

POKROKY VE FARMAKOTERAPII BOLESTI

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Článek upozorňuje na některé možnosti zlepšení farmakoterapie bolesti uplatněním doporučených postupů léčby bolesti vypracovaných v ČR nebo v zahraničí v poslední době a respektováním aktualizovaných poznatků o rizicích analgetik. Jsou uvedeny poznámky a internetové odkazy k následujícím doporučeným postupům v plném znění: farmakoterapie akutní bolesti, farmakoterapie chronické nenádorové bolesti, farmakoterapie nádorové bolesti, bolesti hlavy, léčení akutní pooperační bolesti, doporučený postup EULAR (Evropské ligy proti revmatizmu) k léčení osteoartrózy a doporučení EFNS (Evropské federace neurologických společností) k farmakoterapii neuropatických bolestí. Zmíněna jsou některá nová analgetika uvedená na trh v ČR v poslední době. Druhá část článku se věnuje hodnocení rizik analgetik s poukazem na novější poznatky u nesteroidních antirevmatik, opioidů, paracetamolu a metamizolu. Jsou uvedeny internetové odkazy k nedávnému doporučení American Heart Association k používání nesteroidních antirevmatik a k některým materiálům IASP (Mezinárodní asociace pro studium bolesti) týkajícím se opioidních analgetik.

Klíčová slova: farmakoterapie bolesti, doporučené postupy, analgetika, nežádoucí účinky.

ADVANCES IN PHARMACOTHERAPY OF PAIN

The paper draws attention to possibilities for improvements in pharmacotherapy of pain by making the best of guidelines and recommendations for treatment of pain elaborated in the Czech Republic and abroad in the last few years. There are given comments and links to several guidelines available in full length in the Internet: guidelines for pharmacotherapy of acute pain, chronic non-cancer pain, cancer pain, headache, post-operation pain, recommendations of EULAR for management of osteoarthritis and EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. New analgesics introduced in the Czech Republic recently are briefly mentioned. The second part of the article deals with risks of pharmacotherapy of pain with respect to recent findings on risks in the treatment with nonsteroid antiinflammatory drugs, opioids, paracetamol and dipyrone. There are given links to the statement of American Heart Association on use of nonsteroid antiinflammatory drugs and to some documents of IASP on effects and use of opioid analgesics.

Key words: pharmacotherapy of pain, guidelines, recommendations, analgesics, adverse reactions.

Interní Med. 2008; 10 (6): 298–304

Pokroky ve farmakoterapii bolesti se v posledních letech nedějí skoky, ale menšími kroky, jako například vypracováním doporučených postupů farmakoterapie bolesti, poznáním možností, jak poněkud zvýšit účinnost nebo snížit rizika farmakoterapie bolesti, zavedením nových léčiv s některými výhodami (delším účinkem, snadnější aplikací, levnějších apod). Pokud dokážeme využít tyto možnosti, můžeme i těmito kroky dosáhnout významné zlepšení farmakoterapie bolesti. Cílem této přehledové práce je upozornit na některé tyto možnosti.

