzické symptomy bolesti.

Oproti tomu bio-psycho-sociální model bolesti sleduje a prezentuje vznik, průběh, prožívání a udržování bolesti jako důsledek interakce faktorů biologických, klinických, sociodemografických a psychologických (De Sola et al., 2020). Tento model je nyní přijímán jako nejkomplexnější pro pochopení a interdisciplinární léčbu chronických bolestivých stavů (Petrini & Nielsen, 2020). Emoční složka bolesti (stres, strach, úzkost, beznaděj), kognitivní složka (představy o vzniku a udržování bolesti, znalost a schopnost používat zvládací strategie, katastrofizace bolesti) a behaviorální složka bolesti (bolestivé chování tedy vyhýbání se aktivitě, hledání sociální opory, nadužívání léků, opakované hospitalizace atd.) mají podle tohoto modelu vliv zejména na udržování, ale i genezi a chronifikaci bolesti (Javůrková & Raudenská, 2011). Jak píše Cohen et al. (2021), je všeobecně známo, že CHB může způsobit psychické potíže jako je deprese, úzkost a problémy se spánkem, mnoho lékařů ale nepracuje s faktem, že tyto asociace jsou obousměrné. Je proto nutné všimnout si i jiných než biologických a klinických rizikových faktorů a zároveň si uvědomovat, jaké důsledky může CHNNB přinášet zejména pro predisponované jedince. Tyto důsledky totiž zpětně prohlubují bolestivé stavy a uzavírají tak jakýsi pomyslný bludný kruh CHNNB.

Vědci se shodují, že mezi nejvýznamnější predisponující faktory vzniku CHNNB patří ze sociodemografických a klinických faktorů ženské pohlaví, vyšší věk, nepříznivé socioekonomické podmínky jako nezaměstnanost a nižší vzdělání. Vyšší věk souvisí spíše s chronifikací bolesti, protože i mezi mladými dospělými ve věku 18 až 39 let se CHNNB vyskytuje až ve 30 % případů (Mills et al., 2019). Genderové rozdíly souvisí nejen s prevalencí, která je dle některých studií u žen až dvakrát vyšší, ale i se způsobem prožívání a zvládání bolesti. Ženy vnímají bolest jako intenzivnější a častěji přistupují k maladaptivním strategiím zvládání bolesti (El-Shormilisy et al., 2015), mezi něž patří například nadužívání medikace. Nižší vzdělání, nižší příjmy a nezaměstnanost souvisí s vyšší mírou prevalence CHNNB i intenzity bolesti. Studie z roku 2015, která sledovala právě prevalenci nezaměstnanosti mezi pacienty s diagnózou CHNNB, odhalila 78,9 % nezaměstnanost mezi respondenty (Macfarlane et al., 2015). A zpětně ekonomický dopad

CHNNB (snížená pracovní schopnost, invalidita, pobírání sociálních dávek) prohlubuje cyklus vzájemného vztahu bolesti se socioekonomickou deprivací (Maly & Vallerand, 2018). Důležité jsou i rodinné a pracovní vztahy. Příliš úzkostní partneři mohou svým jednáním navodit stav jakési ko-dependence a prohlubovat pasivitu a bolestivé chování na straně partnera trpícího chronickou bolestí (Javůrková & Raudenská, 2011). Mezi významné klinické predisponující faktory dále patří obezita, užívání alkoholu, kouření a kardiovaskulární onemocnění, jejichž etiologie je ovlivněna i geneticky. A opět, tyto predisponující faktory CHNNB mohou být i důsledkem prožívané CHNNB (Hojsted et al., 2007; Mills et al., 2017).

Roste množství literatury, která poukazuje na fakt, že CHB je častější u jedinců, kteří mají v anamnéze zneužívání NL nebo těch, co byli v jakémkoliv věku vystaveni násilí ať už sexuálnímu či fyzickému (van Hecke et al., 2013). Pacienti s historií sexuálního násilí v adolescenci mají 4,2krát vyšší riziko CHNNB. (Spiegel et al., 2016). Psychické predisponující faktory CHNNB zahrnují zejména depresi, úzkost, posttraumatickou stresovou poruchu, nespavost, nedostatečné zvládací strategie či katastrofizaci. Katastrofizaci definují Sullivan et al. (2001) jako přehnaně negativní mentální nastavení jedince, které se projeví, zažívá-li či očekává-li jedinec bolestivou událost. Jak píše Cohen et al. (2021) je tento vztah bolest – psychické faktory oboustranný. Důsledkem prožívané bolesti mohou být pocity beznaděje, vzteku, bezmoci vedoucí k úzkosti, depresi, nespavosti. Jedinec se dostává do sociální izolace a zvyšuje se i riziko suicidálního jednání.

2.3 Psychiatrická komorbidita CHNNB

Dnes je již všeobecně známo, že významné procento pacientů s CHNNB trpí zároveň duševním onemocněním (Bondesson et al., 2018). Toto duševní onemocnění může být primární, často je ale reaktivní. Mezi časté poruchy u pacientů s CHNNB patří neorganické poruchy spánku, které zpětně zvyšují intenzitu bolesti (1et al., 2013). Ve studii Cranforda et al. (2017) splňovalo diagnostická kritéria pro poruchu spánku 59 % pacientů s CHNNB. Podle této studie se nejčastěji jedná o poruchu usínání nebo předčasné probouzení. Jak píše Campbell et al., (2013) u pacientů s CHNNB existuje asociace mezi poruchami spánku a depresí, přičemž rozvoj deprese je u nich třikrát pravděpodobnější.

Deprese je spolu s úzkostnými poruchami nejčastější psychiatrickou komorbiditou CHNNB a deprese je zároveň pro obě pohlaví, jak zmiňují ve své studii Roughan et al. (2021), jednou ze tří hlavních příčin roků života strávených s disabilitou (angl. *Years Lived with Disability-YLDs*) spolu s bolestmi zad a hlavy. Jak komorbidita deprese, tak komorbidita úzkostné poruchy je spojena s vyšší intenzitou bolesti a horším skóre v kvalitě života souvisejícím se zdravím. Úzkostnou poruchou trpí podle studie Elrashidi et al. (2018) až 35 % pacientů s CHNNB a je více asociována s ženským pohlavím. Prevalence depresivní poruchy se v této skupině pohybuje mezi 6 až 46 %, Armbrrecht et al. (2021) uvádí ve své studii až 60 % prevalenci deprese u CHNNB. Somatické

symptomy CHNNB a somatický syndrom deprese se často překrývají, je obtížné určit, které somatické změny souvisí s afektivní složkou bolesti a které jsou už symptomem deprese. Diagnostika, ale i farmakologická léčba deprese, je proto náročná. Ukazuje se, že farmakologická léčba deprese u CHNNB novějšími antidepresivy ve smyslu návratu k normálním emocím a běžným denním aktivitám není příliš účinná. Podle studie Roughan et al. (2021) vede ale ke snížení sebevražedných symptomů.

Jak bylo zmíněno, je CHNNB z pohledu bio-psycho-sociálního modelu komplexní prožitek projevující se jak ve složce somatické, tak ve složce emoční, behaviorální a kognitivní. V této souvislosti hraje důležitou roli strategie, kterou pacient volí ve vztahu k bolesti a jejímu zvládnutí (Javůrková & Raudenská, 2011). Tyto strategie mohou být, jak píše Kukan & Kukanová (2012), konstruktivní nebo naopak destruktivní (sebelítost, katastrofizace, snížené sebehodnocení, vyhýbání se tělesné aktivitě, non-adherence a zneužívání léků). Podle Elrashidiho et al. (2018) je u pacientů s komorbiditou deprese či úzkosti vyšší pravděpodobnost užívání OA ve vyšších než středních dávkách a po delší dobu a vyšší riziko rozvoje problémového užívání. Ve studii Grattan et al. (2012) uváděli pacienti s komorbiditou deprese užívání OA jinak, než předepsáno lékařem, ve 3 až 62 %. Novější studie Palomo et al. z roku 2021, která sledovala mimo jiné non-adherenci k léčbě a problémové užívání CHNNB, uvádí prevalenci 8-53 %, a to zejména u pacientů s komorbiditou deprese. Han et al. (2017) píše, že 63,4 % pacientů užívajících OA problémově uvedlo jako motivaci k tomuto jednání bolest. A podobně Witkiewitz et al., (2015) identifikovali 75 % prevalenci bolesti mezi pacienty v substituční léčbě.

Závislosti jako komorbiditě CHNNB se také věnuje řada studií. Nejčastěji se zaměřují na onemocnění z užívání opioidů (OUD), termín, který v klasifikaci DSM-V nahradil starší termín závislost na OA. Prevalence OUD mezi pacienty s CHNNB se podle pohybuje mezi 8-27 %, odhady studií se ale značně rozcházejí. Shodují se na tom, že významným rizikovým faktorem (RF) závislosti je nižší věk, vysoká dávka OA a látková závislost v osobní nebo rodinné anamnéze (Just et al., 2019; Vowles et al., 2012; Wilton et al., 2021). Mezi pacienty v substituční léčbě opioidními antagonisty je prevalence CHNNB až 50 % (Dunn et al., 2015) a novější studie z roku 2020 poukázala na až 74,7 % prevalenci CHNNB u žadatelů o léčbu s OUD (John & Wu, 2020). Méně často se výzkum zaměřuje na onemocnění z užívání alkoholu (AUD) nebo, podle klasifikace MKN-10, syndromu závislosti na alkoholu (Witkiewitz & Vowles, 2018). Problémové či rizikové užívání alkoholu se projevuje u zhruba 16 % pacientů s CHNNB (Larance et al., 2016). A naopak třetina až polovina žadatelů o léčbu závislosti na alkoholu udává chronickou rekurentní bolest (Boissoneault et al., 2019; Jakubczyk et al., 2015). Studie Zale et al. (2015) zdokumentovala bolestivé stavy až u 73 % žadatelů o léčbu pro AUD.

Léčba pacientů s CHNNB a komorbidními poruchami duševního zdraví může být obtížná, zvláště pokud není psychiatrická komorbidita rozpoznána (Roughan et al., 2021).

To souvisí zejména s diagnózou deprese. Další specifickou skupinou jsou pacienti trpící zároveň CHNNB a látkovou závislostí, nejčastěji se jedná o alkohol a opioidy. Zde, jak píšou ve své studii John & Wu (2020), chybí doporučené postupy a léčba závislosti bývá upřednostňována před léčbou bolesti. Nicméně, u pacientů léčených pro závislost na alkoholu a zároveň trpících bolestivými stavy hrozí zvýšené riziko časného relapsu po léčbě, pokud není léčba bolesti adresována současně s léčbou závislosti (Jakubczyk et al., 2016; Witkiewitz et al., 2015).

2.4 Opioidní analgetika v léčbě chronické nenádorové bolesti

Léčba bolesti je podle mezinárodních usnesení jedním z lidských práv (Breivik et al., 2013). Role opioidů je v léčbě bolesti nepopíratelně nezastupitelná. Ale zatímco v léčbě bolesti akutní a nádorové jsou opioidy analgeticky účinné, v léčbě bolesti chronické nenádorové je výsledek léčby, jak ukazují dlouhodobé výzkumy, často rozporuplný.

První, kdo popsal CHB jako onemocnění, a ne pouze jako symptom nemoci, byl John Bonica ve své publikaci „Management of Pain“ z roku 1953 (Kozák & Lejčko, 2018). Na konci dvacátého století se pak léčba opioidy stala standardním přístupem v léčbě CHNNB. Tento přístup vycházel z úspěchů, které tato léčba dosahovala v léčbě bolesti onkologické. Na základě toho prudce vzrostla spotřeba opioidů zejména v USA a Kanadě, kde byly opioidy předepisovány bez obav ze vzniku závislosti, což se ukázalo jako mylné a s tragickými následky. Mezi lety 2006 až 2012 bylo v USA distribuováno přes 76 miliard tablet proti bolesti s obsahem opioidu a prudce vzrostl také počet pacientů se závislostí na OA a s tím spojených úmrtí (Hess, 2020; Kozák & Lejčko, 2018). V USA je tento stav označován jako opioidní krize nebo epidemie. Jedním z těch, kteří popsali původ opioidní krize, byl ve své knize „Empire of Pain“ Patrick Radden Keefe (2017). Ten hovoří o zneužití problematiky CHB ve prospěch farmaceutických firem a jejich prosazování masivní preskripce oxycontinu praktickými lékaři právě pro léčbu CHB. V roce 2012 představoval oxykodon 30 % trhu s analgetiky (Hess, 2020). Výsledek byl devastující – problémové užívání, závislost, smrtelná předávkování (The Lancet, 2021). V letech 1999 až 2014 zemřelo na předávkování OA na lékařský předpis 165 000 Američanů, přičemž riziko smrtelného předávkování rostlo s dávkou, a jen v roce 2013 jich preskripční opioidy užívalo problémově nebo vyvinulo závislost na 1,9 milionů (Dowell et al., 2019). Zároveň s nárůstem preskripce OA ale nedošlo ke snížení prevalence CHNNB (Edlund et al., 2007).

Přestože to byly právě Spojené státy americké, které jako jediné oficiálně vyhlásily opioidní epidemii, zdaleka nebyly jediné, které zaznamenaly nárůst preskripce spojený s nárůstem zneužívání nebo smrtelných předávkování. I v ČR došlo k nárůstu spotřeby opioidních analgetik z 19 mil. v roce 2004 na 52 mil. denních dávek v roce 2020 (Mravčík et al., 2021). Tento trend se pak nevyhnul ani dalším evropským státům. Podle průzkumu,

který byl realizován Evropskou federací Mezinárodní asociace pro studium bolesti EFIC v roce 2020 a který pracoval s daty z 25 evropských zemí, se spotřeba OA na lékařský předpis zvýšila také v Estonsku, Portugalsku, Rusku a Španělsku. Ke snížení spotřeby došlo naopak v Dánsku (a to mezi lety 2016 až 2019) a Finsku (Häuser et al., 2021b).

Podle systematické studie Rosner et al., (2019), která zahrnovala 18 studií z let 1985 až 2016, došlo k nárůstu jak preskripce OA, tak žádostí o léčbu z důvodu OUD také v Německu. Ze 143 000 žádostí o léčbu na území Evropské unie, Norska a Turecka, jak ukazují data z Evropského monitorovacího centra pro drogy a drogovou závislost (EMCDDA) z roku 2021, 7 % uvedlo jako primární NL opioidy jiné než heroin, metadon, buprenorfin a fentanyl, pravděpodobně tedy OA na předpis (Seyler et al., 2021).

Podle průzkumu, sledujícího smrtelná předávkování v důsledku užití OA, pouze Francie poskytla data související explicitně s užíváním OA na lékařský předpis. Podle těchto dat došlo ve Francii k nárůstu vyhledání lékařské pohotovostní služby z důvodu intoxikace OA mezi lety 2000 až 2017 o 167 %. Podle dat EMCDDA (Seyler et al., 2021) jsou důvodem smrtelných předávkování stále častěji syntetické opioidy. Z těch vydaných na lékařský předpis z důvodu substituční léčby se jedná zejména o buprenorfin. Data EMCDDA upozorňují na rostoucí roli preskripčních OA k léčbě bolesti právě při smrtelných předávkováních, existuje ale nesystematičnost v hlášení a evidenci. V roce 2017 bylo hlášeno nejméně 300 úmrtí způsobených léky s obsahem tramadolu, který se řadí mezi slabá OA, data jsou ale dostupná jen z některých států. V této souvislosti bylo hlášeno z Anglie a Walesu 185 úmrtí, Španělsko hlásilo 40, Francie 37 a Finsko 20 úmrtí souvisejících s užitím tramadolu (EMCDDA, 2019; Seyler et al., 2021).

I přes tato data však podle průzkumu EFIC nic nenasvědčuje tomu, že by Evropa čelila opiátové krizi v té míře jako USA. EMCDDA nicméně upozorňuje na nutnost zaměření se na změny ve vzorcích užívání OA na předpis. Zároveň narůstají obavy související s bezpečností dlouhodobé léčby OA primárně u CHNNB (Ballantyne, 2017; Häuser et al., 2021a; Seyler et al., 2021).

Strategie farmakologické léčby bolesti vychází z prohlášení americké Veterans Health Administration (VHA), podle kterého je opioidní léčba slabými OA zahájena od středních hodnot bolesti, tedy hodnot 4-7 na vizuálně analogové škále (VAS). Bolest hodnocena níže je léčena neopioidními analgetiky. Léčba silnými OA je doporučena pro hodnoty vyšší než střední, tedy VAS 7-10. Při volbě OA se vychází z intenzity bolesti a uplatňuje se postup „zdola nahoru“, tedy od nižších k vyšším dávkám. Preparáty s dlouhodobým uvolňováním jsou preferována před těmi s krátkodobým (Kozák & Lejčko, 2018) z důvodu nižšího závislostního potenciálu, i když i to nejnovější studie diskutují (Dowell et al., 2022).

Bezpečnost a efektivita léčby silnými OA pro CHNNB byla v osmdesátých letech 20. století podpořena menšími observačními studiemi, které ale neprobíhaly po dostatečně dlouhou dobu na to, aby mohly potvrdit efektivnost dlouhodobé léčby a zároveň vyvrátit

možné nežádoucí účinky, zejména rozvoj problémového užívání a závislosti (Ballantyne, 2017; Rich et al., 2020). Až zhruba deset let poté, co se ve Spojených státech a několika dalších zemích široce uplatnila dlouhodobá terapie vysokými dávkami OA v léčbě CHNNB, se začaly objevovat populační studie naznačující závislostní potenciál OA a ukazující na nárůst smrtelných předávkování (Dunn et al., 2010). Dlouhodobé užívání OA je přímo spjato s fyziologickou adaptací na přítomnost látky v organismu, v našem případě s OA, v podobě fyzické závislosti. Ta se manifestuje v podobě syndromu z odnětí či vysazení (angl. *withdrawal syndrom*) v případě přerušení nebo významném snížení dávky a dále rozvojem tolerance. Tolerance se projevuje potřebou navyšování dávky s cílem docílit stejného ať už euforizujícího či analgetického efektu opioidu (Ballantyne, 2017). V důsledku dlouhodobého užívání OA může také dojít k rozvoji abnormálního citlivosti s paradoxní opioidy vyvolanou hyperalgezií (Lejčko & Popov, 2018; White, 2004). Jak hyperalgezie, tak fyzická závislost a tolerance, jsou neuroadaptivními změny, které mohou mít za následek selhání analgetické léčby, a to i v podobě problémového užívání (Merrill et al., 2012). Ukázalo se, že četnost rizika problémového užívání při dlouhodobé léčbě OA je vyšší, než bylo původně myšleno, a to až 20 %. To vedlo k otázce, zda je dlouhodobá léčba OA vůbec efektivní.

Americké centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (angl. *The US Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) navrhlo tedy intenzivní systematické přezkoumání dostupných studií a dostupných dat zaměřené na harm reduction ve vztahu k předepisování OA pro CHNNB. Přestože účinnost krátkodobé léčby bolestivých stavů OA se ukázala jako nesporná, efektivita dlouhodobé léčby (trvajících roky spíše než měsíce) prokázána nebyla. Bylo ale prokázáno, že jak dlouhodobé užívání, tak užívání dávek vyšších než 100 mg ekvianalgetické dávky k morfinu (MED) denně je asociováno s nárůstem problémového užívání, závislosti a smrtelných předávkování a nepřináší zlepšení kvality analgezie, naopak může bolest chronifikovat (Rich et al., 2020). Dlouhodobá léčba s sebou nese i další nežádoucí účinky zasahující endokrinní, imunitní a reprodukční systém, ale také riziko sociálního vyloučení související například s vysokou mírou invalidity (Ballantyne, 2017).

Výsledkem šetření bylo vydání Doporučených postupů pro praktické lékaře zaměřujících se na předepisování OA pacientům s CHB. Doporučené postupy byly následně vydány i v jiných státech a na přístupech v léčbě CHNNB se shodují. V ČR byl adoptován Kanadský doporučený postup *The Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain – National pain center Busse et al. z roku 2017* (Kozák et al., 2020). Sedm z deseti doporučení toho postupu je zaměřeno na harm reduction, tedy snižování rizik souvisejících s léčbou CHNNB OA. Doporučení, obecně, spočívají v individuálním zvážení vhodnosti opioidní léčby na základě typu a intenzity bolesti, vyčerpání možností neopioidní farmakoterapie a nefarmakologické léčby a vyhodnocení zejména psychiatrických komorbidit. Pokud je přítomna diagnostikovaná úzkost, deprese, porucha nálady nebo post-traumatická stresová porucha, je předpokládáný výsledek opioidní léčby

nepříznivý a je navrhována nejprve stabilizace základního psychiatrického onemocnění. V případě diagnostikovaného onemocnění z užívání NL se léčba OA silně nedoporučuje. V takovém případě by měla léčba závislosti předcházet nasazení OA pro léčbu CHNNB (Busse et al., 2017). Autoři některých studií ale toto doporučení týkající se zahájení léčby bolesti až po léčbě závislosti rozporují a upozorňují na vysoké riziko relapsu po léčbě závislosti, pokud by nebyla léčba bolesti adresována současně (Jakubczyk et al., 2015). K této problematice se vyjadřuje i Maté (2022), který říká, že léčit závislost, která je z bio-psycho-sociálního pohledu symptomem, bez léčby bolesti, která je základem, znamená zabývat se následky, nikoliv příčinami. Zde je důležité zmínit, že autoři doporučených postupů upozorňují na nutnost flexibility, a hlavně individuálního přístupu. Doporučené postupy mají podpořit, nikoliv nahradit individualizovanou péčí o pacienty s CHNNB (Dowell et al., 2022).

Aby byla léčba silnými OA co nejefektivnější, doporučují postupy, aby byl s pacientem před zahájením léčby podepsán informovaný souhlas obsahující racionální cíle týkající se léčby bolesti a funkčního stavu. Za předepsání OA by měl být zodpovědný jeden lékař (pracoviště). Zároveň by měl lékař s pacientem mluvit o postupech v případě, že rizika léčby převýší její benefity. Podle doporučení CDC i Kanadských doporučených postupů by měl být pacient před zahájením léčby OA testován na přítomnost NL v moči a toto testování by mělo být opakováno kdykoliv v případě podezření na problémové užívání OA. Efektivita léčby by pak měla být vyhodnocována nejméně jednou za tři měsíce (Busse et al., 2017; Dowell et al., 2022). Jak píše Ballantyne (2017), nestačí ale sledovat intenzitu bolesti, ale také psychosociální stav pacienta, protože například pacient s akcentovanou úzkostně-depresivní symptomatikou je ten, u kterého hrozí rizikové chování nebo problémové užívání, a účinnost léčby musí být přehodnocena.

Ohledně dávkování je dnes na opioidy v léčbě CHNNB nahlíženo jako na látky se stropovým efektem (Lejčko & Popov, 2018). Podle doporučených postupů adoptovaných pro českou populaci je doporučeno nepřekročit denní dávku OA na ekvivalent 50 mg a v případě zahájení dlouhodobé léčby 90 mg perorálního morfinu. Při přetrvávající závažné bolesti se doporučuje rotace OA, v případě překročení denní dávky nad 90 mg a pokud léčba OA trvá déle než 12 týdnů bez přiměřené analgezie se doporučuje její snížení případně zvážení možnosti vysazení. OA by neměla být kombinována s BZD a dalšími hypnotiky. V případě komplikací doprovázejících snahy o snížení či vysazení OA je vhodné zahájit multidisciplinární léčebný program, jehož členem je i adiktolog. Ale, jak píše Kozák et al. (2020), je tento multidisciplinární léčebný program omezeně dostupný a přesto, že je jeho účinnost zřejmá, kontroverzní zůstává nákladová efektivita.

Následkem opatření došlo v posledních letech ke snížení míry preskripce OA v léčbě CHNNB, i když spotřeba preskripčních OA zejména v některých vysokopříjmových státech stále roste (Jayawardana et al., 2021). Nejčastěji

předepisovaným OA je podle zahraničních studií oxykodon následován buprenorfinem a fentanylem (Campbell et al., 2015; Grelz et al., 2022). Například Austrálie ale nedávno přistoupila k opatřením souvisejícím s předepisováním fentanylu, a to zejména transdermálních náplátí, v léčbě CHNNB ve smyslu redukce, protože právě preskripční OA jsou stále častěji důvodem fatálních i nefatálních předávkování a předstihly v tomto aspektu heroin (Australian Government-Department of Health and Aged Care, 2021).

2.5 Ostatní farmaka v léčbě CHNNB

Léčba OA není jedinou modalitou farmakologické léčby. V léčbě CHNNB se uplatňují další farmaka, zejména neopioidní analgetika, ale i adjuvantní farmaka jako jsou antikonvulziva, antidepressiva a myorelaxancia. Antikonvulziva a antidepressiva jsou vhodná pro léčbu zejména bolesti neuropatické. Známá je ale i jejich off-label preskripce (tedy preskripce z jiných než stanovených indikací, v jiném množství či jiným způsobem podání). Konkrétně antikonvulzivum pregabalín se takto používá například v léčbě bolesti zad, během detoxifikace při léčbě závislosti na alkoholu a BZD a v období abstinence jako prevence relapsu (Evoy et al., 2017; Martinotti et al., 2010). Oficiálně schválen byl ale pro léčbu již zmíněné neuropatické bolesti, generalizované úzkostné poruchy a epilepsie. Podle studie z roku 2022, která proběhla v Německu, byla hlavní indikací preskripce pregabalínu bolest, a to v 75 % případů (Flemming, 2022). Další antikonvulzivum, gabapentin, byl předmětem výzkumu v USA. Výzkum sledoval trend v jeho předepisování a přišel s podobným závěrem. Gabapentin byl předepsán v 95 % z indikace bolesti a tento trend má stoupající charakter, a to přes to, že jeho efektivita v léčbě bolesti nebyla potvrzena.

Mechanismus účinku antidepressiv na zmírnění bolesti není přesně znám. Mezi antidepressiva první volby se dle efektivit řadí zejména ta z 1. generace, tedy hlavně amitriptylin, ale také inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu SNRI, která jsou méně efektivní ve smyslu zmírnění bolesti a zároveň zlepšení funkce. Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu SSRI mají méně nežádoucích účinků, jejich efektivnost je ale diskutována (Sardar et al., 2016).

Mezi antikonvulziva, která jsou jako adjuvantní léčiva v léčbě CHNNB používána, patří zejména antikonvulziva 2. generace, tzv gabapentinoidy. V ČR se mezi ně řadí gabapentin a pregabalín, a antikonvulziva 1. generace, například karbamazepin a také benzodiazepiny. Přínos antikonvulziv v léčbě CHNNB je spatřován zejména ve zlepšení kvality spánku a snížení úzkosti. Souvisí to s různými mechanismy účinku jednotlivých antikonvulziv. Studie Turner & Liang (2015) prokázala pozitivní efekt dlouhodobého užívání antidepressiv v léčbě CHNNB u pacientů s diagnostikovanou depresí, a naopak zvýšené riziko předávkování OA pacienty, kterým byla antidepressiva předepsána z jiného důvodu než diagnostikované deprese.

Jak u antidepresiv, tak u gabapentinoidů byla nedávnými studiemi prokázáno jejich zneužívání. Pregabalin byl uveden na trh v roce 2004 a preklinické studie tehdy hovořily o jeho nízkém závislostním potenciálu (Grosshans et al., 2013). V ČR strmě roste jeho spotřeba. Do lékáren ho bylo v roce 2020 distribuováno 70krát víc oproti roku 2005 (Mravčík et al., 2021). Výzkumných dat ohledně závislostního potenciálu pregabalinu přibývá, přičemž většina studií potvrzuje to, že jeho zneužívání souvisí s účinky sedativními, anxiolytickými a euforizujícími a účinky snižujícími symptomy odvykacího stavu na opiátech. Riziko zneužívání je vyšší u jedinců s osobní anamnézou látkové závislosti (zejména na BZD), psychiatrickou komorbiditou nebo tolerancí či závislostí na opiátech (Evoy et al., 2017). Právě rozvoj tolerance na OA je problémem léčby CHNNB. Nejčastěji je ale dle dostupných studií zneužíván uživateli heroinu (Grosshans et al., 2013). Specifickou rizikovou skupinou jsou pacienti s CHNNB. Mezi nimi je zneužívání gabapentinoidů pozitivně asociováno s vyšší mírou prožívané bolesti, tedy čím vyšší skóre bolesti tím vyšší riziko zneužívání gabapentinoidů (Hashish & Awad, 2020). Preskripce z indikace CHNNB roste ve snaze nahradit v léčbě OA. Zároveň stoupá počet studií potvrzujících nárůst hospitalizací a úmrtí při současném užívání OA a gabapentinoidů. Mezi odbornou veřejností se tak začínají ozývat hlasy o přehodnocení jejich preskripce v léčbě CHNNB (Godmann & Brett, 2019; Hofmann & Besson, 2021; Peet et al., 2023).

BZD mají v léčbě CHNNB stále své místo, i když jejich preskripci doporučené postupy nepreferují. Häuser et al. (2018) hovoří o ko-preskripci BZD s OA jako o vysoce rizikovém vzorci léčby CHNNB. Horsfall & Sprague (2017) mluví dokonce o absolutní kontraindikaci k předepsání OA, pokud pacient BZD z nějakého důvodu užívá.

3 Chronická bolest a závislost

3.1 Neurobiologie chronické bolesti a závislosti

Bolest je multidimenzionální a subjektivní zážitek, který je ve své akutní formě nezbytný pro přežití, ale v chronické formě je poruchou negativně ovlivňující kvalitu života (Maleki et al., 2019). CHB je charakterizována neuropatologickými, strukturálními a funkčními změnami v periferním a centrálním nervovém systému. Neuronální mechanismy, které se podílejí na iniciaci a chronifikaci bolesti, zahrnují změny v oblastech prefrontálního kortexu, dysfunkci sestupných drah bolesti a systému odměny. Ten zahrnuje mimo jiné ventrální tegmentum (VT) a nucleus accumbens (NAc), oblasti spojené s vyplavováním dopaminu (DA). Přírozeným zdrojem odměny je úleva od bolesti, při které dochází k vyplavení DA právě z NAc. U pacientů s CHNNB ale po ukončení bolestivého stimulu nedochází k vyplavení DA v dostatečné míře (Navratilova et al., 2016). To může souviset s problémovým užíváním OA, protože endogenní opioidy už nedokážou zajistit fyziologickou regulaci bolesti (Ballantyne, 2017; Higginbotham et al., 2022). Ale bolest není řízena pouze bolestivým stimulem. V prožívání bolesti je významná také její složka kognitivní, emoční a behaviorální, a to ji dělá individuálním prožitkem. Afektivně motivační aspekty bolesti (např. vyhodnocení bolesti a reakce na ni) jsou zpracovány v prefrontální, cingulární a insulární kůře. (Apkarian et al., 2011).

Závislost je syndrom charakteristický nutkáním vyhledat a užít NL, přechodem od impulzivního ke kompulzivnímu užívání, ztrátou kontroly a syndromem z odnětí NL spojeným s negativním prožíváním (dysforie, úzkost). Neuronální mechanismy závislosti vycházejí z rozsáhlé mezokortikolombické a cerebro-cerebelární sítě (Maleki et al., 2019). Z neurobiologického hlediska se jedná o neuropatologický jev, který se skládá, jak uvádí Koob & Volkow (2010), ze tří fází. Fáze závislost/intoxikace souvisí s vyplavením DA v NAc a do oblastí VT. Právě v této fázi je odměna za užití NL, tedy pocit libosti, vyjádřena vyplavením DA, který je primárním neurotransmiterem odměny a posilování. Kromě DA hrají v biologii odměny důležitou roli také další neurotransmitery – serotonin v hypothalamu a enkefaliny a kyselina gama aminomáselná (GABA) v NAc a VT (Hess, 2020). Další fází, kterou autoři popisují, je fáze bažení po látce, která je zpracována v bazolaterální amygdale (BLA) a souvisí s neuroplastickými změnami v systému odměny. Poslední třetí fází je fáze syndromu z odnětí látky, který aktivuje amygdalu. Tyto procesy mezi sebou interagují, cyklicky se střídají a s přechodem v chronické užívání vedou k patologickému stavu dysregulace a závislosti na látce (Koob & Volkow, 2016).

Jak bolest, tak závislost jsou syndromy charakteristické hédonickou dysregulací, tedy otupěním pozitivních emocionálních reakcí na přirozené odměňující podněty, kompulzivním jednáním a vysokou mírou prožívaného stresu. Na základě bio-psycho-sociálního přístupu k bolesti a závislosti studie dokazují, že jak bolest, tak závislost jsou udržovány psychosociálními faktory a procesy učení (Heilig et al., 2016). Z pohledu čistě

biomedicínského jsou zajímavé studie na dvojčatech poukazující na genetické predispozice AUD i CHNNB (Yeung et al., 2017).

Nezanedbatelné jsou neurobiologické podobnosti mezi CHNNB a syndromem závislosti. Zaprvé, neuronální a transmitterové systémy, které se podílejí na iniciaci i chronifikaci bolesti, a které zároveň ovlivňují procesy souvisejícími se závislostí, se do jisté míry překrývají. Oba syndromy jsou zejména asociovány s dysfunkcí systému odměny a kolísáním hladin DA (Maleki et al., 2019). Zadruhé, neuropatologické změny související s chronifikací nenádorové bolesti jsou podobné těm souvisejícím s dlouhodobým zneužíváním NL, jak dokazují moderní zobrazovací metody. V chronické fázi závislosti/bolesti mají tyto dva fenomény společné i to, že je už návyková látka (např. OA nebo alkohol v případě CHNNB) užívána nikoliv k navození kladných emočních stavů, ale s cílem dostat se do normálu. Jak u CHNNB, tak u závislosti vede odměna (euforie, uvolnění, „high“ v případě NL a úleva od bolesti v případě CHNNB) k nastartování procesu učení v mozku. Dojde k zakotvení kladného vztahu ke zdroji odměny (NL) a zapamatování si cesty k jejímu dosažení (rizikové závislostní chování). Odtud přichází myšlenka, že bolest a závislost jsou rekurzivní modely vycházející ze společných neuronálních oblastí mozku (Elman & Borsook, 2016).

Zajímavé je také srovnání Elmana & Brooka (2016) diagnostických kritérií závislosti (podle DSM-V manuálu) s typickými klinickými projevy CHNNB: a) omezování společenských, pracovních a rekreačních aktivit, b) silná touha užít návykovou látku s cílem ulevit si od příznaků odvykacího stavu u závislosti je srovnatelná s hledáním úlevy od bolesti, c) užívání NL ve vyšším množství nebo častěji je srovnatelné s užíváním vyšších dávek OA ze strachu z bolesti u CHNNB, d) neúspěšné pokusy přestat NL užívat je srovnatelné s neúspěšnými pokusy zvládnout CHNNB jak nefarmakologickými tak farmakologickými cestami, e) nadmíra času a energie věnovaná symptomům bolesti je srovnatelná s časem tráveným sháněním si NL.

3.2 Prevalence rizikového chování, problémového užívání OA a závislosti u pacientů s CHNNB

Krise související se škodami plynoucími z předepisování OA vedla k obrácení pozornosti na vyhodnocení prevalence závislosti, problémového užívání a rizikového chování právě u pacientů na dlouhodobé léčbě OA s CHNNB a na identifikaci rizikových faktorů korelujících s těmito vzorci chování. Jak píše Fishbain et al. (2008), první, kdo se touto problematikou systematicky zabýval, byl ve svém systematickém přehledu z roku 1996 Portenoy. Výsledkem jeho práce bylo zjištění, že de novo závislost (ve své práci užívá angl. termín *addiction*) je výsledkem farmakologických vlastností OA, ale také je důsledkem individuálních bio-psycho-sociálních faktorů. Autoři další studie, tentokrát z roku 2000, došli k závěru, že závislost, a to nejen na OA, vzniká zejména

u predisponovaných vysoce rizikových jedinců. Ani jedna studie však neuvádí prevalenci sledovaných jevů (Fishbain et al., 2008).

Většina autorů systematických přehledů se potýká s problémem nejednotnosti terminologie. Interpretace dat, vyhodnocení prevalence jevů a srovnání dat z různých studií je vzhledem k nejednotné terminologii studií obtížná. Fishbain et al. (2008) zmiňují, že termíny jako problémové užívání (angl. *problematic drug use*), zneužívání (angl. *abuse, misuse*), závislost (angl. *addiction, dependence*), syndrom závislosti (angl. *dependence syndrom, substance use disorder*), nejsou užívány jednotně a liší se i napříč klasifikacemi nemocí a duševních poruch a jejich revizemi dle kritérií. Rizikové chování (angl. *aberrant behavior, high-risk behavior, risk behavior*) je definováno jako chování, jehož účelem je získání NL a/nebo problémové užívání OA (Passik et al., 2011). Termín problémové užívání (angl. *problematic use/consumtion*) psychoaktivních léků je podle Kůfnera et al. definován jako užití léku na předpis jinak, než doporučují lékařské pokyny, např. v rámci samoléčby nebo za rekreačním účelem, kdy rizika a problémy spojené s užitím převažují nad přínosy (Mravčík et al., 2021). Takto široké pojetí problematické spotřeby ale komplikuje mapování jejího výskytu. Jak píše ve své systematické studii Vowles et al. (2015), termín problémové užívání opioidů je pojímán příliš zešíroka a zahrnuje zneužívání, závislost psychickou i fyzickou, rizikové chování i jiné než terapeutické užití OA, čímž znesnadňuje analýzu dat. Překrývá se i s termínem zneužívání (angl. *misuse*), který je vyjádřen jako užití látky za účelem neshodujícím se s lékařskými pokyny (Mravčík et al., 2021).

Termín závislost na OA se v Mezinárodní statistické klasifikaci nemocí a přidružených zdravotních problémů, desátá revize (MKN-10) a v Diagnostickém a statistickém manuálu duševních poruch revize čtvrtá a pátá (DSM-IV a DSM-V) také liší. Klasifikace MKN-10 používá termín „syndrom závislosti na opioidech“, kdy je nutno pro psychiatrickou diagnózu splnit 3 z 6 kritérií. U pacientů dlouhodobě léčených OA se ale s přítomností minimálně 2 kritérií, a to rozvoje tolerance a projevy odvykacího stavu, počítá. Manuál DSM-V pracuje už s termínem „onemocnění z užívání opioidů“. K této diagnóze je třeba splnit minimálně 2 kritéria z 11, u pacientů dlouhodobě léčených OA se ale kritérium tolerance a odvykacího stavu nezapočítávají (Cheatle et al., 2014). Dalším termínem, se kterým se v literatuře můžeme setkat, je termín pseudozávislost. Jedná se o situační poruchu chování, která po úpravě terapie a dosažení úlevy od bolesti mizí (Lejčko & Gabrhelík, 2017).

Rizikové chování (*aberrant behavior*) u pacientů léčených pro CHNNB dlouhodobě OA, které může vést k závislosti, detailně popsal ve své práci jako první právě Portenoy (1996). Toto rizikové chování rozdělil na to, které buď více predikuje (prodej léků na předpis, falšování nebo „ztráty“ receptů, krádeže léků, užívání per os léků injekční formou, ko-užívání alkoholu a jiných drog, noncompliance s terapií a užívání vyšších dávek OA, neschopnost fungovat v zaměstnání) nebo méně predikuje (agresivní vymáhání

vyšších dávek OA, vyžadování konkrétní medikace, užívání OA k léčbě jiných symptomů nebo k dosažení euforie) rozvoj závislosti. Jako důsledek (a tedy důkaz) rizikového chování se uvádí pozitivní výsledky toxikologie moči, propuštění klienta z léčby pro porušování kontraktu, nebo opakované nedostavení se na lékařskou prohlídku (Webster & Webster, 2005). Ve studii Passik et al., (2003) vykazovalo alespoň jeden vzorec rizikového chování 45 % pacientů s CHNNB (n = 388). Webster & Webster (2005) v článku, jehož záměrem bylo představit škálu vyhodnocující míru rizika vzniku OUD, škálu ORT (z angl. *Opioid Risk Tool*), vyhodnotili jako nejčastější rizikové chování jak u mužů, tak žen vyhledávání jiných lékařů ke získání preskripce OA, tzv. *doctor shopping* (v 18 % u mužů a 10 % u žen, n = 188), nedostavení se na plánovanou konzultaci (14 % mužů vs 11 % žen), užití OA jinak, než doporučeno lékařem (14 % mužů vs 11 % žen), nebo pozitivní screening toxikologie moči (13 % mužů vs 11 % žen). Pacienti v kategorii nízké riziko dle ORT nevykazovali žádné rizikové chování oproti 40 z 44 pacientů v kategorii vysoké riziko (90,9 %). Fishbain et al. (2008) uvádí ve své systematické studii, která podrobila analýze 67 studií, 11,5 % prevalenci rizikového chování mezi pacienty s CHNNB na dlouhodobé léčbě OA.

Rizikovým chováním, které je vnímáno jako významný rizikový faktor rozvoje závislosti u pacientů s CHNNB, je ko-užívání alkoholu. Studie se zabývají jak různými vzorci jeho užívání, tak prevalencí problémového užívání až závislosti (AUD). Jak zmiňují Witkiewitz & Vowles (2018), jsou problémy spojené s užíváním alkoholu u pacientů s CHNNB relativně časté, studií zabývajících se touto problematikou je ale málo. Ve studii Larance et al. z roku 2016 (n = 1514) vykazovalo 24 % respondentů rizikové užívání (v posledních 12 měsících). Rizikové užívání korelovalo se zhoršením fyzického zdraví a rizikem závislosti. S de novo diagnózou AUD bylo identifikováno 1 % respondentů (dle klasifikace MKN-10) a 16,2 % z nich udalo jako důvod užívání alkoholu samoléčbu bolesti. Ve studii Landsman-Blumberga et al. (2017) predikovala diagnóza AUD signifikantně vyšší riziko předávkování, nehod a úrazů v porovnání s pacienty bez diagnózy AUD. Ve studii Ngo et al. (2021) bylo rizikové užívání alkoholu dle dotazníku AUDIT asociováno s vyšším skóre rizika problémového užívání OA. Studie také dokládají, že pacienti s CHNNB trpící zároveň AUD vykazují větší psychiatrickou zátěž v osobní nebo rodinné anamnéze a mají více dysfunkční rodinné a/nebo sociální prostředí, čímž se stávají náročnějšími klienty pro léčbu (Landsman-Blumberg et al., 2017). Důležité je také zmínit, že neefektivně léčená bolest je významným rizikovým faktorem pro rozvoj AUD a zároveň pro relaps po léčbě (Jakubczyk et al., 2016a).

Léčba CHNNB opioidy je spojena se značným rizikem rozvoje OUD. Podle Lejčka a Gabrhelíka (2018), je nevhodná pro pacienty s psychiatrickými komorbiditami. Psychiatrickou komorbiditou ale trpí podle mnoha světových studií polovina těchto pacientů. Jak píše Vowles & Ashworth (2011), užívání OA samo o sobě problémem není, problémem je OUD. Manchikanti et al. (2012) uvádí v první části Doporučených postupů předepisování OA pro pacienty s CHNNB, že třetina pacientů OA zneužívá (užívá jinak,

než doporučeno) nebo vyvinulo závislost (dle DSM-IV). V kohortové studii Campbell et al. (2020), která se zaměřila na RF vzniku OUD, se problémové užívání OA (angl. *problematic opioid use*) projevilo u 37,5 % pacientů na dlouhodobé léčbě OA (n = 1514) a diagnostická kritéria pro OUD (dle MKN-10) splňovalo 9 % pacientů. Higgins et al. (2018) se zaměřili na de novo vzniklý syndrom OUD a udávají incidenci 4,7 % (dle DSM-IV). Systematický přehled Chou et al. (2015) zjistil, že rozdíl v prevalenci souvisí s dávkou, kdy prevalence OUD (dle DSM-IV) při dávkách nad 120 MED (angl. *morphine equivalent dose*) dosahovala 6,1 % vs 0,7 % při dávkách nízkých. Studie, které pacienty podle MED nediferencovaly, ukazovaly na průměrnou prevalenci OUD mezi 2 % až 14 %, i když studie Boscarino et al. (2010) juvádí prevalenci 25,8 %. Prevalenci OUD dle posledního diagnostického manuálu DSM-V u pacientů s CHNNB na německé populaci studoval Just et al. (2019). Pozitivně diagnostikováno bylo 26,5 % respondentů (n = 204). 9,3 % respondentů odpovídalo středně těžké až těžké formě OUD, která, dle Degenhardta et al. (2015) odpovídá diagnóze závislosti na OA dle MKN-10 a DSM-IV (Just et al., 2019).

Dalším typem rizikového chování, které je zároveň RF rozvoje závislosti, je bezpochyby ko-užívání jiných NL. Patří sem například gabapentiny nebo BZD, pokud jsou užívány jinak nebo z jiného důvodu, než je předepsáno lékařem. Výše zmiňováno je ko-užívání pregabalínu, které je dle některých nedávných studií rizikové a je asociována s nárůstem smrtelných předávkování. Zatím neexistuje dostatek studií k tomu, abychom mohli prevalenci zneužívání gabapentiny u pacientů léčených pro CHNNB stanovit, jejich závislostní potenciál je nutno brát na zřetel (Anantharamu & Govind, 2018). Užívání BZD je více prozkoumané téma, ale i přes známost negativních dopadů na léčbu i zdraví se jedná o jev relativně častý. Prevalence ko-užívání BZD se pohybuje dle různých studií mezi 17 % až 33 % a je asociována zejména s ženským pohlavím, vyšším skóre deprese a bolesti, vysokými dávkami OA, užíváním antidepresiv a alkoholu, psychiatrickou diagnózou v OA (Nielsen et al., 2015; Park et al., 2015; Sun et al., 2017).

3.3 Rizikové faktory vzniku závislosti u pacientů s CHNNB

I když mezi studii existuje značná variabilita, shodují se v tom, že u určité části pacientů, kterým jsou OA předepsána k léčbě CHNNB, se vyvine OUD. Jak identifikovat pacienty, pro které je léčba OA bezpečná, je častou a opakující se výzkumnou otázkou (Klimas et al., 2019). Výsledky studií jsou ale heterogenní. Liebschutz et al. (2010) dělí RF podle zaměření do několika kategorií na faktory sociodemografické, genetické, psychosociální, faktory související s bolestí, návykovou látkou a anamnézou závislosti (včetně nikotinismu). Pokud pacient vykazuje jeden faktor v kategorii psychosociální, související s užíváním NL a genetické, je považován v riziku rozvoje závislosti. Pokud u něj chybí RF z kategorie psychosociální nebo pozitivní anamnéza (rodinná či osobní) závislosti, a pokud užívá stabilní dávky OA dle indikace lékaře, riziko závislosti

je minimální. Na tomto výčtu vidíme, že kategorie RF pro závislost jsou stejné jako ty pro CHNNB a překrývají se, pohlížíme-li na tyto fenomény z bio-psych-sociálního hlediska.