Farmakoterapie akutní bolesti

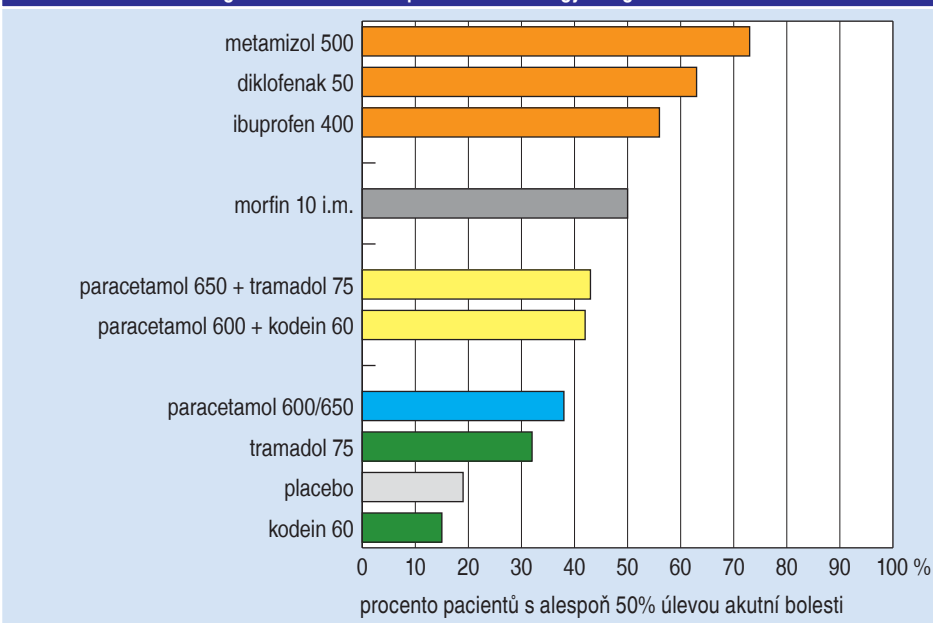
Doporučený postup farmakoterapie akutních bolestí (13) lze snadno získat na internetové stránce Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP (www.svl.cz). Tento postup vychází především z výsledků nezávislých metaanalýz účinnosti analgetik u akutních bolestí z hledisek medicíny založené na důkazech (z oxfordské ligy analgetik – (1)). Oxfordská liga analgetik svědčí pro to, že nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku mají u akutních bolestí kromě silných opioidů (např. morfinu) nesteroidní antirevmatika – antiflogistika (NSA), kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a metamizol (obrázek 1). Samotný paracetamol tlumil akutní bolest s menší pravděpodobností než výše uvedená léčiva (obrázek 1). Nejhorší se v oxfordské lize

analgetik umístily samotné slabé opioidy (tramadol, kodein – obrázek 1).

Při výběru analgetik se postupuje s ohledem na intenzitu bolesti a kontraindikace NSA. U akutních bolestí se uplatňuje postup „shora dolů“, tj. iniciálně se raději volí silnější a rychleji působící farmakoterapie. Mírné akutní bolesti si většinou pacienti léčí sami pomocí volně prodejných analgetik, k lékařům přicházejí obvykle se středními až silnými bolestmi.

U středně silných až silných akutních bolestí volíme buď NSA (např. ibuprofen 400 mg nebo diklofenak 50 mg pro doli), pokud nejsou kontraindikovány, nebo paracetamol v dostatečné dávce (1000 mg pro doli) samotný nebo v kombinaci s tramadolem (50–100 mg) nebo kodeinem (30–60 mg) – dávky zde uvedené jsou dávky per os pro dospělé. V zahraničí se často navrhuje začínat paracetamolem a při jeho nedostatečné účinnosti použít NSA (pokud je to možné), případně

Obrázek 1. Účinnost analgetik u akutní bolesti podle oxfordské ligy analgetik



přidat slabé opioidy. Konkrétní volba závisí především na individuální účinnosti a snášenlivosti.

Mezi časté akutní bolesti patří **bolesti zad**. Problematice bolestí zad bylo u nás v poslední době věnováno několik publikací a v tisku je monografie (20). Jako adjuvantní léčiva přicházejí u bolestí zad někdy v úvahu centrální myorelaxancia. Ta se však mají podávat pouze krátkodobě a v individuálně dostatečné dávce (pro značné rozdíly v dostupnosti po perorální aplikaci např. u tolperisonu, mefenoxalonu). S výhodou lze použít tetrazepam, který má téměř 100 % biologickou dostupnost a dlouhý poločas (13–45 h), takže je možné podávat 1–2 tablety s maximem na noc. Centrální myorelaxancia působí často sedativně, jen po thiokolchikosidu je ospalost vzácná. Při **velmi silných akutních bolestech zad** přichází v úvahu infuzní terapie nebo silné opioidy.