Ze sociodemografických faktorů souvisejících s vyšším rizikem vzniku závislosti u CHNNB můžeme jmenovat nižší vzdělání, nezaměstnanost, život bez partnera a právní problémy související s odnětím svobody v minulosti (Ives et al., 2006; Leibschutz et al., 2010). Významným RF je také anamnéza sexuálního zneužití v dětství, které bylo například ve studii Santo et al. (2022) popsáno u 22,9 % pacientů s CHNNB. Zároveň bylo trauma sexuálního zneužití asociováno s vyšší četností OUD, a to až 33 % (Spiegel et al., 2016). Pozitivně vychází také nižší věk (Boscarino, 2010; Chou et al., 2015; Turk et al., 2008). Pohlaví se ve studiích ukazuje jako statisticky nevýznamné, i když ženy mají tendenci eskalovat užívání rychleji do bodu závislosti než muži (Becker et al., 2016) a ve vztahu k OA častěji ko-užívají BZD oproti alkoholu (Park et al., 2015). Hovoříme-li o OUD, některé studie potvrzují mužské pohlaví jako rizikový faktor (Edlund et al., 2014; Ives et al., 2006; Leibschutz et al., 2010).

Z faktorů souvisejících s léčbou je rizikové užívání vysokých dávek OA (většina studií udává hodnoty nad 120, některé nad 100 MED, studie Morasco et al. z roku 2012 už dávky nad 50 MED) a dlouhodobé užívání OA, definované jako užívání přesahující 3-6 měsíců (Edlund et al., 2014; Häusera et al., 2018; Chou et al., 2015). Podle analýzy Edlund et al. (2014) je riziko spojené s vysokými dávkami vyšší než riziko spojené s dlouhodobým užíváním, kdy riziko OUD s dávkou dramaticky stoupá. Německá studie pracující s daty z roku 2014 ukazuje také na významně nižší celkové náklady na zdravotní péči související s užíváním OA u pacientů na doporučených dávkách, tedy dávkách nižších než 120 MED (Häusera et al., 2018).

Z faktorů souvisejících s bolestí se jako rizikové pro rozvoj závislosti zdá být vysoké skóre na škále VAS (Michna et al., 2004; Webster & Webster, 2005), i když to nepotvrzují všechny klinické studie (Ives et al., 2006.) Z adiktologického pohledu zastávají bolest či trauma v etiologii závislosti stále prominentnější místo. Podle Matého (2022) je závislost dokonce projevem traumatu, psychickou a fyziologickou reakcí na bolestné životní zkušenosti počínaje dětstvím a prožité trauma je rozhodujícím činitelem při rozvoji závislosti.

Všechny studie se shodují, že nejvýznamnějším RF závislosti u pacientů s CHNNB je psychiatrická komorbidita, zejména deprese a/nebo úzkostná porucha, porucha osobnosti, porucha z užívání návykové látky (angl. *substance use disorder* – SUD) v osobní nebo rodinné anamnéze, některé studie doplňují ještě užívání psychotropní medikace a nikotinismus, přičemž kombinace těchto RF riziko závislosti zvyšuje (Boscarino et al., 2010; Campbell et al., 2020; Sullivan et al., 2001; Webster & Webster, 2005). Psychiatrická komorbidita se vyskytuje téměř u 50 % pacientů s CHNNB. Tito pacienti jsou častěji mladší, užívají OA dlouhodobě a vykazují častěji pozitivní toxikologii

moči na NL. Významným RF je závislost na nelegálních látkách a alkoholu, přičemž i užívání kanabinoidů dle některých starších studií predikuje rozvoj závislosti u CHNNB pacientů, prevalence jejich užívání se pohybuje do 39 % a ve třetině případů bylo odhaleno zneužívání OA na předpis (Reisfield et al., 2009). Naopak poslední studie ale uvádějí, že kontrolované užívání lékařského konopí jako adjuvantní terapie může chronické bolestivé stavy zlepšit (MacCallum et al., 2021). Otázkou stále zůstává, proč ke ko-užívání dochází a zda je tedy léčba CHNNB u daného pacienta efektivní.

4 Ko-užívání alkoholu a BZD pacienty s CHNNB

Nárůst užívání OA v léčbě CHNNB a s tím související nárůst problémového užívání a závislosti na těchto látkách je dnes již dobře popsáným trendem. Zato problematika ko-užívání OA a BZD a/nebo alkoholu při léčbě CHNNB je podceňována a doposud jen velmi málo empiricky zmapována (Witkiewitz & Vowles, 2018). Chybí i data ohledně socio-ekonomických dopadů ko-užívání. Výzkumy věnované nenádorové bolesti často opomíjejí roli alkoholu v její etiologii a udržování a zpětně je opomíjen i dopad CHB na rozvoj AUD (Gudin et al., 2013; Nielsen et al., 2015). Pacienti užívající preskripční OA spolu s BZD a/nebo alkoholem vykazují častěji rizikové chování ve vztahu k užívání OA a jsou ve zvýšeném riziku předávkování, a to i smrtelného. Zejména u pacientů léčených OA pro CHNNB je ko-užívání BZD asociováno s delší dobou užívání OA, vyššími denními dávkami OA a zvýšeným rizikem zneužívání a závislosti na alkoholu (Hermos et al., 2004). Podle některých výzkumů je dlouhodobé užívání BZD silným prediktorem problémového užívání OA, dokonce silnějším než samotná diagnóza CHB (Park et al., 2016; Skurtveit et al., 2010). Ohledně ko-užívání alkoholu jsou výsledky studií podobné. AUD v osobní anamnéze predikuje podle některých studií problémové užívání OA (Ives et al., 2006). Navíc pacienti s CHNNB a zároveň diagnostikovaným AUD vykazují tendenci k dlouhodobějšímu užívání OA, čímž se léčba obou syndromů stává klinicky náročná (Hermos et al., 2004). Z pohledu efektivity léčby CHNNB je proto potřeba monitorování pacientů léčených pro CHNNB silnými OA a stejně tak uplatňování preventivních opatření (Dunn et al., 2010; Gudin et al., 2013).

4.1 Etiologie a prevalence ko-užívání opioidních analgetik, alkoholu a benzodiazepinů

Protože je CHB jev, kterým trpí nezanedbatelný počet jedinců zneužívajících alkohol, BZD a OA, hovoří Witkiewitz & Vowles (2018) o CHB jako o „třetí proměnné“ ve vztahu ke ko-užívání. Přehled Zale et al. (2015) dokumentuje 43 až 73 % prevalenci střední až silné bolesti a 25 až 66 % prevalenci neuropatické bolesti související s chronickým užíváním alkoholu u pacientů léčících se s AUD. Mezi pacienty léčenými v centrech pro léčbu bolesti s CHNNB se prevalence problémového užívání alkoholu pohybuje mezi 16 až 25 % (Kim et al., 2013; Larance et al., 2016), prevalence AUD okolo 3,5 % (Witkiewitz & Vowles, 2018), Jobski et al., (2012) zaznamenal prevalenci 5,8 % AUD u CHNNB, a BZD pravidelně a dlouhodobě užívá 18 až 41 % z nich (Cunningham et al., 2017; Grelz et al., 2022; Kaboré et al., 2021). Ko-užívání všech třech NL studoval Saunders et al. (2012) s výsledkem 3,1 %.

Alkohol má, dle dostupných studií, analgetické účinky, a to je jeden z důvodů, proč může být jeho užívání pacienty s CHNNB formou samoléčby. CHB zvyšuje riziko problémového užívání alkoholu a AUD nebo relapsu u jedinců od alkoholu abstinujících (z důvodu diagnózy AUD). A naopak, neurobiologické změny mozku vyvolané

chronickým užíváním alkoholu (zejména dysregulace endogenního opioidního systému) mohou podpořit chronifikaci bolesti (Maleki et al., 2019). Alkohol zvyšuje práh bolesti, a to až o 45 % (Witkiewitz & Vowles, 2015). Míra analgetických účinků roste s rostoucí koncentrací alkoholu v krvi. Rozdíl je ale v příležitostném mírném užívání a chronickém užívání. Zatímco jednorázové užití alkoholu stimuluje vyplavování endogenních opioidních peptidů a stejně jako příležitostné užívání nižších dávek souvisí se zlepšením funkčního stavu, chronické a/nebo problémové užívání a vyšší hladiny alkoholu v krvi mohou vést k centrálnímu nedostatku endogenních opioidů, dysregulaci, hyperalgezií a vyšší intenzitě bolesti (Zale et al., 2015). Dalším aspektem, kromě krátkodobých analgetických účinků, je jeho schopnost odbourat stres a úzkost, což jsou časté komorbidity CHNNB (Kim et al., 2013). Pacienti mohou začít věřit, že jim alkohol od bolesti nebo úzkosti pomůže, zejména, pokud mají takovou předchozí zkušenost (Zale et al., 2015). A proto některé studie asociují užívání nižších dávek alkoholu s nižší mírou bolesti a výše hodnocenou kvalitou života u pacientů s CHNNB. Zároveň upozorňují na možnost, že tyto pozitivní účinky alkoholu jsou jen zvládacím mechanismem v odbourávání stresu a úzkosti, a tedy potenciálně maladaptivním a rizikovým chováním (Kim et al., 2013; Saunderson et al., 2015).

Podle dostupných dat amerického průzkumu National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) z roku 2015 zvyšuje chronické užívání alkoholu až pětkrát riziko problémového užívání silných OA (Gudin et al., 2013). V nejvyšším riziku problémového užívání jsou pacienti s historií nárazového pití (angl. *binge-drinking*) (Maleki et al., 2019). Pacienti trpící zároveň CHNNB a závislostí na NL mají větší potíže abstinovat a pacienti abstinující po léčbě AUD, pokud u nich CHNNB přetrvává, zvýšenou pravděpodobnost relapsu s navýšením konzumace alkoholu oproti míře užívání před léčbou (Jakubczyk et al., 2016a).

BZD nejsou indikovány v léčbě bolesti, jsou ale často pacienty s CHB užívány. Přestože jsou asociovány s četnými nežádoucími účinky, rozvojem tolerance a závislosti, patří mezi nejčastěji předepisovaná léčiva (Pergolizzi & LeQuang, 2020). Podporují subjektivně pozitivní účinky OA (například stavy euforie). Důvody pro ko-užívání, respektive ko-preskripci BZD a OA jsou ale různé. Lékaři mohou využívat kombinaci BZD s OA z důvodu jejich anxiolytického a myorelaxačního účinku, nicméně k této kombinované preskripci by mělo docházet jen velmi zřídka a z jasně dané indikace (Dowell et al., 2022; Kozák et al., 2020). Pacienti ale mohou tuto kombinaci vyhledávat z důvodu navození pocitu euforie vyplývající z farmakodynamických interakcí těchto NL (Park et al., 2016). Tento účinek je potencován zejména pokud jsou léky užívány problémově, a tedy v rozporu s preskripčním doporučením. V tom případě už hovoříme o rizikovém chování. Jak píše Gudin et al. (2013) začalo BZD užívat, podle dostupných studií zabývajících se vzorci užívání NL, 41 % pacientů ze zvědavosti, za účelem relaxace, dále pro uvolnění napětí nebo úzkosti nebo pro euforizující účinky. Tyto účinky se subjektivně stupňovaly při současném užívání OA. Nielsen et al. (2015) hovoří

o „chemickém zvládnání“. Gudin ale referoval o studii, která sledovala behaviorální vzorce užívání BZD u pacientů léčených metadonem v rámci substituční léčby závislosti na OA. Studie zabývající se vzorci užívání BZD u pacientů s CHNNB stále chybí.

Dalším důvodem pro ko-užívání nebo ko-preskripci BZD a OA jsou časté psychiatrické komorbidity u pacientů s CHNNB, zejména deprese a úzkosti (Cunningham et al., 2017; Nielsen et al., 2015). Z toho důvodu může docházet k předepisování BZD více lékaři (psychiatrem, algeziologem, praktickým lékařem).

Stejně jako je tomu u ko-užívání OA a alkoholu, i ko-užívání OA a BZD je asociováno s vyšší prožívanou intenzitou bolesti, nižším zvládnáním denních aktivit z důvodu přetrvávající bolesti a výskytem psychiatrických komorbidit (Nielsen et al., 2015). Nutno ale dodat, že se jedná o závěry stanovené na základě korelační analýzy, nemůžeme tedy z těchto závěrů vyvozovat kauzalitu (Witkiewitz & Vowles, 2018).

4.2 Rizikové faktory ko-užívání

Problematikou RF ko-užívání se doposud zabývalo jen několik málo studií, zejména se zaměřením na populaci pacientů s CHNNB a zejména, jedná-li se o ko-užívání až tří NL. Dostupné studie nám umožňují porovnat RF závislosti obecně s právě RF ko-užívání alkoholu a/nebo BZD nebo sedativ u pacientů s CHNNB na dlouhodobé léčbě OA. Potvrzuje se, že nejvýznamnějšími RF je psychiatrická komorbidita deprese, úzkosti a závislosti na NL, nebo také impulzivita, která snižuje kontrolu nad užíváním NL (Jakubczky et al., 2016b). Podle Gudin et al. (2013) muži ko-užívají častěji alkohol a ženy BZD. Saunders et al. sledoval rozdíl v prevalenci ko-užívání alkoholu a sedativ u souboru pacientů s CHNNB se závislostí na NL a bez závislosti. Mezi skupinami nebyl shledán signifikantní rozdíl. RF pro ko-užívání sedativ ve skupině s diagnózou závislosti bylo ženské pohlaví, nižší věk, deprese a vyšší denní dávky OA. Jediným rizikovým faktorem pro ko-užívání alkoholu bylo mužské pohlaví. Zda bude pacient kombinovat všechny tři NL, tedy BZD, OA a alkohol podle výsledků nijak signifikantně nesouviselo s diagnózou závislosti na NL (Saunders et al., 2012).

4.3 Zdravotní dopady související s ko-užíváním

Zdravotní dopady ko-užívání BZD a alkoholu spolu s OA, a to i pokud se jedná o užívání dle lékařské preskripce, jsou podceňovány. Ko-preskripce OA, BZD a/nebo alkoholu je spojena s 24 až 55 % zvýšením rizika předávkování a úmrtí, častějším vyhledáním pohotovostní služby nebo hospitalizace (Day et al., 2014; Gudin et al., 2013). Studie uvádějí, že většina smrtelných předávkování OA je spojena s užitím i jiné NL včetně alkoholu. Primárním mechanismem je deprese dechového centra, kterému ko-užívání BZD a/nebo alkoholu přispívá (Dowell et al., 2022). Konkrétně u alkoholu tomuto mechanismu může přispět i tzv. dávkový dumping, rychlé uvolnění větší části účinné látky. Z toho důvodu je rizikové užívání OA s prodlouženým uvolňováním (Gudin et al., 2013).

Prevalenci předávkování OA (získanými na lékařský předpis) mezi pacienty s CHNNB sledovala studie Dunn et al. (2010). Zjistili, že současné užívání BZD a dalších sedativ bylo významným prediktorem smrtelného i nefatálního předávkování a že riziko předávkování roste s vysokými dávkami (>100 mg MED). Americká studia z let 1999 až 2009 poukázala na fakt, že mezi 278 úmrtími na předávkování souvisejícími s OA jich 86 % nezahrnovalo nelegální opioidy a 83 % trpělo CHNNB (Calcaterra et al., 2013). Ko-užívání BZD s OA souvisí také s častějšími návštěvami praktického lékaře (Nielsen et al., 2015).

Nielsen et al. (2015) se ve své studii zaměřil na pacienty s CHNNB ko-užívající BZD a uvádí, že splňují častěji kritéria pro AUD dle MKN-10, užívají častěji antidepresiva (až v 68 %) a antipsychotika (až v 11 %) a mají vyšší četnost psychiatrických komorbidit, zejména deprese, úzkosti a panické ataky oproti pacientům BZD neužívajícími vůbec. Častěji také užívají vysoké denní dávky OA, a to i dávky vyšší než 200 mg MED. Socioekonomické dopady ko-užívání BZD a/nebo alkoholu nebyly doposud u populace pacientů s CHNNB zmapovány (Gudin et al., 2013; Witkiewitz & Vowles, 2018).

4.4 Screening rizika ko-užívání a monitoring léčby CHNNB

Ko-užívání OA, BZD a/nebo alkoholu je pro klinické lékaře zabývající se léčbou CHNNB výzvou. Celosvětově proběhlo jen málo studií, které se touto problematikou zabývaly, zejména v zaměření se na pacienty s CHNNB a preskripční OA.

V návaznosti na fakt, že studie v posledních desetiletích neprokázaly, že by klinický přínos předepisování vysokých dávek OA, zejména v rámci dlouhodobé léčby CHNNB, převýšil rizika s tímto trendem spojená, došlo k vydání několika metodik a doporučení léčby CHNNB s následným sestupným trendem (Avery et al., 2022). Nicméně, jak uvedl na světové konferenci léčby bolesti Gudin (2016), vedoucí lékař centra bolesti a paliativní medicíny nemocnice Englewood v New Yorku, lékaři nyní předepisují OA s obavami. Gudin ale věří, že lékaři mohou předepisovat OA v léčbě CHNNB bez obav při dodržení některých zásad vyplývajících již z výše uvedených doporučení. Podstatný je screening pacientů před vstupem do léčby a důsledné monitorování během léčby. Dále uvádí, že problematičtí, a to i ve vztahu ke ko-užívání, nejsou ti pacienti s viditelnými riziky, tedy se závislostí v anamnéze, nebo v substituční léčbě opioidními antagonisty, ani pacienti, kteří naopak v osobní anamnéze nemají ani závislost, ani nikotinismus a mají stabilní sociální zázemí. Riziková jsou ti někde ve středu, pacienti s psychosociálními problémy, pacienti se slabými zvládacími strategiemi, ti, kteří užívají medikaci, aby zmírnili stres, úzkost, nespavost. Dále uvádí, že ale nemůžeme být vůči pacientům odsuzující a nazývat každého závislým, zároveň musíme být obezřetní a vnímaví a chápat, že tento typ pacienta je ohrožen ko-užíváním vzhledem k nezvládnutým copingovým strategiím a tím v riziku závislostního chování ve vztahu k OA a dalším NL (Gudin, 2016).

Podle aktualizované směrnice CDC nemohly systematické studie potvrdit efektivnost dostupných screeningových škál. Nejčastěji je pro screening rizika závislosti na OA používán sebehodnotící dotazník Opioid Risk Tool (ORT) a Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). Mezi často používané sebehodnotící škály posuzující míru problémového užívání alkoholu patří AUDIT nebo CAGE. Přesto, že systematické studie jejich efektivitu zcela nepotvrdily, jejich senzitivita i specifita se pohybuje nad hranicí 80 %. Nicméně pro zvýšení efektivity screeningu je vhodné jejich doplnění prostřednictvím interview s pacientem, rodinou, informací z předchozí dostupné dokumentace a toxikologickým screeningem (Dowell et al., 2022). Validované screeningové nástroje pro hodnocení rizika ko-užívání k dispozici nejsou (Saunders et al., 2012; Webster et al., 2010). Studovány byly některé rizikové faktory. Vzhledem k rizikům souvisejícím s ko-užíváním je potřeba provést u pacienta hodnocení komorbidit, i těch psychiatrických a monitorovat užívání další medicíny.

Dle Gudin et al. (2013) potřebují lékaři vyvinout strategie pro bezpečné a efektivní užívání OA a BZD, jsou-li indikovány, a zároveň používat metody ke screeningu a omezení konzumace alkoholu u pacientů léčených vysokými dávkami OA. Slibným nástrojem se zdá být model SBIRT (Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment) navržený tak, aby rutinně posuzoval míru rizika rizikového chování nebo závislosti. Tento nástroj může být používán nejen v odborných ambulancích, ale i v ambulancích praktického lékaře (Aldridge et al., 2017).

Základem je edukace pacientů při vstupu do léčby ohledně rizik a nežádoucích účinků souvisejících s ko-užíváním. Často diskutováno je monitorování adherence k léčbě pomocí toxikologie moči. Zatímco kanadské doporučené postupy z roku 2017 doporučují testování moči jen u pacientů s CHNNB s diagnózou SUD (Kozák et al., 2020), směrnice CDC z roku 2022 ve článku 10 pouze doporučuje klinickým lékařům zvážit přínosy a rizika toxikologického testování. Testování by mělo být individualizováno dle míry rizika, používáno s cílem informovat a zlepšovat péči o pacienta a nemělo by být používáno represivním způsobem. Směrnice doporučuje, po zvážení přínosů a rizik, testování před zahájením léčby a dále alespoň jednou ročně s cílem vyhodnotit dodržování léčby, zejména kontrolovat přítomnost dalších NL, které by v kombinaci s OA mohly pacienta ohrozit. Obě směrnice uvádějí, že dosud nebylo studii potvrzeno, že by toxikologické testy zvyšovaly adherenci k léčbě. Ale vzhledem k tomu, že zatím nemáme uspokojivou odpověď na to, co je prediktorem ko-užívání, je toxikologie moči jediným objektivním nástrojem umožňujícím kontrolu dodržování léčby, případně odhalení rizikového chování (Dowell et al., 2022).

V případě odhalení rizikového chování a ko-užívání alkoholu a/nebo BZD, či jiných NL, je potřeba provést krátkou intervenci, která je druhým krokem v modelu SBIRT, navýšit frekvenci návštěv lékaře, nahradit BZD nenávykovými léky nebo

antidepresivy, případně požadovat další screening moči před vydáním předpisu na OA (Gudin et al., 2013).

Jak uvádí Gudin et al. (2013) efektivní je také užívání programů monitorujících preskripci léků (*PMP-Prescription Monitoring Programs*). Kromě užívání nelegálních NL umožňuje PMP sledovat adherenci k léčbě, snižuje zneužívání léků na předpis a kontroluje tzv. doctor-shopping, tedy získávání léků od lékařů různých odborností.

V neposlední řadě souvisí s monitoringem léčby také vyhodnocení efektivity léčby. Ta nemůže být hodnocena pouze podle intenzity bolesti, která je vždy subjektivní. Klinický pracovník sleduje zejména celkovou kvalitu života pacienta a celkové fungování. Pokud se u pacienta navyšují sociální nebo interpersonální problémy, pokud se výrazně izoluje, užívá vyšší dávky OA než doporučeno, potřebuje medikaci častěji, je nutné zaměřit naši pozornost k tomuto rizikovému chování a léčbu upravit (Gudin, 2016). Pokud pacient splňuje diagnostická kritéria pro závislost nebo pokud se problémové užívání NL prohlubuje, je na místě doporučit specializovanou psychiatrickou a adiktologickou péči (Gudin, 2013).

5 Cíle a hypotézy

5.1 Cíle

Cílem výzkumu bylo zmapovat prevalenci a rizikové faktory ko-užívání benzodiazepinů (BZD) a/nebo alkoholu se silnými opioidními analgetiky (OA) u pacientů léčících se dlouhodobě těmito analgetiky z důvodu diagnózy chronické nenádorové bolesti (CHNNB) na území České republiky.

5.2 Hypotézy

Hypotéza č. 1: Pacienti ko-užívající BZD spolu se silnými OA se od pacientů, kteří BZD ne-ko-užívají liší v sociodemografických, klinických a emočních charakteristikách.

Hypotéza č. 2: Pacienti ko-užívající alkohol spolu se silnými OA se od pacientů, kteří alkohol ne-ko-užívají, liší v sociodemografických, klinických a emočních charakteristikách.

Hypotéza č. 3: Klinické, sociodemografické a emoční proměnné, které se ukázaly jako statisticky významné v párové analýze, predikují ko-užívání BZD a alkoholu.

6 Metodika výzkumného šetření

6.1 Metody tvorby dat

Pro účely realizace tohoto výzkumu byla použita datová matice, kterou jsem vytvořila v rámci práce na mojí původní bakalářské práci, kterou jsem obhájila na 2. LF UK. Během původního výzkumu jsem objevila zajímavé souvislosti vztahující se k problematice ko-užívání návykových látek, které jsem v původní práci neměla prostor analyzovat a následně prezentovat. Jedná se tedy o sekundární analýzu dat, zejména dat dosud nevyužitých. Data v datové matici jsem upravila podle potřeby jednotlivých statistických metod použitých v této práci.

Datová matice obsahuje anonymizovaná data. Data byla sbírána v období od března 2019 do prosince 2019 formou anonymního dotazníkového šetření a od ledna do března 2020 byla převáděna do datové matice a statisticky zpracovávána. Osloveno a zapojeno bylo devět center pro léčbu bolesti v České republice. Sběr dat probíhal formou tužka-papír. Z 800 rozeslaných dotazníků se jich vrátilo a do analýzy bylo zařazeno 305 (38,12 %). Data v datové matici nemohou vézt k identifikaci respondentů.

6.2 Výzkumný soubor

Výzkumný soubor se skládal z 305 respondentů, kterými byli pacienti ve věku od 18 let, léčení dlouhodobě, tedy po dobu nejméně 3 měsíců, silnými opioidními analgetiky z důvodu diagnózy CHNNB. Exkluzivním kritériem byla neschopnost vyplnit dotazník, např. z důvodu diagnózy závažného neurologického onemocnění.

6.3 Proměnné

K sekundární analýze pro účely mého výzkumu jsem použila z datové matice tyto konkrétní proměnné:

- a) **klinické a sociodemografické:** pohlaví, věk, zaměstnanost, pobírání sociálních dávek, generický název opioidu, aplikační formu opioidu, denní dávku opioidu přepočtenou k ekvianalgetické dávce morfinu (používaná zkratka MED), údaj o užívání dalších léků, a to myorelaxancií, benzodiazepinů, antidepresiv, antikonvulziv a slabých opioidů, počet let užívání opioidů, údaj o pravidelném užívání alkoholu a údaj o subjektivně vnímané intenzitě bolesti na škále VAS.
- b) **údaje získané analýzou dotazníku SOAPP-R** (hrubé skóre, dosažení vysokého skóre, tedy skóre ≥ 22)

- c) **údaje získané analýzou dotazníku ORT** (hrubé skóre, dosažení vysokého skóre, tedy skóre ≥ 8 , údaj o závislosti na alkoholu a na lécích na předpis v osobní a rodinné anamnéze, údaj o diagnostikované depresi v osobní anamnéze, historie sexuálního zneužití v dětství)
- d) **údaje získané analýzou škály Emoční teploměry** (skóre v kategorii deprese, úzkost, nepohoda, zlost, intenzita bolesti a celková kvalita života).

Pro úplnost jsou představeny standardizované dotazníky, které byly respondentům původního výzkumu předloženy a údaje z nich následně převedeny do datové matice. Kromě anamnestického dotazníku, který byl polostrukturovaný a zjišťoval výše zmíněné klinické a sociodemografické údaje, se jednalo o dotazník SOAPP-R, ORT a Emoční teploměry (ET).

SOAPP-R (*Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain*)

SOAPP-R je 24 položkový sebehodnotící dotazník vyvinutý pro vyhodnocení rizika rozvoje rizikového chování souvisejícího s dlouhodobým užíváním OA v léčbě CHNNB. Autorem dotazníku jsou Butler et. al. Otázky zjišťují přítomnost rizikových faktorů ve vztahu k problémovému užívání návykových látek, např. bažení, nutkání vzít si další dávku OA v kratším intervalu, než doporučeno lékařem, předčasné vyžadování předpisu na OA, konflikty se zákonem, nespokojenost se svým lékařem atd. Oproti původní verzi s názvem SOAPP je tato revidovaná verze pro respondenty méně transparentní v tom smyslu, která odpověď je „správná“ (Buttler et al., 2008). Respondent vyhodnocuje jednotlivé položky na likertově škále. Výsledné hrubé skóre je stanoveno součtem hodnot všech položek. Protože je při screeningu míry rizika rozvoje problémového užívání OA senzitivita důležitější než specificita, bylo na základě analýzy jako cut-off skóre zvoleno autory skóre 18. Skóre ≥ 18 je hodnoceno jako „pozitivní“, respondent je ve vysokém riziku rozvoje rizikového chování souvisejícího s medikací OA, skóre ≥ 22 znamená velmi vysoké riziko a pravděpodobně závislost na OA. Naopak skóre < 9 znamená riziko nízké. Pro účely sběru dat byl dotazník se svolením autorů přeložen do českého jazyka. Přeložená verze dotazníku dosahovala vnitřní konzistence Cronbachova alfa 0,83, oproti anglické verzi a Cronbachovu alfa 0,88.

ORT (*Opioid Risk Tool*)

ORT je pětipoložkový sebehodnotící dotazník, který autoři Webster & Webster (2005) vyvinuli pro vyhodnocení rizika rozvoje rizikového chování souvisejícího s dlouhodobým užíváním OA v léčbě CHNNB. Vyplnění dotazníku zabere jen pár minut. Pacienti vybírají z odpovědí Ano/Ne. Dotazník zjišťuje osobní a rodinnou anamnézu závislosti na návykových látkách, diagnózu deprese a jiného psychiatrického onemocnění, věk, pohlaví a osobní historii sexuálního zneužití v dětství. Skóre 0–3 znamená nízké riziko, skóre 3–7 střední a skóre ≥ 8 znamená vysoké riziko rozvoje problémového užívání OA. I tento standardizovaný dotazník byl pro účely sběru dat přeložen do českého jazyka.

ET (*Emoční teploměry*)

Jedná se o sebehodnotící vizuální škálu, která obsahuje šest stupnic (nepohoda, úzkost, deprese, zlost, bolest a kvalita života) od 0–10, barevně odlišených. Původně byla tato škála vytvořena pro pacienty s nádorovou bolestí, postupně byla autorem adaptována i na jiné stavy. Mnou použitá forma ET byla autorem Alexem Mitchellem (n.d.) vytvořena pro účely screeningu emočního stavu u pacientů s CHNNB. Respondenti jsou dotazováni na stav nálady (nepohoda, úzkost, deprese, zlost), bolesti a kvality života za poslední týden. Položka kvalita života je pro účely analýzy překódována, protože čím nižší kvalita života, tím pro analýzu vyšší skóre. Informace o vývoji škály Emoční teploměry jsou dostupné na webu www.emotionthermometers.com.

6.4 Zpracování dat a datová analýza

- V popisné statistice byly pro diskrétní veličiny použity absolutní počty a procenta, pro veličiny spojité průměr a směrodatná odchylka.
- K určení, zda lze rozdělení dat v našem souboru považovat za normální, byl použit Shapiro-Wilkův test.
- Pro analýzu rozdílu průměrných hodnot dvou skupin dat byl použit neparametrický Mann-Whitneyho test, protože rozložení dat v našem souboru se lišilo od normálního.
- Pro analýzu veličin diskrétních byl použit chí-kvadrát test v kontingenčních tabulkách nebo Fisherův exaktní test.
- K výpočtu effect size byl použit online kalkulátor dostupný na stránkách <https://www.socscistatistics.com/effectsize/default3.aspx>. Protože se velikost skupin lišila, pro vyhodnocení míry velikosti účinku bylo jako effect size použito Hedge's g. Hodnoty do 0,2 jsou hodnoceny jako malý účinek, do 0,5 jako střední a nad 0,8 jako velký účinek (Cohen, 1988).
- K predikci signifikantních rizikových faktorů byla použita logistická regrese.
- Pro analýzu statistické významnosti byla zvolena hladina významnosti $\alpha = 0,05$, a tedy výsledky s hodnotou $p < 0,05$ jsou považovány za statisticky významné. Všechny testy jsou dvoustranné.
- Statistické zpracování dat bylo realizováno v programu EasyMedStat (verze 3.21.5, dostupné z www.easymedstat.com) a Jamovi.

6.5 Etické aspekty

Datová matice, kterou jsem podrobila statistické analýze, obsahovala pouze anonymizované údaje. Součástí dat nebyly žádné informace, které by umožnily zpětnou identifikaci respondentů. V původním výzkumu byl respondentům předložen informovaný souhlas, jehož obsahem byl i záměr práce, který se od záměru této analýzy neodlišuje. Záměrem je zejména zkvalitnění péče o pacienty s diagnózou chronická nenádorová bolest užívajících vysoké dávky OA. Výhodou sekundární analýzy na straně respondentů je jejich

nulová zátěž pro respondenty v rámci projektu. Design analýzy byl kladně posouzen etickou komisí KAD.

7 Analýza dat

7.1 Popisná statistika

Datový soubor se skládá z odpovědí 305 respondentů ($n = 305$), z toho 205 žen (67,11 %) a 100 mužů (32,89 %). Sociodemografické a klinické proměnné představuje tabulka 1. Průměrný věk respondentů byl 61 let ($\pm 11,62$). 82,95 % respondentů nebylo v době výzkumu zaměstnáno. Co se týče pobírání sociálních dávek, nejvyšší podíl respondentů, a to 33,77 %, pobíralo plný invalidní důchod (PID), 31,48 % pobíralo starobní důchod (SD), 16,07 % respondentů pobíralo důchod částečný invalidní (ČID) a 18,69 % nepobíralo žádné sociální důchodové dávky.

Tabulka 1: Sociodemografické a klinické proměnné

Proměnná	N = 305, n (%), M \pm SD
Pohlaví	
muž	100 (32,90)
Věk	61 \pm 11,62
Zaměstnanost	
Ne	253 (82,95)
Pobírání sociálních dávek	
ČID-částečný	49 (16,07)
PID-plný	103 (33,77)
SD-starobní	96 (31,48)
nepobírá	57 (18,69)
VAS bolest	6,19 \pm 2,33
ET intenzita bolesti	6,34 \pm 2,22
Dávka opioid/mg/den MED	94,59 \pm 59,63
Aplikační forma OA	
per os	171 (56,25)
transdermální	133 (43,75)
Generický název OA	
oxykodon	97 (31,91)
fentanyl	79 (25,99)
tapentadol	54 (17,76)
buprenorfin	49 (16,12)
hydromorfon	18 (5,92)
morfin	8 (2,63)
Počet let na OA	6,10 \pm 5,14

Poznámka: M \pm SD = průměr \pm směrodatná odchylka; n = počet respondent; N = celkový soubor; HS = hrubé skóre; MED = ekvianalgetická dávka k morfinu; OA = opioidní analgetikum; ČID = částečný invalidní důchod; PID = plný invalidní důchod; SD = starobní důchod

Zdroj: vlastní zpracování

Z proměnných souvisejících s léčbou bolesti byla pro analýzu zajímavá zejména intenzita prožívané bolesti, kterou respondenti zaznamenávali na vizuálně analogové škále VAS, a také na škále Emočních teploměrů. Obě škály jsou desetibodové (0 nejmenší bolest, 10 maximální bolest). Průměrná hodnota intenzity bolesti na škále VAS v našem

souboru byla 6,19 ($\pm 2,33$) a na škále Emočních teploměrů 6,34 ($\pm 2,22$). Respondenti užívali k léčbě bolesti průměrnou denní dávku OA, přepočtenou pro účely analýzy na ekvivalenční dávku k morfinu (MED), 94,59 ($\pm 59,63$), a to v 56,25 % per orálně (per os) a ve 43,75 % transdermálně. Nejčastěji užívaným OA byl oxykodon (31,91 % respondentů), dále v sestupném pořadí fentanyl (25,99 %), tapentadol (17,76 %), buprenorfin (16,12 %), hydromorfon (5,92 %) a nejméně často morfin (2,63 %). Průměrná doba užívání těchto silných opioidních analgetik byla pro náš soubor vypočítána na 6,10 ($\pm 5,14$) let.

Tabulka 2 představuje data související s rizikem vzniku závislosti na OA.

Tabulka 2: Dotazníky SOAPP-R, ORT a Emoční teploměry ET

Proměnná	N = 305, n (%), M \pm SD
SOAPP-R \geq 22	124 (40,66)
SOAPP-R HS	20,18 \pm 9,54
ORT \geq 8	56 (18,36)
ORT HS	3,57 \pm 4,07
ORT diagnóza deprese	119 (39,02)
ORT závislost alkohol v rodině	78 (25,57)
ORT závislost alkohol osobní	24 (7,87)
ORT závislost na lécích v rodině	36 (11,80)
ORT závislost na lécích osobní	90 (29,51)
ORT sexuální zneužití ženy (n = 205)	27 (13,17)
ET deprese	2,90 \pm 3,00
ET úzkost	3,03 \pm 2,76
ET nepohoda	3,13 \pm 2,82
ET zlost	2,40 \pm 2,59
ET kvalita života	4,41 \pm 2,31

Poznámka: M \pm SD = průměr \pm směrodatná odchylka; n = počet respondentů; N = celkový soubor; HS = hrubé skóre; ORT = Opioid Risk Tool; SOAPP-R = Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain; ET = Emoční teploměry

Zdroj: vlastní zpracování

Jedná se o proměnnou SOAPP-R \geq 22, vyjadřující v tabulce procentuální zastoupení respondentů ve velmi vysokém riziku závislosti na OA. Těch bylo v našem souboru 40,66 %. Průměrné hrubé skóre dosažené v tomto dotazníku pak činilo 20,18 ($\pm 9,54$). Podle dotazníku ORT, který také zjišťuje riziko rozvoje závislosti na OA u pacientů léčených pro diagnózu CHNNB, se ve vysokém riziku vzniku závislosti nacházelo 18,36 % respondentů. Průměrné hrubé skóre dosažené v tomto dotazníku bylo 3,57 ($\pm 4,07$) bodů.

Na základě odpovědí z dotazníku ORT analýza zjišťovala, kolik respondentů má v rodinné a osobní anamnéze závislost na alkoholu a lécích na předpis. U 25,57 % se vyskytovala diagnóza závislosti na alkoholu v rodinné anamnéze a u 7,87 % v anamnéze osobní. Ohledně diagnózy závislosti na lécích na předpis udávalo 11,80 % respondentů závislost na lécích v rodinné a 29,51 % v osobní anamnéze. Z odpovědí na otázku

v dotazníku ORT týkající se historie sexuálního zneužití v dětství a adolescenci v osobní anamnéze odpovědělo kladně 13,17 % žen. Dotazník ORT tuto otázku vyhodnocuje pouze u žen, procento sexuálního zneužití u mužů nebylo tedy zjištěno.

Poslední proměnné zahrnuté v tabulce 2 pro účely analýzy jsou proměnné, a jejich průměrné hodnoty, související s emočním a psychickým stavem respondentů. Jedná se o položky z Emočních teploměrů ET deprese ($2,90 \pm 3,00$), úzkost ($3,03 \pm 2,76$), nepohoda ($3,13 \pm 2,82$), zlost ($2,40 \pm 2,59$) a kvalita života ($4,41 \pm 2,31$).

Ke zjištění výskytu diagnostikované deprese v osobní anamnéze byla použita položka z dotazníku ORT. Deprese byla diagnostikována u 39,02 % respondentů. Položku ET intenzita bolesti z Emočních teploměrů jsem zařadila výše do tabulky 1 ke klinickým proměnným.

Tabulka 3 představuje proměnné související s ko-užíváním návykových látek. Konkrétně četnost užívání benzodiazepinů, alkoholu, slabých opioidů a dalších látek ovlivňující centrální nervový systém a potencionálně vyvolávajících závislost. Nejčastěji ko-užívána byla antidepresiva (41,25 %), dále antikonvulziva (33,66 %), slabé opioidy (18,48 %), benzodiazepiny (15,84 %), alkohol (7,21 %) a myorelaxancia (1,65 %).

Tabulka 3: Ko-užívání alkoholu/BZD/psychoaktivních léků

Proměnná	N = 305, n (%)
Benzodiazepiny	48 (15,84)
Alkohol	22 (7,21)
Slabé opioidy	56 (18,48)
Myorelaxancia	5 (1,65)
Antidepresiva	125 (41,25)
Antikonvulziva	102 (33,66)

Poznámka: N = celkový soubor; n = počet respondentů; BZD = benzodiazepiny

Zdroj: vlastní zpracování

7.2 Analýza hypotéz

Hypotéza č. 1:

Pacienti ko-užívající BZD spolu se silnými OA se od pacientů, kteří BZD neko-užívají liší v sociodemografických, klinických a emočních charakteristikách.

Analyzované proměnné byly následující:

- sociodemografické proměnné:** zaměstnanost, pobírání sociálních dávek (ČID-částečný invalidní důchod, PID-plný invalidní důchod, SD-starobní důchod, nepobírá), pohlaví, věk.
- klinických proměnných:** VAS bolest, MED (ekvianalgetická dávka opioidu k morfinu), ET intenzita bolesti, aplikační forma OA, počet let na OA, skóre ORT ≥ 8 , hrubé skóre ORT, SOAPP-R ≥ 22 , hrubé skóre SOAPP-R,

c) **emočních proměnných:** míra deprese, úzkosti, nepohody, zlosti a kvality života dle Emočních teploměrů (ET), diagnóza deprese dle ORT, závislost na lécích na předpis v osobní a rodinné anamnéze dle ORT Ano/Ne.

Zkoumané proměnné a výsledky analýzy shrnuje tabulka 4.

Tabulka 4: Rozdíl v proměnných u pacientů ko-užívajících a ne-ko-užívajících BZD, párová analýza

Proměnná	BZD ANO	BZD NE	Effect size	p
	(n = 48)	(n = 257)		
	n (%), M ± SD			
Pohlaví				
žena	38 (79,17)	168 (65,34)	0,1073 ^a	.0769
muž	10 (20,83)	89 (34,63)		
Věk	59,9 ± 11,8	61,2 ± 11,6	0,1118 ^b	.3924
Zaměstnanost				
ne	45 (93,75)	206 (80,15)	0,1240 ^a	.0351*
Pobírání soc. dávek				
ČID	4 (8,33)	45 (17,51)	0,1750 ^a	.0256*
PID	25 (52,08)	78 (30,74)		
SD	13 (27,03)	83 (31,52)		
nepobírá	6 (12,50)	51 (20,23)		
VAS bolest	6,72 ± 1,91	6,12 ± 2,38	0,2594 ^b	.1391
ET intenzita bolesti	6,50 ± 2,38	6,39 ± 2,21	0,0478 ^b	.6870
Dávka opioid/mg/den	95,98 ± 60,43	94,15 ± 59,13	0,1065 ^b	.9912
Aplikační forma OA				
per os	23 (47,92)	148 (57,59)	0,0727 ^a	.2671
transdermální	25 (52,03)	105 (40,86)		
Počet let na opioidech	7,98 ± 5,05	5,81 ± 5,09	0,2860 ^b	.0092**
ORT ≥ 8	11 (9,43)	45 (17,51)	0,0509 ^a	.4162
SOAPP-R ≥ 22	25 (52,08)	99 (38,52)	0,1010 ^a	.1110
ORT HS	4,00 ± 4,59	3,37 ± 3,95	0,8210 ^b	.0460*
SOAPP-R HS	21,04 ± 7,98	20,02 ± 9,81	0,1070 ^b	.4966
ORT závislost léky osobní	20 (41,66)	70 (27,24)	0,115 ^a	.0642
ORT závislost léky rodina	8 (16,68)	28 (10,89)	0,2553 ^a	.2553
ORT deprese	29 (60,42)	90 (35,02)	0,190 ^a	.0021**
ET deprese	3,82 ± 2,88	2,65 ± 2,88	0,7222 ^b	.0212*
ET úzkost	3,56 ± 2,71	2,89 ± 2,78	0,2419 ^b	.1252
ET zlost	2,4 ± 2,54	2,4 ± 2,6	0,0139 ^b	.8334
ET nepohoda	3,38 ± 3,10	3,11 ± 2,77	0,0942 ^b	.6673
ET kvalita života	5,06 ± 2,28	4,32 ± 2,32	0,3217 ^b	.0414*

Poznámka. Hodnoty tučně = p statisticky signifikantní na hladině *p < 0,05, ** p < 0,01

a = chí kvadrát test; b = Mann-Whitney test.

Dávka opioidu/mg/den = ekvianalgetická dávka k morfinu

M ± SD = průměr ± směrodatná odchylka; n = počet respondentů; HS = hrubé skóre

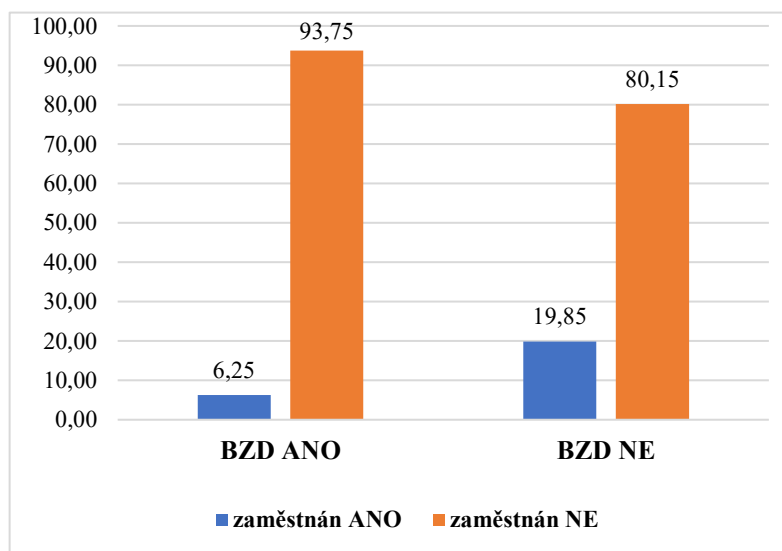
ORT = Opioid Risk Tool; SOAPP-R = Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain

ČID = částečný invalidní důchod; PID = plný invalidní důchod; SD = starobní důchod

Zdroj: vlastní zpracování

Jak ukazuje tabulka 4, bylo při analýze sociodemografických proměnných na základě chí kvadrát testu prokázáno, že pacienti ko-užívající BZD jsou častěji nezaměstnaní (93,75 %) ve srovnání s pacienty BZD neko-užívajícími (80,15 %). Četnost nezaměstnanosti byla tedy u pacientů ko-užívající BZD statisticky významně vyšší ($p = 0,035$), jak ukazuje také graf 1.

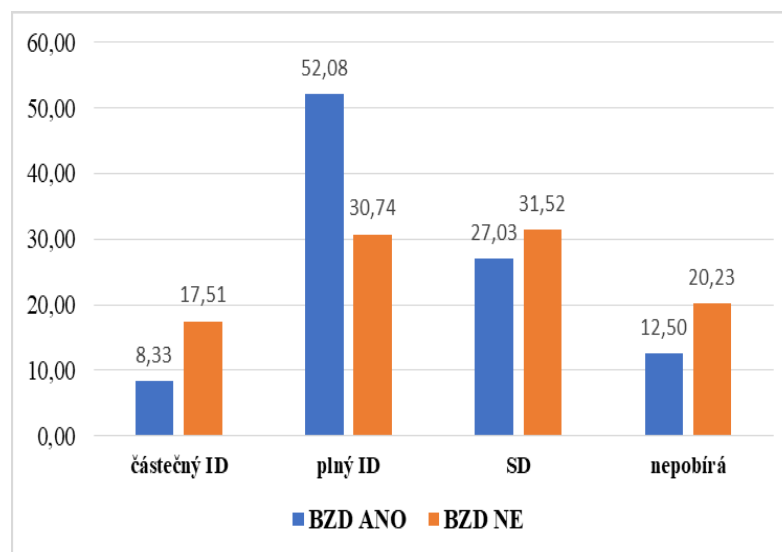
Graf 1: Zaměstnanost a ko-užívání BZD (%)



Zdroj: vlastní zpracování

Další statisticky významný rozdíl prokázal chí kvadrát test v četnosti pobírání sociálních dávek viz graf 2.