Další časté bolesti jsou **bolesti kloubů** při osteoartróze. Podle doporučení EULAR (18) je lékem první volby u osteoartrózy paracetamol. Pokud je úspěšný (což je asi u 40 % pacientů), může se podávat dlouhodobě. Při neúspěchu paracetamolu se přechází na nižší a dle vývoje i vyšší dávky NSA (pokud nejsou kontraindikovány, zejména pro gastrointestinální a kardiovaskulární rizika). Obvykle mají přednost NSA s krátkým poločasem, v případě kontinuální a noční bolesti pak NSA s delším poločasem. Podle doporučení EMEA by NSA měla být podávána v co nejnižších dávkách, po co nejkratší dobu. NSA a paracetamol je možné i kombinovat. Při nedostatečném účinku paracetamolu nebo NSA, případně jejich kombinace, je možné aplikovat opioidy (18).

Problematice diagnostiky a terapie **bolestí hlavy** se věnuje nedávno vypracovaný doporučený postup (15), který lze získat na internetové stránce Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP (www.svl.cz). Na základě výsledků metaanalýz randomizovaných kontrolovaných klinických studií byla již také sestavena oxfordská liga antimigrenik. Nejvyšší pravděpodobnost tlumení bolesti u akutního záchvatu migrény měl sumatriptan 8 mg aplikovaný podkožně (NNT 2, byl účinný u 79 % léčených) a eletriptan 80 mg aplikovaný per os (NNT 2,6, účinný u 62 % léčených).

Rád také upozorňuji i na doporučený postup léčby **akutní pooperační bolesti** (23), zcela nedávno schválený výborem České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP. Je dostupný např. na internetové stránce Společnosti pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP (www.pain.cz).

Nová léčiva pro akutní bolest. Jsou to jednak kombinace paracetamolu s kodeinem (Ultracod tbl) nebo tramadolem (Zaldiar tbl) pro vnitřní (per os) užití, které mají vyšší pravděpodobnost analgetického účinku než jejich jednotlivé složky, pro což existují solidní důkazy typu EBM (medicíny založené na důkazech). Přitom jde o relativně šetrná analgetika bez rizik

gastrointestinálního krvácení nebo cévních příhod, na rozdíl od NSA (viz dále). Optimální jednotlivou dávku u dospělých představují u těchto přípravků mnohdy spíše 2 tablety než 1 tableta (per os). Při 2 tabletách se sice aplikuje 1000 mg paracetamolu, ale nemusíme se přitom příliš obávat hepatotoxicity. Ultracod (obsahující 500 mg paracetamolu a 30 mg kodeinu v 1 tabletě) má poněkud vyšší obsah paracetamolu než Korylan a tím i vyšší potenciální analgetickou účinnost, zejména při maximální dávce 2 tbl. Ultracod spolu se Zaldialem (obsahujícím 37,5 mg tramadolu a 325 mg paracetamolu v 1 tbl) představují podle mého názoru přínosné obohacení tohoto typu relativně šetrných analgetik v ČR. Kombinace paracetamolu s opioidy patří mezi nejčastěji předepisovaná analgetika v USA. U nás jsou popelkou mezi analgetiky, k čemuž přispívá setrvávání našich lékových kategorizačních autorit v negativním postoji k úhradám tohoto typu léčiv. Důsledkem je vyšší spotřeba rizikovějších NSA v ČR, což je nežádoucí zejména u osob nad 65 let.

Novým injekčním analgetikem s dobrým analgetickým účinkem a velmi dobrou snášenlivostí je injekční paracetamol (Perfalgan) pro nitrožilní infuzi (1 g pro dosi při hmotnosti nad 33 kg, 0,5 g pro dosi při hmotnosti 10–33 kg). Pro svou účinnost a zejména šetrnost je výhodný zejména u pooperační bolesti. Injekční paracetamol již v některých zemích patří mezi často podávaná injekční analgetika u pooperační bolesti (v Belgii, Francii, Portugalsku, Švýcarsku a jinde).

Farmakoterapie chronické nenádorové bolesti

Také doporučený postup farmakoterapie chronické nenádorové bolesti (12) lze získat na internetové stránce Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP (www.svl.cz). V uvedeném doporučeném postupu je podrobněji probrán postup při používání opioidů u chronické nenádorové bolesti. Chronická bolest je častá. Podle nedávného rozsáhlého průzkumu v 15 evropských zemích u více než 46 tisíc respondentů se chronická bolest (6 měsíců nebo déle) vyskytovala asi u 19 % Evropanů (6). V ČR se vyskytovala chronická bolest (trvajících déle než 3 měsíce) podle dřívějšího průzkumu u 36 % ze 324 respondentů (14).