Graf 2: Sociální dávky a ko-užívání BZD (%)

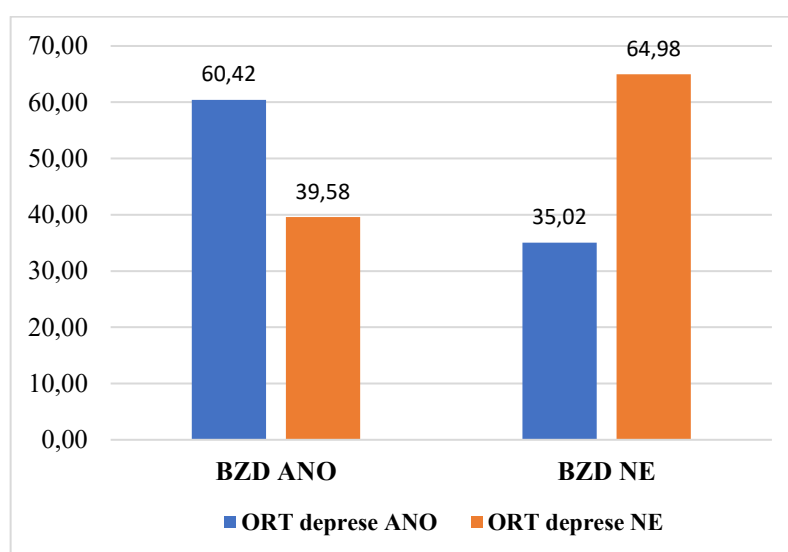


Zdroj: vlastní zpracování

Pacienti ko-užívající BZD pobírali častěji plný invalidní důchod (52,08 % vs. 30,74 %), méně často naopak pobírali důchod částečný (8,33 % vs. 17,51 %), starobní (27,03 % vs. 31,52 %), a zároveň méně často nepobírali žádné sociální dávky (12,50 % vs. 23,23 %).

U klinických proměnných byl pomocí Mann Whitneyho testu prokázán signifikantní rozdíl ($p = 0,009$) v počtu let užívání silných OA viz graf 3. Z výsledku testu vyplývá, že pacienti ko-užívající BZD užívají silná OA v léčbě CHNNB po významně delší dobu oproti druhé skupině ($7,98 \pm 5,05$ vs. $5,81 \pm 5,09$). Z položek v dotazníku ORT prokázal Mann Whitneyho test statisticky významně vyšší hrubé skóre ORT ($p = 0,046$) u pacientů ko-užívajících BZD ($4,00 \pm 4,59$ vs. $3,37 \pm 3,95$) viz graf 4.

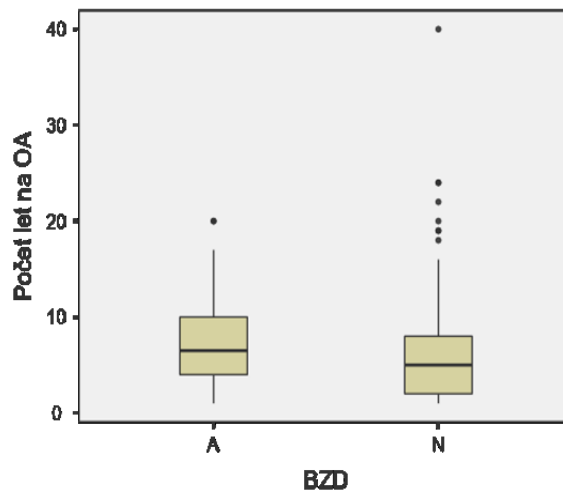
Graf 3: ORT deprese a ko-užívání BZD (%)



Zdroj: vlastní zpracování

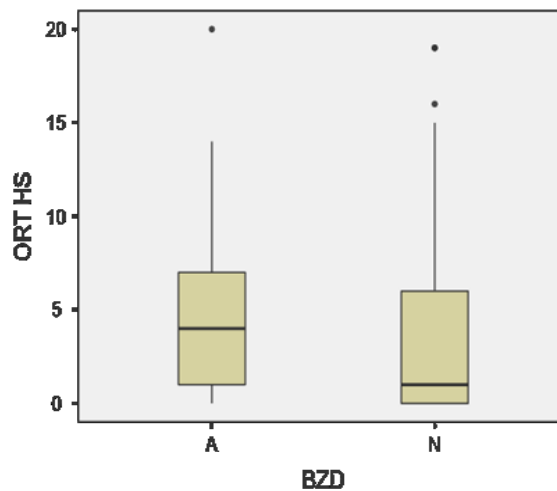
Tento výsledek lze také interpretovat tak, že pacienti ko-užívající BZD jsou dle dotazníku ORT v signifikantně vyšším riziku vzniku závislosti na OA. Chí kvadrát test z položek dotazníku ORT prokázal statisticky vyšší četnost diagnostikované deprese u této skupiny pacientů ($p = 0,002$; 60,42 % vs. 35,02 %) viz graf 5.

Graf 4: Počet let na OA a ko-užívání BZD



Zdroj: vlastní zpracování

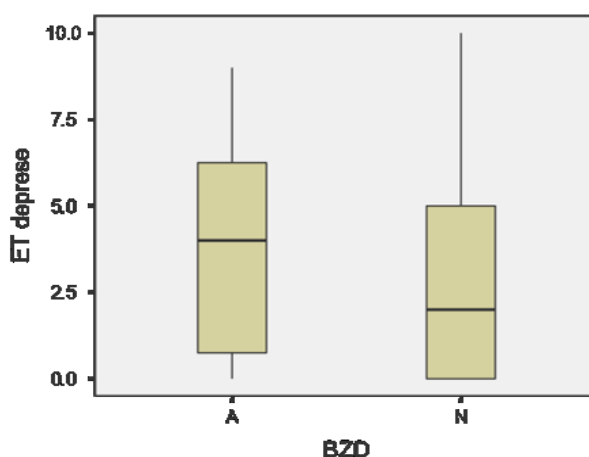
Graf 5: ORT HS a ko-užívání BZD



Zdroj: vlastní zpracování

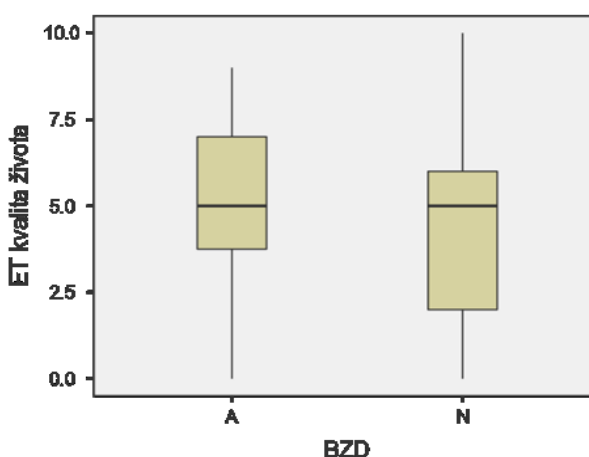
Signifikantně vyšší míra deprese u skupiny pacientů ko-užívajících BZD byla prokázána i na základě Mann Whitneyho testu při testování proměnné ET deprese ($p = 0,021$; $3,82 \pm 2,88$ vs. $2,65 \pm 2,88$). Tito pacienti dále hodnotili statisticky významně níže svoji celkovou kvalitu života ($p = 0,041$; $5,06 \pm 2,28$ vs. $4,32 \pm 2,32$). U této proměnné znamená vyšší skóre nižší kvalitu života. Rozdíly v posledních dvou proměnných ukazuje graf 6 a 7. U ostatních námi zkoumaných proměnných statistické testy signifikantní rozdíly mezi skupinami pacientů neprokázaly. I když podle výsledků chí kvadrát testu je patrné, že ženy ko-užívají BZD častěji než muži.

Graf 6: ET deprese a ko-užívání BZD



Zdroj: vlastní zpracování

Graf 7: ET kvalita života a ko-užívání BZD



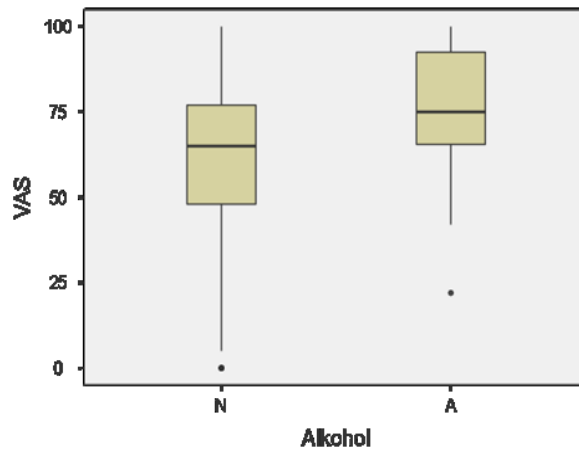
Zdroj: vlastní zpracování

Hypotéza č. 2: Pacienti ko-užívající alkohol spolu se silnými OA se od pacientů, kteří alkohol neko-užívají liší v následujících sociodemografických, klinických a emočních charakteristikách.

- sociodemografické proměnné:** pobírání sociálních dávek (ČID-částečný invalidní důchod, PID-plný invalidní důchod, SD-starobní důchod, nepobírá), pohlaví, věk,
- klinické proměnné:** VAS bolest, MED (denní ekvianalgetická dávka opioidu k morfinu), ET intenzita bolesti, aplikační forma OA, počet let na OA, skóre ORT ≥ 8 , hrubé skóre ORT, SOAPP-R ≥ 22 , hrubé skóre SOAPP-R,
- emoční proměnné:** míra deprese, úzkosti nepohody, zlosti a kvality života dle Emočních teploměrů (ET), diagnóza deprese dle ORT, závislost na alkoholu v osobní a rodinné anamnéze dle ORT Ano/Ne.

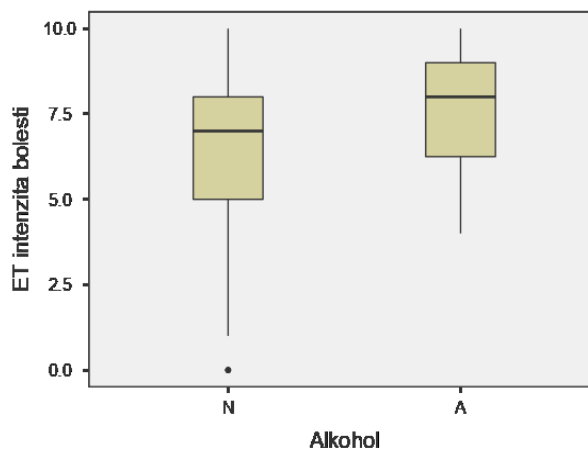
Tyto proměnné stejně jako výsledky analýzy shrnuje dále v textu tabulka 5. U pacientů ko-užívajících alkohol prokázal Mann Whitneyho test mezi klinickými proměnnými signifikantně vyšší intenzitu bolesti dle škály VAS ($p = 0,010$; $7,43 \pm 2,09$ vs. $6,09 \pm 2,32$) viz graf 8, ale i dle škály Emoční teploměry, jak vidíme podle proměnné ET intenzita bolesti ($p = 0,011$; $7,55 \pm 1,60$ vs. $6,32 \pm 2,25$) viz graf 9.

Graf 8: VAS bolest a ko-užívání alkoholu



Zdroj: vlastní zpracování

Graf 9: ET intenzita bolesti a ko-užívání alkoholu



Zdroj: vlastní zpracování

Tabulka 5: Rozdíl v proměnných u pacientů ko-užívajících a neko-užívajících alkohol, párová analýza

Proměnná	ALKOHOL	ALKOHOL	Effect size	P
	ANO (n = 22)	NE (n = 283)		
	n (%), M ± SD			
Pohlaví				
žena	11 (50)	194 (68,55)	0,1022 ^a	.0982
muž	11 (50)	89 (31,45)		
Věk	59,86 ± 13,73	61,09 ± 11,46	0,1057 ^b	.7650
Zaměstnanost				
ne	19 (86,36)	234 (82,69)	0,0253 ^a	.6586
Pobírání soc. dávek				
ČID	5(22,73)	44 (15,55)		
PID	7 (31,82)	96 (33,92)	0,0518 ^a	.8222
SD	6 (27,27)	90 (31,80)		
nepobírá	4 (18,18)	53 (18,73)		
VAS bolest	7,43 ± 2,09	6,09 ± 2,32	2,4334 ^b	.0101*
ET intenzita bolesti	7,55 ± 1,60	6,32 ± 2,25	0,5563 ^b	.0110*
Dávka opioid/mg/den	133,64 ± 73,33	91,53 ± 57,26	0,7196 ^b	.0044**
Aplikační forma OA				
per os	11 (50)	122 (43,11)	0,0352 ^a	.6957
transdermální	11 (50)	161 (56,89)		
Počet let na opioidech	5,77 ± 4,33	6,14 ± 5,19	0,0711	.9827
ORT ≥ 8	10 (45,45)	46 (16,25)	0,2054 ^a	.0022**
SOAPP-R ≥ 22	10 (45,45)	114 (40,28)	0,0272 ^a	.6563
ORT HS	5,55 ± 5,74	3,42 ± 3,89	0,1970 ^b	.1154
SOAPP-R HS	22,41 ± 10,30	20,01 ± 9,48	0,2519 ^b	.3351
ORT závislost alkohol rodina	10 (45,46)	68 (24,03)	0,115 ^a	.043*
ORT závislost alkohol osobní	7 (31,81)	17 (6,00)	0,248 ^a	.001**
ORT deprese	11 (50)	108 (38,16)	0,0628 ^a	.364
ET deprese	4,61 ± 3,01	2,89 ± 2,92	0,5877 ^b	.0070**
ET úzkost	3,87 ± 2,58	2,96 ± 2,77	-0,0349 ^b	.0880
ET nepohoda	4,59 ± 3,02	3,04 ± 2,78	0,5541 ^b	.0127*
ET zlost	3,39 ± 2,67	2,32 ± 2,57	0,2520 ^b	.0470*
ET kvalita života	5,00 ± 1,75	4,39 ± 2,36	0,2620 ^b	.2891

Poznámka. Hodnoty tučně = p statisticky signifikantní na hladině *p < 0,05, ** p < 0,01

a = fisherův exaktní test; b = Mann-Whitney test.

Dávka opioidu/mg/den = ekvianalgetická dávka k morfinu MED; M ± SD = průměr ± směrodatná odchylka;

n = počet respondentů; HS = hrubé skóre; ORT = Opioid Risk Tool; SOAPP-R = Screener and Opioid

Assessment for Patients with Pain

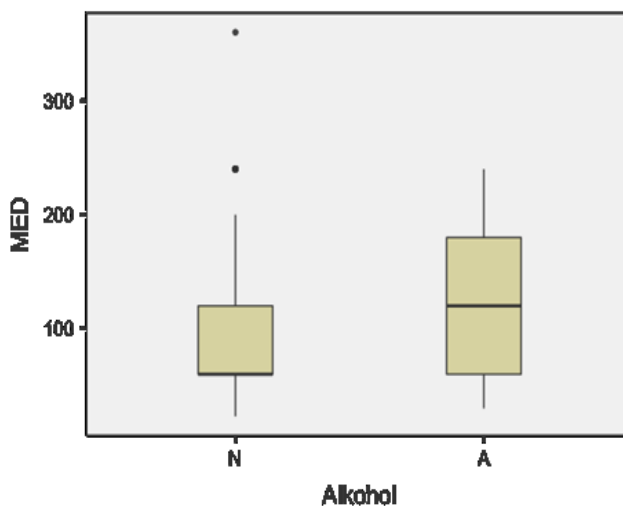
ČID = částečný invalidní důchod; PID = plný invalidní důchod; SD = starobní důchod

Zdroj: vlastní zpracování

Tito pacienti užívali také v léčbě bolesti statisticky významně vyšší dávky OA (p = 0,004; 133,64 ± 73,33 vs. 91,53 ± 57,26) viz graf 10 a na základě skóre v dotazníku ORT

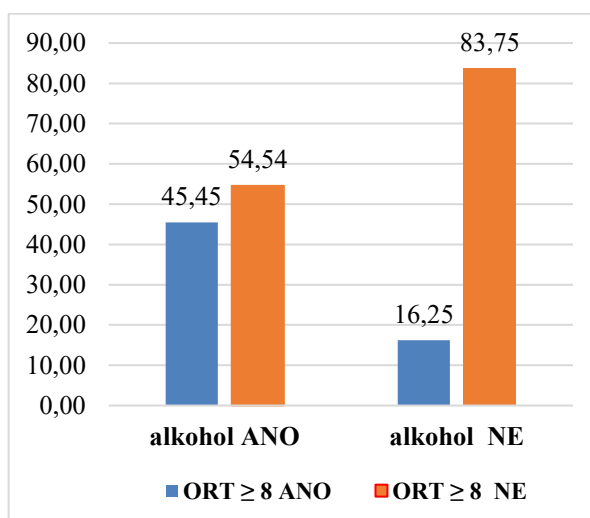
byli signifikantně častěji shledáni jako vysoce riziková ve vztahu k rozvoji závislosti na OA, proměnná $ORT \geq 8$ ($p = 0,002$; 45,45 % vs. 16,25 %) viz graf 11.

Graf 10: MED a ko-užívání alkoholu



Zdroj: vlastní zpracování

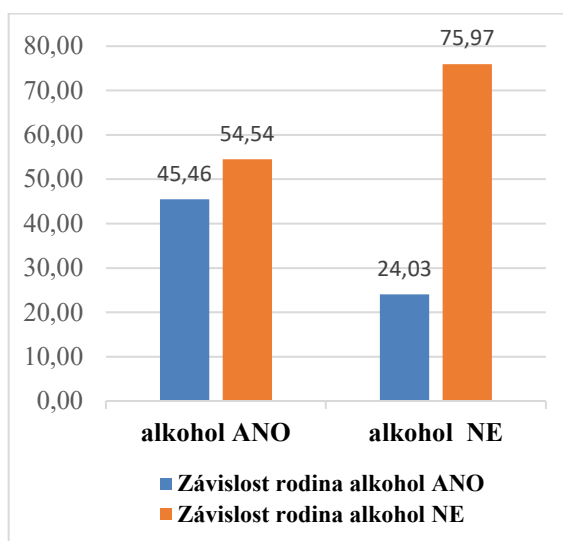
Graf 11: $ORT \geq 8$ a ko-užívání alkoholu (%)



Zdroj: vlastní zpracování

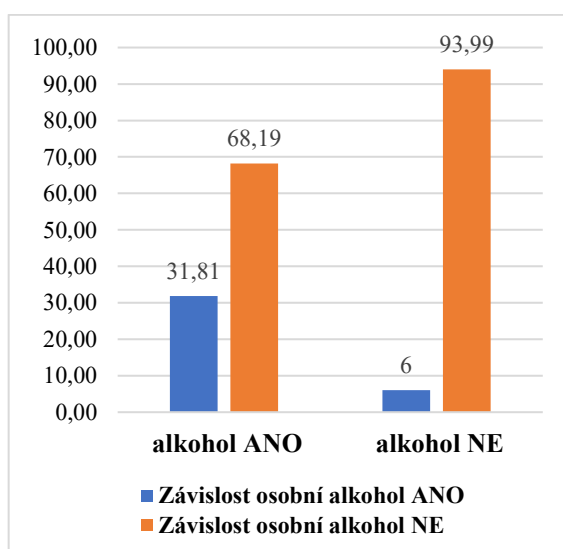
Z emočních proměnných prokázal chí kvadrát test signifikantně vyšší četnost rodinné ($p = 0,043$; 45,46 % vs. 24,03 %) i osobní ($p = 0,001$; 31,81 % vs. 6,00 %) anamnézy závislosti na alkoholu u pacientů, kteří alkohol pravidelně ko-užívali. Rozdíly ilustrují 12 a 13.

Graf 12: Závislost na alkoholu v rodinné anamnéze a ko-užívání alkoholu (%)



Zdroj: vlastní zpracování

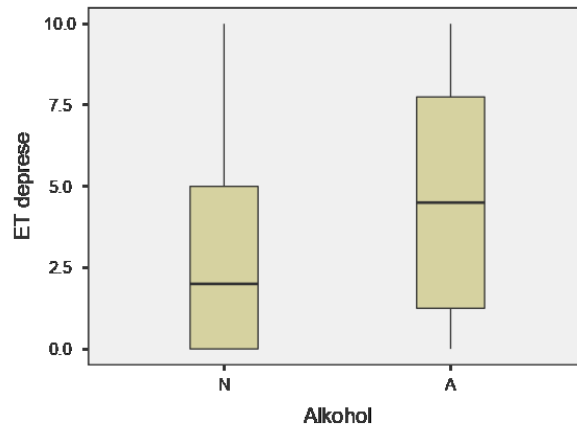
Graf 13: Závislost na alkoholu v osobní anamnéze a ko-užívání alkoholu (%)



Zdroj: vlastní zpracování

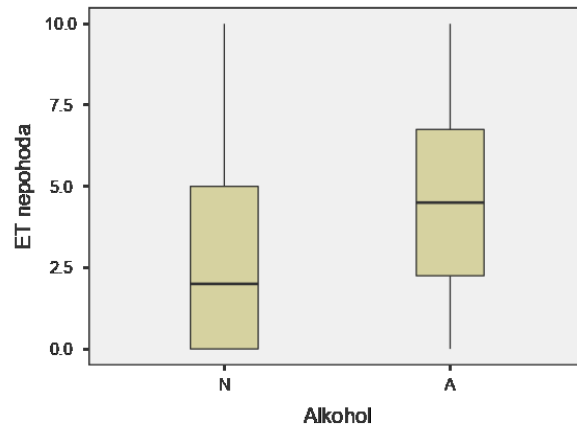
Tito pacient zažívali také, dle Mann Whitneyho testu, signifikantně vyšší míru deprese ($p = 0,007$; $4,61 \pm 3,01$ vs. $2,89 \pm 2,92$), nepohody ($p = 0,013$; $4,59 \pm 3,02$ vs. $3,04 \pm 2,78$) a zlosti ($p = 0,047$; $3,39 \pm 2,67$ vs. $2,32 \pm 2,57$). Statisticky významné rozdíly těchto proměnných prezentují Obrázky 14, 15 a 16 na straně 42.

Graf 14: ET deprese a ko-užívání alkoholu



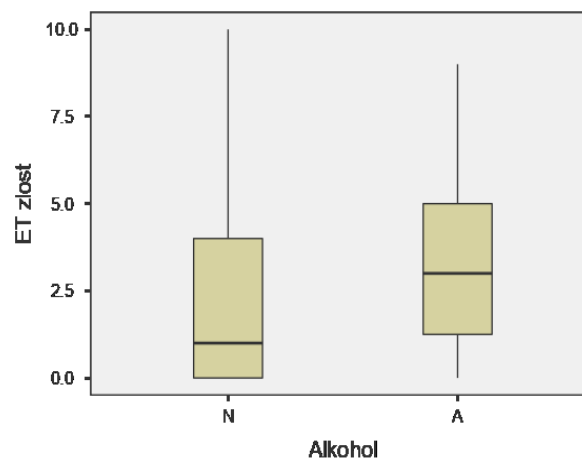
Zdroj: vlastní zpracování

Graf 15: ET nepohoda a ko-užívání alkoholu



Zdroj: vlastní zpracování

Graf 16: ET zlost a ko-užívání alkoholu



Zdroj: vlastní zpracování

U ostatních proměnných analýza nenašla signifikantní rozdíly mezi skupinami pacientů, i když rozdíl v prožívané úzkosti dle Emočních teploměrů byl na hraně statistické významnosti ($p = 0,088$). Podle výsledku chí kvadrát testu lze také pozorovat, že alkohol ko-užívají častěji muži, výsledek analýzy nebyl ale statisticky významný ($p = 0,098$).

Hypotéza č. 3:

Klinické, sociodemografické a emoční proměnné, které se prokázaly jako statisticky významné v párové analýze, predikují ko-užívání BZD a alkoholu.

Pro účely této multivariační analýzy byla použita logistická regrese. Cílem bylo nalezení prediktorů (nezávislých proměnných adjustovaných na vliv ostatních proměnných vstupujících do analýzy) závisle proměnné, kterou je ko-užívání BZD a alkoholu. Po vložení proměnných, které se ukázaly jako statisticky významné v párové analýze a proměnné pohlaví do logistické regrese, byly získány výsledky prezentované v tabulce 6 a 7. Proměnnou pohlaví byla zařazena z toho důvodu, že ve výsledcích zahraničních studií je tato proměnná citována jako prediktor.