Zvláštní a rychle se rozvíjející problematiku (jak v základním výzkumu, tak i v klinické terapii) představuje farmakoterapie neuropatické bolesti. Zde se uplatňují některá starší i novější antidepresiva (např. amitriptylin, venlafaxin, duloxetin) nebo antiepileptika (např. karbamazepin, gabapentin, pregabalin). Podrobnější hodnocení pokroků farmakoterapie neuropatické bolesti lze nalézt např. v doporučeném postupu EFNS (European Federation of Neurological Societies – (5)). U neuropatické bolesti se někdy mohou uplatnit i opioidní analgetika, jak pro to svědčí výsledky metaanalýzy randomizovaných klinických studií.

Nová léčiva pro chronickou nenádorovou bolest: v posledních letech byl prokázán u neuropatické bolesti, zejména u diabetické neuropatie, příznivý účinek nového antiepileptika pregabalinu a antidepresiv duloxetinu a venlafaxinu. Tato léčiva jsou nyní i u nás na trhu (Lyrica, a např. Cymbalta, Effectin).

Objevila se další opioidní analgetika s prodlouženým účinkem, např. tramadol působící 24 h (Noax Uno) a několik nových silných opioidních analgetik vhodných pro léčbu chronické bolesti (viz dále u farmakoterapie nádorové bolesti).

Farmakoterapie nádorové bolesti

Doporučený postup farmakoterapie chronické nádorové bolesti (25) vychází ze třístupňového analgetického žebříčku SZO, který doporučoval používat v 1. stupni při mírné bolesti neopioidní analgetika, ve 2. stupni při střední bolesti přidat slabé opioidy a přejít ve 3. stupni na silné opioidy při silné bolesti. Slabé opioidy však mají podle oxfordské ligy analgetik podstatně menší pravděpodobnost analgetického efektu než neopioidní analgetika typu NSA. Přejít z neopioidních analgetik (1. stupeň žebříčku) na samotné slabé opioidy by proto mohl znamenat spíš schod dolů než nahoru. V poslední době se objevují návrhy na úpravu tohoto žebříčku. Jedním z nich je podávat ve druhém stupni rovnou silné opioidy v nižších dávkách (9), druhým je vybírat opioidní analgetika od začátku podle síly bolesti (tento postup je popisován jako použití „analgetického výtahu“ do příslušného patra, ne tedy jako stoupání po žebříčku). Další návrh doporučuje pětistupňový žebříček (ve 4. stupni je nutná rotace opioidů, v 5. stupni anesteziologické zákroky). Nedávny přehled nežádoucích účinků opioidů s praktickými radami, jak je zvládat, je k dispozici v plném znění na internetové stránce Mezinárodní společnosti pro studium bolesti (16).

Nová léčiva pro farmakoterapii nádorové bolesti: Nedávno byla paleta transdermálních forem (náplastí) opioidů obsahujících fentanyl nebo buprenorfin obohacena o několik generik v rezervoárové formě s plnou úhradou ze všeobecného zdravotního pojištění. Originální přípravky (Durogesic, Transtec) jsou k dispozici ve výhodnější matrixové formě.

Zajímavý je nový perorální přípravek Jumista poskytující stálou hladinu hydromorfonu po 24 h díky systému OROS (Oral Osmotic System). OROS umožňuje plynulé vypuzování léčiva z tablety osmotickým tlakem nezávisle na příjmu potravy, pH, peristaltice a věku.

Rizika analgetik

Rizika NSA

Všeobecně je známé **riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků NSA**. Studie na tisícových sou-

borech pacientů prokázaly, že riziko gastrointestinálního krvácení po NSA se zvyšuje u starších osob, zejména po 75. roku (21). Toto riziko je dále zvyšováno současným podáváním kyseliny acetylsalicylové. Menší riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků NSA mají preferenční nebo selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2). Ale i mezi NSA tlumícími COX-2 i COX-1 („konvenční“ neselektivní NSA) jsou rozdíly – relativní riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků je mnohem vyšší např. u piroxikamu nebo indometacinu než u ibuprofenu. V případě nutnosti podávat NSA můžeme riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků prakticky odstranit současnou aplikací inhibitorů protonové pumpy, např. omeprazolu (22).