Tabulka 6: Prediktory ko-užívání benzodiazepinů, logistická regrese

Prediktor	Odds ratio (OR)	95 % CI		p
		lower	upper	
Socio-demografické				
Pohlaví M	0,421	0,20	0,91	.0274*
Zaměstnanost Ne	0,317	0,07	1,29	.108
Sociální dávky				
SD-starobní důchod	0,473	0,22	0,99	.0472*
ČID	0,33	0,11	1,03	.056
Nepobírá	0,634	0,21	1,91	.419
Klinické				
Počet let na OA	1,08	1,02	1,12	.0093**
ORT HS	1,06	0,98	1,14	.136
Emoční				
ET deprese	1,02	0,90	1,14	.806
ET kvalita života	1,12	0,97	1,29	.115
ORT diagnóza deprese	2,53	1,2	5,32	.0145*

Poznámka. CI = 95 % interval spolehlivosti; Hodnoty tučně = p statisticky signifikantní na hladině * $p < 0,05$,

** $p < 0,01$; M = mužské pohlaví

Zdroj: vlastní zpracování

Výsledky analýzy pomocí logistické regrese ukázaly, že ženské pohlaví (OR = 0,421; [0,195; 0,908], $p = 0,0247$), počet let na OA (OR = 1,08; [1,02; 1,12], $p = 0,0093$) a diagnostikovaná deprese dle ORT (OR = 2,53; [0,90;1,14], $p = 0,0145$) jsou spojeny se signifikantně vyšší četností ko-užívání BZD. Pobírání starobního důchodu (OR = 0,47, [0,23; 0,99], $p = 0,0472$) bylo naopak asociováno s nižší četností ko-užívání BZD. Ostatní nezávisle proměnné nelze označit za signifikantní prediktory ko-užívání BZD.

Tabulka 7: Prediktory ko-užívání alkoholu, logistická regrese

Prediktory	Odds ratio (OR)	95 % CI		p
		lower	upper	
Socio-demografické				
Pohlaví M	2,18	0,91	5,21	.080
Klinické				
VAS bolest	0,98	0,98	1,04	.392
ET intenzita bolesti	0,83	0,63	1,06	.159
Dávka opioid/mg/den	1,01	1,00	1,01	.0440*
ORT ≥ 8	3,35	1,29	8,66	.0125*
Emoční				
ORT závislost alkohol osobní	0,59	0,40	0,86	.0073**
ORT závislost alkohol rodina	0,75	0,27	2,10	.581
ET deprese	0,95	0,77	1,16	.610
ET nepohoda	0,90	0,73	1,10	.314
ET zlost	1,02	0,82	1,26	0,886

Poznámka. CI = 95 % interval spolehlivosti; Hodnoty tučně = p statisticky signifikantní na hladině *p < 0,05, ** p < 0,01; M = mužské pohlaví.

Zdroj: vlastní zpracování

Výsledky logistické regrese ukázaly, že vyšší denní dávky OA (OR = 1,01; [1,00 ; 1,01], p = 0,0440) a vysoké riziko vzniku závislosti na OA dle ORT (OR = 3,35; [1,29; 8,63], p = 0,0125) jsou signifikantním prediktorem ko-užívání alkoholu. Naopak, diagnóza závislosti na alkoholu v osobní anamnéze predikuje neko-užívání alkoholu (OR = 0,59; [0,27; 2,10], p = 0,0073). Je nutno dodat, že soubor respondentů ko-užívajících alkohol (n = 22) je pro provedení logistické regrese příliš malý. Vhodné je mít soubory s minimálním počtem respondentů n = 30, což nebylo v případě proměnné ko-užívání alkoholu splněno. A proto nemohou být výsledky testu považovány za validní.

8 Diskuze

V České republice se doposud odborné studie nezabývaly problematikou ko-užívání NL u pacientů s CHNNB léčených silnými OA. Jedinou publikací zaměřenou na problematiku CHNNB a ko-užívání OA s dalšími NL byla práce staršího data Lávičkové et al. z roku 2012 na menším souboru pacientů center pro léčbu bolesti, která doporučila další výzkum, a to zejména ve věkové kategorii 50-64 let. V rámci naší práce bylo zjištěno, že se tento fenomén ČR nevyhýbá a vzhledem k prevalenci diagnózy CHNNB jako takové není jeho význam zanedbatelný. CHNNB totiž u nás trpí, jak vyplývá ze studií Kozáka et al. (2020), přibližně 12 % obyvatel. Je to o něco méně než ve světě, kde studie udávají prevalenci až 50 % (Fayaz et al., 2016; Mills et al., 2019).

Výzkumný soubor této analýzy tvořilo 305 respondentů a ve většině sociodemografických a klinických charakteristik se nelišil od těch prezentovaných zahraničními studii. To je podstatné pro srovnání situace v ČR a zahraničí, protože se má obecně zato, že náš zdravotnický systém funguje jinak, než třeba v USA či jiných státech Evropy a tento argument bývá prezentován jako důvod, proč se problematikou problémového ko-užívání nezabývat. Tento výzkum ale potvrdil, že charakteristiky souboru vykazují značné podobnosti s těmi popisujícími pacienty s CHNNB v zahraničí a velké rozdíly neodhalil ani ve strategii léčby, zejména té farmakologické. Stejně jako v zahraničních studiích tento výzkum potvrdil, že CHNNB trpí přibližně dvakrát častěji ženy než muži (El-Shormilisy et al., 2015; Just et al., 2019), v našem souboru byly ženy zastoupeny v 67,1 %. Toto rozložení výzkumného souboru je důležité pro validitu výsledků, protože pohlaví bylo jedním ze zkoumaných prediktorů ko-užívání. Také v dalších sociodemografických a klinických charakteristikách se respondenti našeho souboru významně nelišili. Průměrný věk dosahoval $61 \pm 11,62$ let, podobně jako je evropský věkový průměr pro pacienty s CHNNB (Just et al., 2019), nezaměstnanost dosahovala 83 % ($n = 253$), podobná prevalence je uváděna ve studii Macfarlane et al. (2015). Z této skupiny respondentů ale někteří pobírali starobní důchod ($n=96$). Z toho vyplývá, že v produktivním věku a zároveň nezaměstnaná byla téměř polovina respondentů. Stejně výsledky prezentovala i kohortová studie Campbell et al. (2020).

Z proměnných souvisejících s léčbou bolesti se ukázalo, že nejčastěji předepisovaným OA byl oxycodon (31,91 %), který je také nejčastěji předepisovaným silným OA v léčbě CHNNB ve světě, následován buprenorfinem, morfinem a fentanylem (Campbell et al., 2020; Grelz et al., 2022). V našem souboru byl fentanyl na druhém (25,95 %), morfin ale až na posledním (2,63 %) mezi předepisovanými OA. Přestože trend v užívání transdermálního fentanylu a OA s prodlouženým uvolňováním vůbec v některých státech z důvodu zvýšeného škodlivého potenciálu klesá (Australian Government – Department of Health and Aged Care, 2021), v našem souboru byla prevalence užívání transdermálního fentanylu 25,95 %. Důvodem může být nízká účinnost jiných OA při dané intenzitě bolesti u daného pacienta, což je podle doporučených postupů

relevantní indikace. Průměrná denní dávka OA přepočtena na ekvivalent k morfinu (MED) dosahovala v našem souboru $94 \pm 59,63$, u ko-užívajících alkohol dokonce $133,64 \pm 73,33$ MED, což přesahuje dávkování doporučené světovými doporučenými postupy i těmi adoptovanými pro české prostředí (Dowell et al., 2022; Kozák et al., 2020). Průměrná doba užívání OA byla v našem souboru $6,10 \pm 5,14$ let. Přihlédneme-li k faktu, že zároveň průměrná hodnota prožívané intenzity bolesti byla v našem souboru $6,19 \pm 2,33$, na desetistupňové škále VAS, což dosahuje hranici silné bolesti, můžeme do jisté míry potvrdit výsledky studie Rich et al. (2020), že ani dlouhodobá léčba ani vysoké dávky OA nevedou u části pacientů ke zlepšení analgezie. Je třeba hledat důvody tohoto jevu, které tkví zejména v psychosociálních faktorech. Přesto je ale přínos léčby OA pro některé pacienty s CHNNB nezpochybnitelný.

Z charakteristik a proměnných souvisejících s psychickým a emočním stavem respondentů stojí za to zmínit relativně vysokou prevalenci diagnostikované deprese (39,02 %), závislosti na lécích v osobní anamnéze (29,51 %), závislosti na alkoholu v osobní anamnéze (7,8 %) a rizika vzniku závislosti na OA dle SOAPP-R při hrubém skóre vyšším než 22 (44,66 %) i ORT při hrubém skóre vyšším než 8 (18,36 %). Tato skóre, podle autorů dotazníků, už znamenají vysokou pravděpodobnost rozvinutého problémového užívání OA (Butler et al., 2008; Webster & Webster, 2005). Tyto výsledky svědčí pro vysoký výskyt psychiatrické komorbidity a vysoké riziko rozvoje závislosti a ko-užívání. Výsledky kopírují trendy popsané v zahraničních studiích poukazujících na 6 až 46 % prevalenci deprese u pacientů s CHNNB a 37,5 % prevalenci problémového užívání OA (Campbell et al., 2020 Elrashidi et al., 2018). Prevalence závislosti na alkoholu (AUD) u CHNNB se pohybuje kolem 3,5 % (Witkiewitz & Vowles, 2018) až 5,8 % (Jakobski et al., 2012), v našem souboru byla tedy vyšší. Důvodem může být zaměření se na pacienty center a ambulancí pro léčbu bolesti, a tedy nikoliv na populaci s CHNNB jako celek, ale také v teoretické části práce zmiňovaná nejednotnost terminologie v manuálech a klasifikacích nemocí. Samostatnou charakteristikou, kterou popisná statistika vyhodnocovala, byla prevalence sexuálního zneužití v adolescenci a dětství u žen ($n = 205$) s výsledkem 13,17 %. Protože chybí data popisující sexuální zneužití u mužů v našem souboru, není možné srovnat tuto prevalenci s prevalencí prezentovanou v zahraničních studiích. Nicméně ta se pohybuje kolem 23 % (Spiegel et al., 2016).

Poslední proměnnou, které se věnovala popisná statistika, bylo kromě ko-užívání alkoholu a/nebo BZD, které byly dále podrobeny analýze, užívání dalších psychoaktivních léků pacienty léčenými silnými OA. Slabé opioidy ko-užívalo v našem souboru 18,48 % respondentů. Slabé opioidy mají v léčbě CHNNB své místo, a to zejména v kombinaci s jinými neopioidními analgetiky. Vzhledem k nárůstu fatálních předávkování, ve kterých byly slabé opioidy, zejména tramadol, zastoupeny, je důležité ale tyto kombinace nepodceňovat (EMCDDA, 2021), zejména, je-li přítomna i další psychoaktivní látka, například alkohol. Antidepresiva, která jsou předepisována v léčbě CHNNB jako adjuvantní farmaka nebo z důvodu psychiatrické komorbidity, ať už deprese, úzkostí nebo

nespavosti, užívalo v našem souboru 41,25 % respondentů. Zahraniční studie udávají podobné četnosti, například studie Kaboré et al. (2021) 44 %, australská kohortová studie potom až 51,8 % (Campbell et al., 2015). Diskutabilní je, dle nejnovějších výzkumů, předepisování antikonvulziv jako off-label medikace v léčbě CHNNB kromě bolesti neuropatické. V našem souboru užívalo některé z antikonvulziv, nejčastěji pregabalin a gabapentin, 33,66 % respondentů. V zahraničních studiích prevalence kolísá. Například švédská studie z roku 2022 udává prevalenci 7 % (Grelz et al., 2022), kanadská studie z roku 2021 udává prevalenci 54,4 % (Kaboré et al., 2021). Trend je takový, že antikonvulziva do jisté míry nahrazují v léčbě CHB právě silná OA v reakci na opioidní krizi, podle posledních výzkumů hrozí ale jejich zneužívání (Hofmann & Besson, 2021; Peet et al., 2023). Rizikovým faktorem jejich zneužívání je osobní anamnéza závislosti na OA nebo BZD, tolerance na OA, psychiatrická komorbidita a vyšší skóre prožívané bolesti (Evoy et al., 2017; Hashish & Awad, 2020). Je zřejmé, že tyto faktory postihují až dvě třetiny pacientů s CHNNB, jak se ukazuje i na našem souboru, a proto je důležitý individuální přístup a monitorování léčby.

V další části výzkumné práce byly ověřovány rozdíly v sociodemografických, klinických a emočních charakteristikách mezi skupinami ko-užívajícími BZD a/nebo alkohol a těch, co tyto NL ne-ko-užívají. Z těch signifikantních adjustovaná analýza dále identifikovala nezávislé prediktory ko-užívání. V našem souboru ko-užívalo BZD 15,84 % respondentů (n = 48). Zahraniční studie prezentují různé výsledky. Švédská studie Grelz et al. z roku 2021 například 21 % četnost ko-užívání BZD, dvě australské studie 34 % četnost, z nichž jedna potvrdila nárůst četnosti s věkem respondentů (Campbell et al., 2015; Nielsen et al., 2015). V naší studii chybí zaměření se na behaviorální vzorce ko-užívání BZD a mezi zahraničními se na ně zaměřují pouze u pacientů léčených pro OUD v rámci metadonové substituční léčby, nikoliv mezi pacienty s CHNNB. Tato specifická skupina pacientů zůstává stále málo adresována. V našem souboru bylo užívání BZD častěji spojeno s vyšší nezaměstnaností nebo pobíráním plného invalidního důchodu. Přesto, že jsme nezjišťovali funkční zdatnost, která bývá u pacientů s CHNNB dle zahraničních výzkumů obecně nižší, lze podle vyšší četnosti pobírání invalidního důchodu tuto sníženou funkční zdatnost předpokládat. Ko-užívání BZD bylo také spojeno s významně delší dobou užívání silných OA a z emočních proměnných s častěji diagnostikovanou depresí a zároveň s vyšší intenzitou jejího prožívání. Respondenti ko-užívající BZD byli také ve vyšším riziku rozvoje problémového užívání OA dle ORT a kvalitu svého života hodnotili na škále ET nižším skóre. Logistická regresní analýza potom určila z těchto charakteristik jako nezávislý prediktor ko-užívání BZD dlouhodobé užívání OA a diagnózu deprese v osobní anamnéze. Významným prediktorem ko-užívání BZD bylo také ženské pohlaví, které bylo v párové analýze na hranici statistické významnosti.

Tato zjištění jsou v souladu s výsledky dostupných zahraničních studií. Ty ukazují na vyšší prevalenci ko-užívání BZD u pacientů, kteří jsou léčeni silnými OA po delší dobu

(Nielsen et al., 2015; Skurtveit et al., 2010). Ženské pohlaví bylo pozitivně asociováno s užíváním BZD například ve studii Saunders et al. (2012) a Nielsen et al., (2015) a studie Cunningham et al. (2017) ho označila, spolu s diagnostikovanou depresí za prediktor ko-užívání BZD, stejně jako naše analýza. Saunders et al. (2012) nesledoval sice behaviorální vzorce užívání NL, upozorňuje ale na vyšší míru emocionální nepohody u žen, zejména deprese a úzkosti, a uvažuje o těchto stavech ve spojení s prožívanou bolestí jako o motivu ko-užívání BZD. Saunders et al. ale do své analýzy zahrnul větší spektrum sedativ, například barbituráty a zolpidem, a proto může být analýza oproti naší zkreslená. V naší analýze byla míra prožívané deprese u respondentů ko-užívajících BZD významně vyšší, míra prožívané úzkosti nedosáhla statistické významnosti, nicméně se hodnotám prožívané deprese blížila a byla u ko-užívajících BZD o stupeň vyšší. Můžeme tedy o těchto stavech, spolu s významně nižším hodnocením celkové kvality života, uvažovat jako o důvodech ko-užívání BZD, a tedy o rizikových faktorech ko-užívání BZD. Zároveň by tyto stavy emocionální nepohody mohly souviset s rizikovým užíváním OA, přihlédneme-li k faktu, že tito respondenti byli zároveň ve významně vyšším riziku problémového užívání OA dle ORT. Za prediktry ko-užívání BZD označila studie Park et al. (2016) psychiatrické komorbidity a zároveň ko-užívání BZD jako rizikový faktor problémového užívání OA. Naše analýza prokázala významně vyšší riziko rozvoje problémového užívání na OA dle ORT ve skupině respondentů ko-užívajících BZD, toto vyšší riziko ale nebylo v logistické regresi shledáno prediktorem.

Některé studie shledaly vyšší intenzitu prožívané bolesti a užívání signifikantně vyšších dávek OA mezi respondenty ko-užívajícími BZD (Cunningham et al., 2017; Nielsen et al., 2015; Saunders et al., 2012), to naše analýza ale neprokázala. Ani věk nebyl proměnnou, ve které by párová analýza našla signifikantní rozdíl mezi skupinami, oproti studii Saunders et al. (2012), ve které byl věk nižší významným prediktorem. Nutno ale poznamenat, že logistická regrese označila v naší analýze pobírání starobního důchodu jako ochranný faktor ko-užívání BZD, a vzhledem k tomu, že je starobní důchod pobírán ve věku nad 60 let, mohli bychom věk nižší uvažovat jako rizikovější vzhledem ke ko-užívání BZD.

Ko-užívání alkoholu analýza prokázala u 7,21 % respondentů. To je prevalence nižší, než prezentují zahraniční studie, které udávají prevalenci mezi 12 až 25 % (Larance et al., 2016; Saunders et al., 2012). Párová analýza prokázala v našem souboru signifikantně vyšší prevalenci závislosti na alkoholu jak v rodinné, tak osobní anamnéze ve skupině respondentů ko-užívající alkohol a také vyšší prevalenci vysokého rizika rozvoje problémového užívání OA dle ORT. Hypotéza předpokládala vyšší intenzitu bolesti u ko-užívajících alkohol, což se prokázalo, a to dle obou škál, ET i VAS. Zároveň bylo prokázáno užívání signifikantně vyšších dávek OA respondenty, kteří alkohol ko-užívali, což může souviset právě s vyšší intenzitou prožívané bolesti. Z emočních proměnných byl patrný větší emocionální distress, což vyplývá ze signifikantně vyšší míry prožívané nepohody, zlosti i deprese u těchto respondentů. Stejně tak úzkostné stavy byly

u ko-užívajících alkohol intenzivnější, i když ne signifikantně. Signifikantní rozdíl nebyl prokázán ani mezi pohlavím, přesto že jsme očekávali na základě zjištění některých zahraničních studií vyšší prevalenci mezi muži. Logistická regrese pak identifikovala jako nezávislé prediktory ko-užívání alkoholu užívání vyšších dávek OA a vysoké riziko problémového užívání OA dle ORT.

Tato zjištění v mnohém odpovídají trendům popsaným předchozími výzkumy, kterých ale nebylo na populaci pacientů s CHNNB ko-užívajícími alkohol provedeno mnoho, jak upozorňuje Witkiewicz & Vowles (2018). Nejčastěji zmiňovanou charakteristikou byla vyšší intenzita bolesti. Některé studie ukazují na pozitivní vliv nižších dávek alkoholu na snižování intenzity bolesti, studie Zale et al., (2015) upozornila naopak na vliv chronického nebo rizikového užívání alkoholu na nárůst její intenzity. Naše studie vzorce užívání alkoholu nesledovala a nevíme tedy, kolik respondentů užívalo alkohol rizikově, víme ale, že prevalence závislosti na alkoholu v osobní anamnéze byla u ko-užívajících alkohol signifikantně vyšší a kopíruje tím například výsledky studie Larance et al. (2016). Možné vlivy na intenzitu prožívané bolesti sledovala studie Maleki et al. (2019) a došla k závěru, že vyšší intenzita prožívání bolesti může mít souvislost s výskytem závislosti na alkoholu v rodinné anamnéze. I ta byla v našem souboru signifikantně vyšší u ko-užívajících alkohol.

Naše analýza se dále se zahraničními shoduje ve vyšší míře prožívané deprese a zažívání emočního stresu mezi ko-užívajícími alkohol. Všeobecně studie poukazují na to, že prožívání bolesti souvisí s afektivními procesy. V našem souboru byla vyšší prevalence ko-užívání právě mezi respondenty, kteří zažívali vyšší míru nepohody, deprese a zlosti. Míra prožívané úzkosti byla také vyšší ve skupině ko-užívající alkohol, i když ne signifikantně. Ko-užívání alkoholu je pravděpodobně u této skupiny pacientů zvládací strategií, o které hovoří například Larance et al., (2016) nebo Maleki et al., (2019). V zahraničních studiích se z emocionálních proměnných setkáváme také s vyhodnocováním vlivu impulzivity, nikoliv zlosti, na užívání alkoholu, kdy vyšší míra impulzivity je spojována s nižší sebekontrolou a tendencí regulovat bolest alkoholem (Jakubczyk et al., 2016a).

Ohledně genderových rozdílů studie prokázaly vyšší prevalenci ko-užívání alkoholu muži (Larance et al., 2016; Saunders et al., 2012), jedna ze studií popsala mužské pohlaví dokonce jako jediný prediktor jeho ko-užívání (Gudin et al., 2013). K těmto závěrům naše studie nedošla, mezi muži a ženami nebyl v ko-užívání alkoholu výrazný rozdíl, i když z těch, co alkohol neko-užívali, bylo 69 % žen vs 31 % mužů. Studie také shledaly souvislost mezi vyšším věkem a ko-užíváním alkoholu, protože se předpokládá, že jak pravděpodobnost chronické bolesti, tak pravděpodobnost ko-užívání se s věkem zvyšuje (Zale et al., 2015), v našem souboru nebyl ale věk shledán signifikantně rozdílným mezi skupinami.

V čem studie potvrdila závěry studií zahraničních, byla vyšší prevalence vysokého rizika problémového užívání OA mezi respondenty ko-užívajícími alkohol a tato proměnná byla zároveň logistickou regresní analýzou označena za prediktor ko-užívání alkoholu. V našem souboru ti, co ko-užívali alkohol, měli 3,35krát vyšší riziko problémového užívání OA. Ke stejným závěrům došly studie například Larance et al., (2016) nebo Gudín et al. (2013), který u pacientů s CHNNB ko-užívajícími alkohol sledoval riziko problémového užívání OA až pětkrát vyšší.

Z výsledků je patrné, že jak u ko-užívání BZD tak u ko-užívání alkoholu se jako rizikové faktory opakují emocionální distress, zejména vyšší míra prožívané deprese i deprese jako samostatná diagnóza, vyšší riziko problémového užívání OA, které je samo o sobě negativním dopadem, a dlouhodobé užívání vysokých dávek OA. V těchto závěrech se výzkum shoduje s mnohými dalšími (Elrashidi et al., 2018; Grattan et al., 2012; Palomo et al., 2021) stejně jako v obecných charakteristikách pacientů s diagnózou CHNNB, což podporuje externí validitu našeho výzkumu.

Za silné stránky studie lze považovat zpracování relativně podrobných socio-demografických i klinických dat včetně údajů ze standardizovaných dotazníků. Jedná se o nejrozsáhlejší práci, která byla doposud v ČR na toto téma se zaměřením se na pacienty s CHNNB zpracována. V jednotlivých charakteristikách se náš soubor od souborů ze zahraničních výzkumů výrazně nelišil, jak ukazuje popisná statistika. To je důležité pro celkovou vysokou validitu výzkumu.

Zřetelná jsou ale i omezení. Soubor nelze považovat za zcela reprezentativní pro celou populaci pacientů s CHNNB. Byl vytvořen nenáhodným příležitostným výběrem pacientů pouze několika specializovaných center a ambulancí pro léčbu bolesti v ČR. Bylo ale vybíráno z center po celé ČR, zahrnující větší i menší města. Navíc, ne všichni pacienti s CHNNB mají možnost se v centrech pro léčbu bolesti léčit a někteří se léčí u praktického lékaře. Tato část pacientů nebyla oslovena. Omezení představuje samotný průřezový charakter výzkumu, kdy je nemožné sledovat temporalitu (časový sled) a tudíž správně posoudit případný kauzální směr nalezené statistické asociace. Omezením je také nízké n podsouborů pro některé analýzy – např. pacienti ko-užívajícími alkohol nebyli dostatečně zastoupeni a výsledky statistické analýzy je zde potřeba hodnotit opatrně. Na straně použitých dotazníkových metod je limitací jejich sebeposuzovací charakter. Hrozí totiž, že respondenti budou odpovídat vyhýbavě (tzv. evasive answer bias). Nicméně, dotazníky SOAPP-R a ORT jsou dotazníky standardizované a jejich psychometrické vlastnosti dostatečně silné, což může výše zmíněné obavy zmírnit. Zároveň byla zajištěna pro respondenty anonymita. Data také neposkytovala údaje o behaviorálních vzorcích užívání alkoholu a BZD, popřípadě OA. Nutno ale zopakovat, že toto nebylo cílem výzkumu. Cílem bylo zejména zmapovat prevalenci ko-užívání BZD a/nebo alkoholu a zaměřit se na rizikové faktory tohoto rizikového chování, což bylo splněno. Bylo by vhodné ve výzkumu pokračovat za použití jiných metod, které

by umožnily vyhodnocení právě behaviorálních vzorců užívání a ko-užívání těchto NL na populaci pacientů s CHNNB. Bohužel, screeningové škály pro riziko ko-užívání zatím nejsou k dispozici. Stejně tak by bylo vhodné zmapovat prevalenci deprese a zejména úzkosti i za použití jiných standardních diagnostických dotazníků pro ověření stávajících výsledků.

Ze závěrů již proběhlých výzkumů i ze závěrů této studie lze usuzovat, že na pacienty s CHNNB, kteří užívají silná OA, lze nahlížet jako na pacienty v riziku rozvoje problémového užívání NL včetně BZD a alkoholu. Rizikové faktory ko-užívání nejsou zatím spolehlivě určeny, ale poměrně zřetelně se ukazuje, že některé jsou totožné s těmi souvisejícími s rizikem rozvoje problémového užívání a závislosti na NL. Často se jedná o rizikové faktory související s psychickým a emočním stavem pacientů. I proto je potřeba zaměřit výzkum na behaviorální vzorce ko-užívání, abychom mohli rizikové faktory tohoto rizikového chování lépe popsat a zaměřit se na ně během léčby samotné, ale také už před jejím zahájením. Ke screeningu rizik spojených s užíváním silných OA u CHNNB jsou už k dispozici screeningové škály, jejich využití v praxi ale není v ČR zatím rozšířené. Vliv na to může mít i fakt, že některé studie nepotvrdily jejich efektivitu, mnohé ale ano. Tato studie ukázala, že jejich použití může být ke zjištění míry rizika užitečné a není pro pacienty ani zatěžující, zejména u škál méně časově náročných. Dalším nástrojem screeningu rizikového chování a zároveň adherence k léčbě je toxikologický screening moči. Jeho efektivita ve smyslu prevence problémového užívání OA nebyla prokázána, ve smyslu prevence ko-užívání BZD a/nebo alkoholu zatím nebyla studii vyhodnocována. Nové doporučené postupy CDC z roku 2022 ale oproti těm dřívějším toxikologii moči doporučují, a to individuálně dle míry rizika jako nástroj klinického managementu, nikoliv jako represivní nástroj. Slibným modelem pro snižování rizik rozvoje závislosti na NL je také model SBIRT zmiňovaný v teoretické části práce, který zahrnuje screening rizik, krátkou intervenci a doporučení k léčbě v indikovaných případech. Pro praxi by bylo vhodné ho adaptovat i pro pacienty s CHNNB na opioidní terapii.

V klinické praxi obecně by bylo vhodné zaměřit se na strategie bezpečného užívání vysokých dávek OA a ko-užívání BZD a/nebo alkoholu v indikovaných případech. K tomu slouží již existující doporučené postupy, i ty ale procházejí stále revizemi a je potřeba je pro praxi a podle dostupných výsledků probíhajících studií neustále evaluovat a doplňovat. Dále je žádoucí, a dostupné doporučené postupy to nerozporují, přistupovat k léčbě bolesti multidisciplinárně a v případě rozvoje rizikového chování přizvat ke spolupráci odborníka na léčbu závislosti (adiktologa). Z výsledků zahraničních studií i studie naší je patrné, že pacienty s CHNNB léčené OA můžeme považovat za pacienty potenciálně adiktologické, kteří by z adiktologické péče mohli profitovat. Z pohledu adiktologie je nutno o těchto pacientech uvažovat už v rámci prevence, zejména prevence selektivní, případně indikované. Adiktolog by na základě svých kompetencí nelékařského zdravotnického pracovníka mohl sehrát podstatnou roli v péči o pacienty s CHNNB

zejména v rámci center pro léčbu bolesti, a to od samého počátku zahájení léčby OA, minimálně ve fázi odběru anamnézy a vstupního i průběžného hodnocení stavu. Adiktologická anamnéza by tak mohla sehrát důležitou roli například při přechodu na silná OA ve chvíli, kdy pacient přestává profitovat z léčby a na místě je terapeutická rozvaha. Oporou by mu byla řada screeningových škál, které by ale bylo potřeba převést do českého prostředí a zaměřit i na ko-užívání. Z výzkumů je zřejmé, že selhává-li farmakologická léčba, příčinou nejsou samotná OA, ale psycho-sociální, duševní a emoční faktory na straně pacienta. Adiktolog by tak jako nelékařský zdravotnický pracovník mohl v centrech pro léčbu bolesti sehrát roli jak v rámci diagnostiky, průběžného monitorování psychického stavu a adherence k léčbě, tak v případné terapeutické nebo poradenské práci s pacientem a jeho rodinou. Mohl by obohatit multidisciplinární týmy, které jsou v rámci našeho zdravotnictví poddimenzovány, zejména na úrovni všeobecných sester, ale i psychologů, hlavně těch klinických. Přispěl by tak k efektivnější terapii bolesti, terapii nefarmakologické, a to zejména ve smyslu podpory zvyšování kvality života a psychické a emoční pohody. Jak je zmíněno v teoretické části práce, s CHNNB se ale setkáváme i v rámci lůžkové a střednědobé léčby závislostí na alkoholu nebo OA, kdy nedostatečně adresovaná léčba bolesti může být důvodem relapsu závislosti. Dovoluji si znovu citovat Matého (2017), který říká, že léčit závislost, která je symptomem, bez léčby bolesti, která je základem, znamená zabývat se následky, nikoliv příčinami. Adiktolog tak může v rámci multidisciplinárních týmů přispět k efektivnější léčbě nejen závislosti, ale také bolesti i na této úrovni péče.

9 Závěr

Teoretická část práce představuje ko-užívání BZD a alkoholu jako jev, který přesto, že nebyl dosud v populaci pacientů s diagnózou CHNNB dostatečně prozkoumán, byl nedávnými zahraničními studii popsán jako relativně častý. Zároveň je spojen s četnými nežádoucími účinky, včetně rizika předávkování a závislosti. CHNNB jako taková je rizikovým faktorem rozvoje rizikového chování a závislosti. Při současném výskytu ko-užívání NL se ale její klinický management stává o to více náročným a efektivita léčby je tak ohrožena. Cílem je tedy závislostnímu ko-užívání předcházet.

Záměrem práce bylo zmapovat výskyt ko-užívání BZD a/nebo alkoholu a rizikových faktorů s tím souvisejících u pacientů léčících se silnými OA pro diagnózu CHNNB v ČR. Ukázalo se, že pacienti, kteří jsou v ČR pro CHNNB léčeni, vykazují obdobné klinické a psychosociální charakteristiky, jako v zahraničních studiích, což podporuje validitu zjištěných údajů. Nalezená prevalence ko-užívání alkoholu 7,21 % byla o něco nižší, než ukazují zahraniční studie, a prevalence BZD 15,84 %, což je ve shodě s výsledky zahraničních studií. Srovnávací analýza ukázala, že pacienti ko-užívající tyto NL se významně liší v některých klinických, psychosociálních a emočních charakteristikách od pacientů, kteří tyto NL neko-užívají. Pacienti ko-užívající BZD byli častěji nezaměstnaní a zároveň častěji pobírali plný invalidní důchod. Silná OA užívali po významně delší dobu a zároveň byli ve výrazně vyšším riziku rozvoje závislosti na OA dle škály ORT. Pacienti ko-užívající alkohol se od těch, kteří alkohol neko-užívali, lišili v intenzitě prožívané bolesti, která byla u skupiny ko-užívající významně vyšší, stejně tak jako průměrná denní dávka silného OA. Tito pacienti byli také častěji ve vysokém riziku rozvoje závislosti na OA a v jejich rodinné i osobní anamnéze se častěji vyskytovala závislost na alkoholu. U obou skupin, ko-užívajících alkohol i BZD, byl prokázán významně vyšší emocionální distress a také vyšší míra deprese a celkově subjektivně vnímaná nižší kvalita života. Logistická regrese stanovila jako nezávislé prediktory ko-užívání BZD ženské pohlaví, užívání silných OA po významně delší dobu a diagnózu deprese v osobní anamnéze. Jako prediktory ko-užívání alkoholu byly identifikovány vyšší dávky silných OA a vysoké riziko jejich problémového užívání dle ORT.

Další výzkum je vhodné zaměřit na behaviorální vzorce ko-užívání u pacientů s CHNNB, bohužel ale zatím nejsou k dispozici standardizované škály adaptované na tuto populaci pacientů. Studie se totiž většinou zaměřují na pacienty s diagnózou OUD, a ne na ty užívající silné OA na lékařský předpis. Výsledky jak této studie, tak studií budoucích, by mohly pomoci v klinické praxi léčby CHNNB. Vzhledem k tomu, že prevalence rizikového chování, kterým ko-užívání bezesporu je, je poměrně častý jev a souvisí s výše zmíněnými faktory psychosociálními, klinickými i emočními, je tato skupina pacientů další potenciální cílovou skupinou adiktologické péče. Odborník na léčbu závislosti (adiktolog) by v multidisciplinárních týmech, které léčbu bolesti zajišťují, neměl chybět. Přispělo by to nejen ke zvýšení kvality a efektivity léčby bolesti jako takové u této

specifické skupiny pacientů, ale také k prevenci ko-užívání a rozvoji závislosti v léčbě bolesti vůbec.

10 Seznam použité literatury

- Aldridge, A., Linford, R., & Bray, J. (2017). Substance use outcomes of patients served by a large US implementation of Screening, Brief Intervention and Referral to Treatment (SBIRT). *Addiction (Abingdon, England)*, *112*(S2), 43-53. <https://doi.org/10.1111/add.13651>
- Alford, D. P., German, J. S., Samet, J. H., Cheng, D. M., Lloyd-Travaglini, C. A., & Saitz, R. (2016). Primary Care Patients with Drug Use Report Chronic Pain and Self-Medicating with Alcohol and Other Drugs. *Journal of general internal medicine*, *31*(5), 486–491. <https://doi.org/10.1007/s11606-016-3586-5>
- Anantharamu, T., & Govind, M. A. (2018). Managing chronic pain: are gabapentinoids being misused?. *Pain Management*, *8*(5), 309-311. <https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0018>
- Apkarian A. V. (2011). The brain in chronic pain: clinical implications. *Pain management*, *1*(6), 577–586. <https://doi.org/10.2217/pmt.11.53>
- Armbrecht, E., Shah, R., Poorman, G. W., Luo, L., Stephens, J. M., Li, B., Pappadopulos, E., Haider, S., & McIntyre, R. S. (2021). Economic and humanistic burden associated with depression and anxiety among adults with non-communicable chronic diseases (Nccds) in the United States. *Journal of multidisciplinary healthcare*, *14*, 887-896. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S280200>
- Australian Government Department of Health and Aged Care. (2020, June 22). *Prescription opioids: What changes are being made and why*. The Therapeutic Goods Administration (TGA). <https://www.tga.gov.au/products/medicines/prescription-medicines/prescription-opioids-hub/prescription-opioids-what-changes-are-being-made-and-why>.
- Avery, N., McNeilage, A. G., Stanaway, F., Ashton-James, C. E., Blyth, F. M., Martin, R., Gholamrezaei, A., & Glare, P. (2022). Efficacy of interventions to reduce long term opioid treatment for chronic non-cancer pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *377*, e066375. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066375>
- Ballantyne J. C. (2017). Opioids for the Treatment of Chronic Pain: Mistakes Made, Lessons Learned, and Future Directions. *Anesthesia and analgesia*, *125*(5), 1769–1778. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002500>
- Eccleston C, Fisher E, Thomas KH, Hearn L, Derry S, Stannard C, Knaggs R, Moore RA. Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD010323. DOI: 10.1002/14651858.CD010323.pub3.
- Becker J. B. (2016). Sex differences in addiction. *Dialogues in clinical neuroscience*, *18*(4), 395–402. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.4/jbecker>

- Boissoneault, J., Lewis, B., & Nixon, S. J. (2019). Characterizing chronic pain and alcohol use trajectory among treatment-seeking alcoholics. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, *75*, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.05.009>
- Bondesson, E., Larrosa Pardo, F., Stigmar, K., Ringqvist, Å., Petersson, I. F., Jöud, A., & Schelin, M. E. C. (2018). Comorbidity between pain and mental illness – Evidence of a bidirectional relationship. *European journal of pain*, *22*(7), 1304-1311. <https://doi.org/10.1002/ejp.1218>
- Boscarino, J. A., Rukstalis, M., Hoffman, S. N., Han, J. J., Erlich, P. M., Gerhard, G. S., & Stewart, W. F. (2010). Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction (Abingdon, England)*, *105*(10), 1776-1782. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03052.x>
- Breivik, H., Eisenberg, E., & O'brien, T. (2013). The individual and societal burden of chronic pain in Europe: The case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC public health*, *13*(1), 1229-1229. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1229>
- Busse, J. W., Craigie, S., Juurlink, D. N., Buckley, D. N., Wang, L., Couban, R. J., Agoritsas, T., Akl, E. A., Carrasco-Labra, A., Cooper, L., Cull, C., da Costa, B. R., Frank, J. W., Grant, G., Iorio, A., Persaud, N., Stern, S., Tugwell, P., Vandvik, P. O., & Guyatt, G. H. (2017). Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, *189*(18), E659–E666. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170363>
- Butler, S. F., Fernandez, K., Benoit, C., Budman, S. H., & Jamison, R. N. (2008). Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *The journal of pain*, *9*(4), 360–372. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.11.014>
- Butler, S. F., Budman, S. H., Fernandez, K. C., Fanciullo, G. J., & Jamison, R. N. (2009). Cross-Validation of a Screener to Predict Opioid Misuse in Chronic Pain Patients (SOAPP-R). *Journal of addiction medicine*, *3*(2), 66–73. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31818e41da>
- Calcaterra, S., Glanz, J., & Binswanger, I. A. (2013). National trends in pharmaceutical opioid related overdose deaths compared to other substance related overdose deaths: 1999–2009. *Drug and alcohol dependence*, *131*(3), 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.11.018>
- Campbell, P., Tang, N., McBeth, J., Lewis, M., Main, C. J., Croft, P. R., Morphy, H., & Dunn, K. M. (2013). The role of sleep problems in the development of depression in those with persistent pain: a prospective cohort study. *Sleep*, *36*(11), 1693–1698. <https://doi.org/10.5665/sleep.3130>

- Campbell, G., Nielsen, S., Bruno, R., Lintzeris, N., Cohen, M., Hall, W., Larance, B., Mattick, R. P., & Degenhardt, L. (2015). The Pain and Opioids IN Treatment study: characteristics of a cohort using opioids to manage chronic non-cancer pain. *Pain, 156*(2), 231–242. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460303.63948.8e>
- Campbell, G., Noghrehchi, F., Nielsen, S., Clare, P., Bruno, R., Lintzeris, N., Cohen, M., Blyth, F., Hall, W., Larance, B., Hungerford, P., Dobbins, T., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2020). Risk factors for indicators of opioid-related harms amongst people living with chronic non-cancer pain: Findings from a 5year prospective cohort study. *EClinicalMedicine, 28*, 100592. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100592>
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). LAWRENCE ERLBAUM ASSOCIATES, PUBLISHERS.
- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet (British edition), 397*(10289), 2082-2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
- Cranford, J. A., Arnedt, J. T., Conroy, D. A., Bohnert, K. M., Bourque, C., Blow, F. C., & Ilgen, M. (2017). Prevalence and correlates of sleep-related problems in adults receiving medical cannabis for chronic pain. *Drug and alcohol dependence, 180*, 227-233. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.017>
- Cunningham, J. L., Craner, J. R., Evans, M. M., & Hooten, W. M. (2017). Benzodiazepine use in patients with chronic pain in an interdisciplinary pain rehabilitation program. *Journal of pain research, 10*, 311–317. <https://doi.org/10.2147/JPR.S123487>
- Day, C. (2014). Benzodiazepines in Combination with Opioid Pain Relievers or Alcohol: Greater Risk of More Serious ED Visit Outcomes. In The CBHSQ Report. Rockville (MD): *Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US)*; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384672/>
- De Sola, H., Dueñas, M., Salazar, A., Ortega-jiménez, P., & Failde, I. (2020). Prevalence of Therapeutic use of Opioids in Chronic non-Cancer Pain Patients and Associated Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology, 11*, 564412-564412. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.564412>
- Dowell, D., Ragan, K. R., Jones, C. M., Baldwin, G. T., & Chou, R. (2022). CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain – United States, 2022. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports, 71*(3), 1–95. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>
- Dr. Gabor Maté (2020, April 05) *Beyond Drugs The Universal Experience Of Addiction*. <https://drgabormate.com/opioids-universal-experience-addiction/>

- Dunn, K. M., Saunders, K. W., Rutter, C. M., Banta-Green, C. J., Merrill, J. O., Sullivan, M. D., Weisner, C. M., Silverberg, M. J., Campbell, C. I., Psaty, B. M., & Von Korff, M. (2010). Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Annals of internal medicine*, *152*(2), 85–92. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00006>
- Dunn, K. E., Finan, P. H., Tompkins, D. A., Fingerhood, M., & Strain, E. C. (2015). Characterizing pain and associated coping strategies in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Drug and alcohol dependence*, *157*, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.10.018>
- Edlund, M. J., Steffick, D., Hudson, T., Harris, K. M., & Sullivan, M. (2007). Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain*, *129*(3), 355-362.
- Edlund, M. J., Martin, B. C., Russo, J. E., DeVries, A., Braden, J. B., & Sullivan, M. D. (2014). The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: the role of opioid prescription. *The Clinical journal of pain*, *30*(7), 557–564. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000021>
- Egli, M., Koob, G. F., & Edwards, S. (2012). Alcohol dependence as a chronic pain disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *36*(10), 2179–2192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.010>
- Elman, I., & Borsook, D. (2016). Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. *Neuron*, *89*(1), 11–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.027>
- Elrashidi, M. Y., Philpot, L. M., Ramar, P., Leasure, W. B., & Ebbert, J. O. (2018). Depression and Anxiety Among Patients on Chronic Opioid Therapy. *Health services research and managerial epidemiology*, *5*, 2333392818771243. <https://doi.org/10.1177/2333392818771243>
- El-shormilisy, N., Strong, J., & Meredith, P. J. (2015). Associations among gender, coping patterns and functioning for individuals with chronic pain: A systematic review. *Pain research & management*, *20*(1), 48-55. <https://doi.org/10.1155/2015/490610>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2019). *Drug-related deaths and mortality in Europe: update from the EMCDDA expert network: July 2019*. Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/004877>
- Evoy, K. E., Morrison, M. D., & Saklad, S. R. (2017). Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs*, *77*(4), 403–426. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0700-x>
- Fayaz, A., Croft, P., Langford, R. M., Donaldson, L. J., & Jones, G. T. (2016). Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ open*, *6*(6), e010364. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010364>

- Fishbain, D. A., Cole, B., Lewis, J., Rosomoff, H. L., & Rosomoff, R. S. (2008). What Percentage of Chronic Nonmalignant Pain Patients Exposed to Chronic Opioid Analgesic Therapy Develop Abuse/Addiction and/or Aberrant Drug-Related Behaviors? A Structured Evidence-Based Review. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, *9*(4), 444-459. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2007.00370.x>
- Flemming, R. (2022). Patterns of pregabalin prescribing in four German federal states: analysis of routine data to investigate potential misuse of pregabalin. *BMJ Open*, *12*(7), e060104. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060104>
- Goodman, C. W., & Brett, A. S. (2019). Gabapentinoids for Pain: Potential Unintended Consequences. *American family physician*, *100*(11), 672–675.
- Grattan, A., Sullivan, M. D., Saunders, K. W., Campbell, C. I., & Von Korff, M. R. (2012). Depression and prescription opioid misuse among chronic opioid therapy recipients with no history of substance abuse. *Annals of family medicine*, *10*(4), 304–311. <https://doi.org/10.1370/afm.1371>
- Grelz, H., Fischer, M. R., Priouzfard, M., Midlöv, P., & Ringqvist, Åsa. (2022). Prevalence of Long-Term Opioid Therapy in a Chronic Non-Cancer Pain Population Attending a University-Based Tertiary Pain Clinic in Sweden: A Cross-Sectional Study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *54*, jrm00270. <https://doi.org/10.2340/jrm.v54.1981>
- Grosshans, M., Lemenager, T., Vollmert, C. *et al.* Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol* **69**, 2021–2025 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1578-5>
- Gudin, J. A., Mogali, S., Jones, J. D., & Comer, S. D. (2013). Risks, management, and monitoring of combination opioid, benzodiazepines, and/or alcohol use. *Postgraduate medicine*, *125*(4), 115–130. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.07.2684>
- Gudin, J. (2016, May 29). *The Interface Between Pain and Addiction*. [Conference presentation]. World Congress of the World Institute of Pain, New York, NY.
- Han, B., Compton, W. M., Blanco, C., Crane, E., Lee, J., & Jones, C. M. (2017). Prescription opioid use, misuse, and use disorders in U.S. Adults: 2015 national survey on drug use and health. *Annals of internal medicine*, *167*(5), 293-301. <https://doi.org/10.7326/M17-0865>
- Häuser, W., Schubert, T., Scherbaum, N., & Tölle, T. (2018). Guideline-recommended vs high-dose long-term opioid therapy for chronic noncancer pain is associated with better health outcomes: data from a representative sample of the German population. *Pain*, *159*(1), 85–91. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001067>