V posledních letech se do středu pozornosti dostalo **riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků NSA**, a to pro zvýšení relativního rizika kardiovaskulárních příhod (infarktu myokardu a cévních mozkových příhod) u selektivních inhibitorů COX-2. Z těchto důvodů došlo ke stažení selektivního inhibitoru COX-2 rofekoxibu z trhu. Novější důkladné studie však navíc ukazují, že zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků je i u „konvenčních“ neselektivních NSA. Toto riziko je vyšší u starších pacientů, zejména s kardiálním onemocněním. U starších pacientů bylo zjištěno vyšší riziko městnavého srdečního selhání po neselektivních NSA. Jejich podávání zdvojnásobilo riziko hospitalizace pro městnavé srdeční selhání a zesateronásobilo toto riziko u pacientů s předcházejícím kardiálním onemocněním. NSA mohla tak být příčinou 19 % hospitalizací pro městnavé srdeční selhání.

Podle metaanalýzy publikované nedávno v Brit. Med. J. selektivní inhibitory COX-2 i vysoké dávky ibuprofenu mírně zvyšují riziko kardiovaskulárních příhod, zatímco vysoké dávky naproxenu nikoliv (11). Podle nedávné studie u 1671 pacientů parekoxib a valdecoxib podávané po operaci aortokoronárního bypassu (CABG) zvyšovaly výskyt závažných kardiovaskulárních příhod (infarkty myokardu, zástavy srdce, ikty, plicní embolie) – (17). American Heart Association vydala loni v časopise Circulation varování před používáním NSA u kardiálně nemocných osob a doporučení jak postupovat: pokusit se bolest nejdříve zvládnout paracetamolem a při nutnosti použít NSA dát přednost naproxenu (4).

Renální rizika. COX-1 i COX-2 jsou konstitutivní enzymy v ledvinách; prostaglandiny nehrají asi tak významnou úlohu ve zdravých ledvinách, jako při zatížení ledvin poškozením, hypovolemii. Proto jsou asi rizika poškození ledvin u neselektivních i selektivních NSA podobná a zvýšená při onemocnění ledvin a u starších osob.

I když NSA zvyšují riziko závažných gastrointestinálních, kardiovaskulárních nebo renálních nežádoucích účinků, nebývá výskyt těchto nežádoucích účinků

tak obvyklý, aby se s nimi museli lékaři setkávat často. Odhaduje se, že např. z 3800 osob starších 65 let užívajících nesteroidní antirevmatika může být během roku asi 18 hospitalizováno pro krvácení do gastrointestinálního traktu, 10 pro akutní selhání ledvin a 22 pro srdeční selhání.

Pro tato rizika jsou **NSA označovaná jako léčiva nevhodná ve stáří (Beersova kritéria)** (10). Ve farmakoterapii bolesti se u seniorů doporučuje přednostně paracetamol samotný nebo v kombinaci s opioidy a NSA zde raději nepodávat. V anglicky mluvících zemích je proto seniorům předepisován mnohem častěji paracetamol nebo paracetamol v kombinaci s opioidy než NSA, kdežto v ČR je tomu obráceně.

Rizika opioidů

Opioidy patří mezi nejbezpečnější analgetika. Zní to možná provokativně, opioidy přece mohou způsobit mnoho nežádoucích účinků. Naprostá většina z nich (zácpa, nauzea, zvracení, svědění atd.) však nepředstavuje závažné ohrožení zdraví nebo života. Některé z nich odezní samy, některé se dají potlačit jinými farmaky, některé se nedostaví po jiném opioidu (16). Až na útlum dýchání (málokdy nebezpečný při enterální nebo transdermální aplikaci) opioidy prakticky nezpůsobují život ohrožující nežádoucí účinky. Tím se liší od nesteroidních antirevmatik s jejich riziky gastrointestinálního krvácení a kardiovaskulárních příhod. Proto jsou opioidní analgetika spolu s paracetamolem považována za vhodnější a bezpečnější analgetika než nesteroidní antirevmatika, zejména u seniorů.