- Häuser, W., Buchser, E., Finn, D. P., Dom, G., Fors, E., Heiskanen, T., Jarlbaek, L., Knaggs, R. D., Kosek, E., Krcevski-Škvarč, N., Pakkonen, K., Perrot, S., Trouvin, A. P., & Morlion, B. (2021a). Is Europe also facing an opioid crisis?-A survey of European Pain Federation chapters. *European journal of pain (London, England)*, *25*(8), 1760–1769. <https://doi.org/10.1002/ejp.1786>
- Häuser, W., Morlion, B., Vowles, K. E., Bannister, K., Buchser, E., Casale, R., Chenot, J. F., Chumbley, G., Drewes, A. M., Dom, G., Jutila, L., O'Brien, T., Pogatzki-Zahn, E., Rakusa, M., Suarez-Serrano, C., Tölle, T., & Krčevski Škvarč, N. (2021b). European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *European journal of pain (London, England)*, *25*(5), 949–968. <https://doi.org/10.1002/ejp.1736>
- Heilig, M., Epstein, D. H., Nader, M. A., & Shaham, Y. (2016). Time to connect: bringing social context into addiction neuroscience. *Nature reviews. Neuroscience*, *17*(9), 592–599. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.67>
- Hermos, J. A., Young, M. M., Gagnon, D. R., & Fiore, L. D. (2004). Characterizations of long-term oxycodone/acetaminophen prescriptions in veteran patients. *Archives of internal medicine*, *164*(21), 2361–2366. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.21.2361>
- Hess, L. (2020). Opioidní krize ve Spojených státech amerických. *Remedia*, (3), 333-337.
- Higginbotham, J. A., Markovic, T., Massaly, N., & Morón, J. A. (2022). Endogenous opioid systems alterations in pain and opioid use disorder. *Frontiers in systems neuroscience*, *16*, 1014768. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.1014768>
- Higgins, C., Smith, B. H., & Matthews, K. (2018). Incidence of iatrogenic opioid dependence or abuse in patients with pain who were exposed to opioid analgesic therapy: a systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*, *120*(6), 1335–1344. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.03.009>
- Hofmann, M., & Besson, M. (2021). Gabapentinoids: The rise of a new misuse epidemics?. *Psychiatry research*, *305*, 114193. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114193>
- Højsted, J., & Sjøgren, P. (2007). Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *European journal of pain (London, England)*, *11*(5), 490–518. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.08.004>
- Horsfall, J. T., & Sprague, J. E. (2017). The Pharmacology and Toxicology of the ‘Holy Trinity’. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, *120*(2), 115-119. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12655>

- Chou, R., Turner, J. A., Devine, E. B., Hansen, R. N., Sullivan, S. D., Blazina, I., Dana, T., Bougatsos, C., & Deyo, R. A. (2015). The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of internal medicine*, *162*(4), 276-286. <https://doi.org/10.7326/M14-2559>
- Ives, T. J., Chelminski, P. R., Hammett-Stabler, C. A., Malone, R. M., Perhac, J. S., Potisek, N. M., Shilliday, B. B., DeWalt, D. A., & Pignone, M. P. (2006). Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC health services research*, *6*, 46. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-6-46>
- Jakubczyk, A., Ilgen, M. A., Bohnert, A. S., Kopera, M., Krasowska, A., Klimkiewicz, A., Blow, F. C., Brower, K. J., & Wojnar, M. (2015). Physical Pain in Alcohol-Dependent Patients Entering Treatment in Poland—Prevalence and Correlates. *Journal of studies on alcohol and drugs*, *76*(4), 607–614. <https://doi.org/10.15288/jsad.2015.76.607>
- Jakubczyk, A., Ilgen, M. A., Kopera, M., Krasowska, A., Klimkiewicz, A., Bohnert, A., Blow, F. C., Brower, K. J., & Wojnar, M. (2016a). Reductions in physical pain predict lower risk of relapse following alcohol treatment. *Drug and alcohol dependence*, *158*, 167–171. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.020>
- Jakubczyk, A., Brower, K. J., Kopera, M., Krasowska, A., Michalska, A., Łoczewska, A., Majewska, A., Ilgen, M., Fudalej, S., & Wojnar, M. (2016b). Physical pain and impulsivity in alcohol-dependent patients. *Addiction research & theory*, *24*(6), 458-465. <https://doi.org/10.3109/16066359.2016.1164844>
- Jayawardana, S., Forman, R., Johnston-Webber, C., Campbell, A., Berterame, S., de Joncheere, C., Aitken, M., & Mossialos, E. (2021). Global consumption of prescription opioid analgesics between 2009-2019: a country-level observational study. *EClinicalMedicine*, *42*, 101198. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101198>
- Jobski, K., Schmid, U., Behr, S., Andersohn, F., & Garbe, E. (2012). 3-year prevalence of alcohol-related disorders in German patients treated with high-potency opioids. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *21*(10), 1125-1129. <https://doi.org/10.1002/pds.3268>
- John, W. S., & Wu, L. -tzy. (2020). Chronic non-cancer pain among adults with substance use disorders: Prevalence, characteristics, and association with opioid overdose and healthcare utilization. *Drug and alcohol dependence*, *209*, 107902-107902. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107902>
- Just, J. M., Schwerbrock, F., Bleckwenn, M., Schnakenberg, R., & Weckbecker, K. (2019). Opioid use disorder in chronic non-cancer pain in Germany: a cross sectional study. *BMJ open*, *9*(4), e026871. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026871>

- Kaboré, J. L., Choinière, M., Dassieu, L., Lacasse, A., & Pagé, M. G. (2021). Opioid Doctor Shopping: A Rare Phenomenon Among Patients with Chronic Non-Cancer Pain Followed in Tertiary Care Settings. *Journal of pain research*, *14*, 1855–1861. <https://doi.org/10.2147/JPR.S310580>
- Keefe PR. (2017). Empire of Pain. *The New Yorker*, (on line as, The Family that Built an Empire of Pain) <https://www.newyorker.com/magazine/2017/10/30/the-family-that-built-an-empire-of-pain>.
- Kim, C. H., Vincent, A., Clauw, D. J., Luedtke, C. A., Thompson, J. M., Schneekloth, T. D., & Oh, T. H. (2013). Association between alcohol consumption and symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis research & therapy*, *15*(2), R42. <https://doi.org/10.1186/ar4200>
- Klimas, J., Gorfinkel, L., Fairbairn, N., Amato, L., Ahamad, K., Nolan, S., Simel, D. L., & Wood, E. (2019). Strategies to Identify Patient Risks of Prescription Opioid Addiction When Initiating Opioids for Pain: A Systematic Review. *JAMA network open*, *2*(5), e193365. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3365>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The lancet. Psychiatry*, *3*(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Kozák, J. & Lejčko, J. (2018). Role opioidů v léčbě bolesti. In Kozák, J., Lejčko, J. & Vrba, I. (Ed.), *Opioidy* (pp. 52-56). Mlada fronta a.s.
- Kozák, J., Lejčko, J., & Fricová. (2020). *Opioidy v léčbě chronické nenádorové bolesti. Adoptovaný doporučený postup. UCIZ.CZ*. <https://kdp.uzis.cz/res/guideline/opioidy-v-lecbe-chronicke-nenadorove-bolesti-final.pdf>.
- Kukan, M., & Kukanová, P. Low back pain a deprese – vzájemný vztah. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, *108*(3), 291-295. <https://www.csn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2012-3-8/low-back-pain-a-deprese-vzajemny-vztah-38116>
- Landsman-Blumberg, P. B., Katz, N., Gajria, K., Coutinho, A. D., Yeung, P. P., & White, R. (2017). Burden of Alcohol Abuse or Dependence Among Long-Term Opioid Users with Chronic Noncancer Pain. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, *23*(7), 718–724. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.7.718>

- Larance, B., Campbell, G., Peacock, A., Nielsen, S., Bruno, R., Hall, W., Lintzeris, N., Cohen, M., & Degenhardt, L. (2016). Pain, alcohol use disorders and risky patterns of drinking among people with chronic non-cancer pain receiving long-term opioid therapy. *Drug and alcohol dependence*, *162*, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.048>
- Lávičková, J., Gabrhelík, R., & Voňková, H. (2012). Kombinace opioidních analgetik na lékařský předpis s alkoholem nebo jinou návykovou látkou. *Adiktologie*, *12*(2), 80-88
- Lejčko, J. & Popov, P (2018). Opioidy a závislost. In Kozák, J., Lejčko, J. & Vrba, I. (Ed.), *Opioidy* (pp. 111-123). Mlada fronta a.s.
- Lejčko, J., & Gabrhelík, T. (2018). Dlouhodobá léčba opioidy a závislost. *Anest. intenziv. Med.*, *28*(2), 106-113.
- Liebschutz, J. M., Saitz, R., Weiss, R. D., Averbuch, T., Schwartz, S., Meltzer, E. C., Claggett-Borne, E., Cabral, H., & Samet, J. H. (2010). Clinical factors associated with prescription drug use disorder in urban primary care patients with chronic pain. *The journal of pain*, *11*(11), 1047–1055. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.10.012>
- MacCallum, C. A., Eadie, L., Barr, A. M., Boivin, M., & Lu, S. (2021). Practical Strategies Using Medical Cannabis to Reduce Harms Associated With Long Term Opioid Use in Chronic Pain. *Frontiers in pharmacology*, *12*, 633168. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.633168>
- Macfarlane, G. J., Beasley, M., Smith, B. H., Jones, G. T., & Macfarlane, T. V. (2015). Can large surveys conducted on highly selected populations provide valid information on the epidemiology of common health conditions? An analysis of UK Biobank data on musculoskeletal pain. *British journal of pain*, *9*(4), 203-212. <https://doi.org/10.1177/2049463715569806>
- Maleki, N., Tahaney, K., Thompson, B. L., & Oscar-Berman, M. (2019). At the intersection of alcohol use disorder and chronic pain. *Neuropsychology*, *33*(6), 795–807. <https://doi.org/10.1037/neu0000558>
- Maly, A., & Vallerand, A. H. (2018). Neighborhood, Socioeconomic, and Racial Influence on Chronic Pain. *Pain management nursing*, *19*(1), 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2017.11.004>
- Manchikanti, L., Abdi, S., Atluri, S., Balog, C. C., Benyamin, R. M., Boswell, M. V., Brown, K. R., Bruel, B. M., Bryce, D. A., Burks, P. A., Burton, A. W., Calodney, A. K., Caraway, D. L., Cash, K. A., Christo, P. J., Damron, K. S., Datta, S., Deer, T. R., Diwan, S., et al. (2012). American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain physician*, *15*(3), S67-116. <https://doi.org/10.36076/ppj.2012/15/S67>

- Martinotti, G., Di Nicola, M., Tedeschi, D., Andreoli, S., Reina, D., Pomponi, M., Mazza, M., Romanelli, R., Moroni, N., De Filippis, R., Di Giannantonio, M., Pozzi, G., Bria, P., & Janiri, L. (2010). Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double-blind, comparison trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *24*(9), 1367–1374. <https://doi.org/10.1177/0269881109102623>
- Merrill, J. O., Von Korff, M., Banta-Green, C. J., Sullivan, M. D., Saunders, K. W., Campbell, C. I., & Weisner, C. (2012). Prescribed opioid difficulties, depression and opioid dose among chronic opioid therapy patients. *General hospital psychiatry*, *34*(6), 581–587. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2012.06.018>
- Mitchell, A. J. (n.d.). Emotion Thermometers: A rapid modular screening tool for detection and monitoring of emotional disorders in clinical practice. *Emotionthermometers*. <http://emotionthermometers.com/>
- Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Janíková, B., Rous, Z., Grolmusová, L., Franková, E., Nechanská, B. (2021). *Zpráva o problematickém užívání psychoaktivních léků v České republice 2021*. Praha: Úřad vlády České republiky
- Ngo, B., Liebschutz, J. M., Cheng, D. M., Colasanti, J. A., Merlin, J. S., Armstrong, W. S., Forman, L. S., Lira, M. C., Samet, J. H., del Rio, C., & Tsui, J. I. (2021). Hazardous alcohol use is associated with greater pain interference and prescription opioid misuse among persons living with HIV and chronic pain. *BMC public health*, *21*(1), 564–9. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10566-6>
- Nielsen, S., Lintzeris, N., Bruno, R., Campbell, G., Larance, B., Hall, W., Hoban, B., Cohen, M. L., & Degenhardt, L. (2015). Benzodiazepine Use among Chronic Pain Patients Prescribed Opioids: Associations with Pain, Physical and Mental Health, and Health Service Utilization. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, *16*(2), 356–366. <https://doi.org/10.1111/pme.12594>
- Palomo-Osuna, J., De Sola, H., Moral-Munoz1, J. A., Dueñas, M., Salazar, A., & Failde, I. (2021). Psychological factors associated with the adherence to analgesic treatment in patients with chronic pain: systematic review of the literature. *Rev Soc Esp Dolor*, *28*(4), 180–193. <https://doi.org/10.20986>
- Park, T. W., Saitz, R., Ganoczy, D., Ilgen, M. A., & Bohnert, A. S. (2015). Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, *350*, h2698. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2698>
- Park, T. W., Saitz, R., Nelson, K. P., Xuan, Z., Liebschutz, J. M., & Lasser, K. E. (2016). The association between benzodiazepine prescription and aberrant drug-related behaviors in primary care patients receiving opioids for chronic pain. *Substance abuse*, *37*(4), 516–520. <https://doi.org/10.1080/08897077.2016.1179242>

- Passik, S. D., & Kirsh, K. L. (2003). The Need to Identify Predictors of Aberrant Drug-Related Behavior and Addiction in Patients Being Treated with Opioids for Pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, *4*(2), 186-189. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4637.2003.03018.x>
- Passik, S. D., Messina, J., Golsorkhi, A., and Xie, F. (2011). Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *J. Pain Symptom Manage.* *41*, 116–125. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.03.012
- Peet, E. D., Dana, B., Sheng, F. Y., Powell, D., Shetty, K., & Stein, B. D. (2023). Trends in the Concurrent Prescription of Opioids and Gabapentin in the US, 2006 to 2018. *Archives of internal medicine (1960)*, *183*(2), 162-164. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.5268>
- Pergolizzi, J. V., & LeQuang, J. A. (2020). Reappraising the use of benzodiazepines in chronic pain patients. *Postgraduate medicine*, *132*(sup3), 10–12. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1725352>
- Petrini, L., & Arendt-nielsen, L. (2020). Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together. *Frontiers in psychology*, *11*, 603420-603420. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.603420>
- Portenoy, R. K. (1996). Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: A review of the critical issues. *Journal of pain and symptom management*, *11*(4), 203-217
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Raudenská, J., & Javůrková, A. (2011). *Lékařská psychologie ve zdravotnictví*. Grada Publishing
- Reid, K. J., Harker, J., Bala, M. M., Truyers, C., Kellen, E., Bekkering, G. E., & Kleijnen, J. (2011). Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current medical research and opinion*, *27*(2), 449–462. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.545813>
- Reisfield, G. M., & Webster, L. R. (2013). Benzodiazepines in long-term opioid therapy. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, *14*(10), 1441–1446. <https://doi.org/10.1111/pme.12236>

- Rich, R. C., Chou, R., Mariano, E. R., Dopp, A. L., Sullenger, R., & Burstin, H. (2020). Best Practices, Research Gaps, and Future Priorities to Support Tapering Patients on Long-Term Opioid Therapy for Chronic Non-Cancer Pain in Outpatient Settings. *NAM Perspectives*, 2020. <https://doi.org/10.31478/202008c>
- Rosner, B., Neicun, J., Yang, J. C., & Roman-Urrestarazu, A. (2019). Opioid prescription patterns in Germany and the global opioid epidemic: Systematic review of available evidence. *PloS one*, 14(8), e0221153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221153>
- Roughan, W. H., Campos, A. I., García-Marín, L. M., Cuéllar-Partida, G., Lupton, M. K., Hickie, I. B., Medland, S. E., Wray, N. R., Byrne, E. M., Ngo, T. T., Martin, N. G., & Rentería, M. E. (2021). Comorbid Chronic Pain and Depression: Shared Risk Factors and Differential Antidepressant Effectiveness. *Frontiers in psychiatry*, 12, 643609. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.643609>
- Santo, T., Jr, Campbell, G., Gisev, N., & Degenhardt, L. (2022). Exposure to childhood trauma increases risk of opioid use disorder among people prescribed opioids for chronic non-cancer pain. *Drug and alcohol dependence*, 230, 109199. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109199>
- Sardar, K., Rashid, M. A., Khandoker, M. R., & Khan, A. (2016). Anticonvulsants and Antidepressants in Chronic Pain Management. *Journal on Recent Advances in Pain*, 2(3), 90-93. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10046-0050>
- Seyler, T., Giraudon, I., Noor, A., Mounteney, J., & Griffiths, P. (2021). Is Europe facing an opioid epidemic: What does European monitoring data tell us?. *European journal of pain (London, England)*, 25(5), 1072–1080. <https://doi.org/10.1002/ejp.1728>
- Skurtveit, S., Furu, K., Bramness, J., Selmer, R., & Tverdal, A. (2010). Benzodiazepines predict use of opioids--a follow-up study of 17,074 men and women. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 11(6), 805–814. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00870.x>
- Spiegel, D. R., Shaukat, A. M., Mccroskey, A. L., Chatterjee, A., Ahmadi, T., Simmelink, D., Oldfield, E. C., Pryor, C. R., Faschan, M., & Rauli, O. (2016). Conceptualizing a subtype of patients with chronic pain: The necessity of obtaining a history of sexual abuse. *International journal of psychiatry in medicine*, 51(1), 84–103. <https://doi.org/10.1177/0091217415621268>
- Sullivan, M. J. L., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A., & Lefebvre, J. C. (2001). Theoretical Perspectives on the Relation Between Catastrophizing and Pain. *The Clinical journal of pain*, 17(1), 52-64. <https://doi.org/10.1097/00002508-200103000-00008>
- The Lancet. Rethinking chronic pain. *Lancet*. 2021; **397**: 2023.

- Turk, D. C., Swanson, K. S., & Gatchel, R. J. (2008). Predicting Opioid Misuse by Chronic Pain Patients: A Systematic Review and Literature Synthesis. *The Clinical journal of pain*, 24(6), 497-508. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816b1070>
- rougher, B. J., & Liang, Y. (2015). Drug Overdose in a Retrospective Cohort with Non-Cancer Pain Treated with Opioids, Antidepressants, and/or Sedative-Hypnotics: Interactions with Mental Health Disorders. *Journal of general internal medicine*, 30(8), 1081–1096. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3199-4>
- van Hecke, O., Torrance, N., & Smith, B. H. (2013). Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *British journal of anaesthesia: BJA*, 111(1), 13-18. <https://doi.org/10.1093/bja/aet123>
- Vowles, K. E., & Ashworth, J. (2011). Is opioid withdrawal necessary within comprehensive pain rehabilitation programs? *Pain*, 152(9), 1948–1950. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.016>
- Vowles, K. E., Mcintee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., & Van Der Goes, D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain (Amsterdam)*, 156(4), 569-576. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f>
- Webster, L. r., & Webster, R. m. (2005). Predicting Aberrant Behaviors in Opioid-Treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Medicine*, 6(6), 432-442.
- Webster L. R. (2010). Considering the risks of benzodiazepines and opioids together. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 11(6), 801–802. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00873.x>
- White J. M. (2004). Pleasure into pain: the consequences of long-term opioid use. *Addictive behaviors*, 29(7), 1311–1324. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.06.007>
- Wilton, J., Abdia, Y., Chong, M., Karim, M. E., Wong, S., Macinnes, A., Balshaw, R., Zhao, B., Gomes, T., Yu, A., Alvarez, M., Dart, R. C., Krajden, M., Buxton, J. A., Janjua, N. Z., & Pursell, R. (2021). Prescription opioid treatment for non-cancer pain and initiation of injection drug use: large retrospective cohort study. *BMJ (Online)*, 375, e066965-e066965. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066965>
- Witkiewitz, K., Vowles, K. E., McCallion, E., Frohe, T., Kirouac, M., and Maisto, S. A. (2015) Pain as a predictor of heavy drinking and any drinking lapses in the COMBINE study and the UK Alcohol Treatment Trial. *Addiction*, 110: 1262–1271. doi: 10.1111/add.12964.
- Witkiewitz, K., & Vowles, K. E. (2018). Alcohol and Opioid Use, Co-Use, and Chronic Pain in the Context of the Opioid Epidemic: A Critical Review. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 42(3), 478–488. <https://doi.org/10.1111/acer.13594>

Yeung, E. W., Craggs, J. G., & Gizer, I. R. (2017). Comorbidity of Alcohol Use Disorder and Chronic Pain: Genetic Influences on Brain Reward and Stress Systems. *Alcoholism, clinical and experimental research*, *41*(11), 1831–1848. <https://doi.org/10.1111/acer.13491>

Zaki, L.R., & Hairi, N. N. (2014). Chronic pain and pattern of health care utilization among Malaysian elderly population: National Health and Morbidity Survey III (NHMS III, 2006). *Maturitas*, *79*(4), 435-441. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.08.014>

Zale, E. L., Maisto, S. A., & Ditre, J. W. (2015). Interrelations between pain and alcohol: An integrative review. *Clinical psychology review*, *37*, 57-71. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.02.005>

11 Přílohy

11.1 Seznam tabulek

Tabulka 1: <i>Sociodemografické a klinické proměnné</i>	37
Tabulka 2: <i>Dotazníky SOAPP-R, ORT a Emoční teploměry ET</i>	38
Tabulka 3: <i>Ko-užívání alkoholu/BZD/psychoaktivních léků</i>	39
Tabulka 4: <i>Rozdíl v proměnných u pacientů ko-užívajících a ne-ko-užívajících BZD, párová analýza</i>	40
Tabulka 5: <i>Rozdíl v proměnných u pacientů ko-užívajících a neko-užívajících alkohol, párová analýza</i>	46
Tabulka 6: <i>Prediktory ko-užívání benzodiazepinů, logistická regrese</i>	50
Tabulka 7: <i>Prediktory ko-užívání alkoholu, logistická regrese</i>	51

11.2 Seznam grafů

Graf 1: Zaměstnanost a ko-užívání BZD (%).....	41
Graf 2: Sociální dávky a ko-užívání BZD (%)	41
Graf 3: ORT deprese a ko-užívání BZD (%)	42
Graf 4: Počet let na OA a ko-užívání BZD.....	43
Graf 5: ORT HS a ko-užívání BZD	43
Graf 6: ET deprese a ko-užívání BZD	44
Graf 7: ET kvalita života a ko-užívání BZD.....	44
Graf 8: VAS bolest a ko-užívání alkoholu.....	45
Graf 9: ET intenzita bolesti a ko-užívání alkoholu.....	45
Graf 10: MED a ko-užívání alkoholu	47
Graf 11: ORT ≥ 8 a ko-užívání alkoholu (%).....	47
Graf 12: Závislost na alkoholu v rodinné anamnéze a ko-užívání alkoholu (%)	48
Graf 13: Závislost na alkoholu v osobní anamnéze a ko-užívání alkoholu (%)	48
Graf 14: ET deprese a ko-užívání alkoholu	49
Graf 15: ET nepohoda a ko-užívání alkoholu.....	49
Graf 16: ET zlost a ko-užívání alkoholu.....	49

12 Seznam zkratek

angl.	Anglicky
AUD	Onemocnění z užívání alkoholu
AUDIT	The Alcohol Use Disorders Identification Test
BLA	Bazolaterální amygdala
BZD	Benzodiazepiny
CAGE	CAGE questionnaire
CDC	Středisko pro kontrolu a prevenci nemocí
ČID	Částečný invalidní důchod
ČR	Česká republika
DA	Dopamin
DSM	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch
EFIC	Evropská federace Mezinárodní asociace pro studium bolesti
EMCDDA	Evropského monitorovacího centra pro drogy a drogovou závislost
ET	Emoční teploměry
GABA	Kyselina gama-amino máselná
HS	Hrubé skóre
CHNNB	Chronická nenádorová bolest
IASP	Mezinárodní společnosti pro studium bolesti
KAD	Klinika adiktologie
LF	Lékařská fakulta
MED	Ekvianalgetická dávka k morfinu
MKN-10	Mezinárodní klasifikace nemocí – 10
Nac	Nucleus accumbens
NL	Návyková látka
OA	Opioidní analgetikum
OR	Odds Ratio
ORT	Opioid Risk Tool
ODU	Onemocnění z užívání opioidů
PID	Plný invalidní důchod
PMP	Prescription Monitoring Programs
RF	Rizikový faktor
SD	Starobní důchod
SOAPP-R	Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain
SUD	Onemocnění z užívání návykových látek
USA	Spojené státy americké
VAS	Vizuální analogová škála
VHA	Veterans' Health Administration
VT	Ventrální tegmentum