Během posledních desetiletí se snad už podařilo oslabit přehnaný strach z vyvolání závislosti při léčbě bolesti opioidy (opiofobie). Vznik závislosti při krátkodobé aplikaci opioidů u akutní bolesti prakticky nehrozí. Podmínkou vzniku závislosti je totiž dlouhodobá aplikace opiodu a současně spoluúčast dalších faktorů, zejména způsobu aplikace (umožňující velmi rychlý nástup účinku, případně občasnost aplikace, jak to bývá u začínajících toxikomanů), a vliv prostředí. Opatrnost je zapotřebí při dlouhodobém podávání opioidů u nenádorové bolesti (viz opatření v příslušných doporučených postupech). V USA dochází v posledních letech k častějšímu úniku předepisovaného oxykodonu mezi toxikomany.

Kromě všeobecně známého fenoménu tolerance se u opioidů může vyskytnout i opačný fenomén – senzitivace a **hyperalgie**. Hyperalgie se dostavuje zejména u některých terminálně nemocných pacientů, mívá charakter neuropatické bolesti. Doporučuje se snížení dávky opioidu, rotace opioidu, případně aplikace subanestetické dávky ketaminu (3, 24).

Rizika paracetamolu

Mnozí lékaři a zejména farmaceuti mají **přehnané obavy z hepatotoxicity** terapeutických dávek para-

acetamolu. O tom, že paracetamol může při otravě (obvykle > 150 mg/kg, tj. více než desetinásobek jednotlivé maximální terapeutické dávky) působit hepatotoxicky, není pochyb, ale terapeutické dávky paracetamolu (tj. u dospělých maximálně 1 g pro dosi nejdříve po 4 h, maximálně 4 g denně, resp. 60 mg/kg denně u dětí) jsou považovány za bezpečné. Diskuze na toto téma ovšem pokračují i v posledních dobách. Prospektivní nebo zátěžové studie zjišťují mírné, přechodné zvýšení hodnot jaterních testů (ALT) u některých osob po chronické aplikaci nejvyšších terapeutických dávek paracetamolu (8, 26). Poškození jater po terapeutických dávkách u člověka je výjimečné a přichází v úvahu spíše při stavech s nízkými hladinami glutathionu, jako např. u anorexie, při hepatitidě C, cirhóze jater, při AIDS. Proti očekávání a vžitým představám alkohol může mít spíše ochranný účinek při intoxikaci paracetamolem, protože tlumí jeho mikrosomální oxidaci (19).

V poslední době se objevují i zprávy o možných **kardiovaskulárních** rizicích paracetamolu. Podle rozsáhlé prospektivní studie u téměř 71 tisíc žen za období 12 let se u kuřáček mírně zvyšuje riziko infarktu myokardu nebo iktu nejen po NSA, ale i po dlouhodobém užívání většího množství paracetamolu (7).

Rizika metamizolu

Zdá se, že se někdy **přeceňuje i riziko vzniku agranulocytózy po metamizolu** (v některých zemích se metamizol kvůli tomu nepoužívá, v jiných je metamizol naopak hlavním neopioidním analgetikem). Velmi vzácná agranulocytóza (maximálně asi 1 výskyt na několik tisíc předpisů, ale spíše až na několik desítek tisíc předpisů) po metamizolu bývá reverzibilní (pokud je ovšem včas rozpoznána a ošetřena – nejčastější klinické příznaky jsou horečka a faryngitis). Riziko úmrtí pro závažné nežádoucí účinky se u metamizolu odhaduje podobně nízké jako u paracetamolu (20–25 úmrtí u 100 milionů exponovaných osob) a asi 20x menší než u diklofenaku (2). Přesto by metamizol neměl být analgetikem první volby.

*Článek byl vypracován s podporou
výzkumného záměru MSM0021620816*

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.
Ústav farmakologie, 3. LF UK
Ruská 87, 100 34 Praha 10
e-mail: miloslav.kršiak@lf3.cuni.cz

Literatura

1. Oxford league table of analgesics in acute pain. [on line] 2008. Dostupná z WWW: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>.
2. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51: 1357–1365.
3. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia – A qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104: 570–587.
4. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs an update for clinicians – A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634–1642 Dostupný také na WWW: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/115/12/1634>.
5. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 1153–1169. Dostupný také na WWW: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10472&nbr=5495&ss=6&xl=999.
6. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 2006; 10: 287–333.
7. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Fuchs CS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113: 1578–1587.
8. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1219–1230.
9. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J, Paladini A, Varrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clinical Updates* 2005; 13: 1–4 Dostupný také na WWW: <http://www.iasp-pain.org/AM/AMTemplate.cfm?Section=Home&CONTENTID=2266&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm>.
10. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults – Results of a US consensus panel of experts. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163: 2716–2724.
11. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *British Medical Journal* 2006; 332: 1302–1305.
12. Kozák J, Lejčko J, Kršiak M. Farmakoterapie chronické nenádorové bolesti. Doporučený postup. 2004. Dostupný také z WWW: http://www.svl.cz/Files/public/svl/Dp_2004/Farmakoterapie_Bolesti.pdf.
13. Kršiak M, Kozák J, Lejčko J, Skála B. Farmakoterapie akutní bolesti. Doporučený postup. 2004. Dostupný také z WWW: http://www.svl.cz/Files/public/svl/Dp_2004/Farmakoterapie_Bolesti.pdf.
14. Málek J, Prikazský V, Dáňová J, Kurzová A, Kozák J, Lengálová E. Výskyt bolesti v populaci České republiky – pilotní studie. *Bolest* 2003; 6: 113–122.
15. Marková J, Skála B, Keller O, Mastík J, Konšťáček S, Waberžinek G. Bolesti hlavy. Doporučený postup 2007. Dostupný také z WWW: http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4766/Version1/Bolesti-hlavy.pdf.
16. McNicol E. Opioid side effects. *Pain Clinical Updates* 2007; 15: 1–6 Dostupný také na WWW: <http://www.iasp-pain.org/AM/AMTemplate.cfm?Section=Home&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm&CONTENTID=3852>.
17. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verbura KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 1081–1091.
18. Pavelka K. Léčba bolesti u osteoartrózy. *Bolest* 2006; 9: 20. EULAR doporučený postup je dostupný na WWW: <http://ard.bmj.com/cgi/content/full/64/5/669>.
19. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 291–301.
20. Rokyta R. Bolest zad. Plzeň: Adéla – grafické studio 2008. v tisku.
21. Seager JM, Hawkey CJ. ABC of the upper gastrointestinal tract – Indigestion and non-steroidal antiinflammatory drugs. *British Medical Journal* 2001; 323: 1236–1239.
22. Seifert B, Dítě P, Bureš J, Pavelka K, Forejtová Š, Hep A, Jirásek V, Koudelka T, Lukáš K, Štolfa J, Vencovský J, Vojtíšková J. Rizika a prevence nežádoucích účinků nesteroidních antiflogistik a kyseliny acetylsalicylové. Mezioborové konsenzuální doporučení pro praktické lékaře. *Prakt. Léč.* 2006; 86: 38–42.
23. Ševčík P, Málek J, Bejšovec D, Gabrhelík T, Křikava I, Lejčko J, Mach D, Mixa V, Vojtíšková M. Léčba akutní pooperační bolesti. Doporučený postup. 2008 Dostupný z WWW: http://www.pain.cz/file-content/Bolest_CSARIM_130308_1_.pdf.
24. Sláma O. Mírnění bolesti u umírajících nemocných. *Klin Farmakol Farm* 2007; 21: 59–61.
25. Sláma O, Vorlíček J, Ševčík P, Hák M, Doležal T. Farmakoterapie chronické nádorové bolesti. Doporučený postup 2004. Dostupný z WWW: http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4766/Version1/Farmakoterapie-bolesti.pdf.
26. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily – A randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2006; 296: 87–93.