Přehledový článek | Review article

Opioidy v léčbě dušnosti u pacientů s chronickým srdečním selháním

(Opioids for the treatment of dyspnoea in patients with chronic heart failure)

Vlastimil Černíček^a, Martin Gřiva^{a,b}, Eva Hegmonová^{c,d}, Zdeněk Coufal^a

^a Kardiocentrum pro dospělé, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, Česká republika

^b Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česká republika

^c Centrum pro léčbu bolesti a paliativní medicínu s.r.o., Zlín, Česká republika

^d Domácí hospic Most k domovu, Zlín, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 25. 3. 2017

Přijat: 2. 5. 2017

Dostupný online: 7. 6. 2017

Klíčová slova:

Dušnost

Opioidy

Paliativní péče

Srdeční selhání

SOUHRN

Dušnost je jedním z hlavních příznaků pacientů s chronickým srdečním selháním. V poslední době narůstá povědomí o tom, že s postupnou progresí chronického onemocnění je paliativní symptomatická léčba důležitou součástí komplexního přístupu. Právě opioidy se zdají být vhodnými léky k symptomatické léčbě refrakterní dušnosti u pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním. Randomizované kontrolované studie prokázaly, že podávání systémových opioidů vede jednoznačně ke zmírnění dušnosti. Popsané mechanismy účinku opioidů zahrnují snížení respiračního úsilí, snížení centrálního vnímání dušnosti, snížení aktivity periferních opioidních receptorů v dýchacích cestách a ústup úzkosti. Velkou překážkou v užívání opioidů jsou zatím různorodé nežádoucí účinky, zvláště pak obava z útlumu dechového centra. Vzhledem k variabilní odpovědi na léčbu opioidy je třeba dávku individualizovat a začít s dávkou co nejnižší, tu pak dle míry symptomů postupně navyšovat. V budoucnu bude třeba dalších klinických studií, které doplní naše znalosti a povedou k pochopení role opioidů v léčbě refrakterní dušnosti.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Dyspnoea is one of the main symptoms found in patients with chronic heart failure. The awareness of the fact that palliative symptomatic treatment is an important part of the comprehensive approach in the case of the gradual progression of a chronic disease has improved recently. Opioids seem to be suitable medicine for the symptomatic treatment of refractory dyspnoea in patients with advanced chronic heart failure. Randomized controlled clinical trials have proven that the administration of systemic opioids results in the attenuation of dyspnoea. The described mechanisms of the effects of opioids include a reduction in respiratory drive, a reduction in the central perception of dyspnoea, a reduction in the activity of peripheral opioid receptors in the airways and the remission of anxiety. A major obstacle to the use of opioids so far has been its various adverse effects, particularly the fear of respiratory centre depression. Considering the variable response to opioids-based treatment, it is necessary to individualize dosing, beginning with the lowest possible dose and increasing it gradually depending on the severity of the symptoms. In the future, additional clinical trials will have to be implemented to extend our knowledge and allow us to understand the role of opioids in the treatment of refractory dyspnoea.

Keywords:

Opioids

Chronic heart failure

Dyspnoea

Palliative care

Adresa: MUDr. Vlastimil Černíček, Kardiocentrum pro dospělé, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín, e-mail: v.cernicek@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.05.003

Úvod

Chronické srdeční selhání je závažné onemocnění, které je asociováno s vysokou mírou morbidita a mortality [1]. Velké randomizované studie prokázaly prognostický přínos farmakoterapie srdečního selhání pomocí inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI), beta-blokátorů, blokátorů aldosteronu, procoralanu, eventuálně nově sacubitril/valsartanu. Tyto léky také jednoznačně zmírnily symptomy nemoci, snížily počty rehospitalizací a zlepšily kvalitu života nemocných [2]. I přes optimální terapii velké procento pacientů se srdečním selháním trpí refrakterními symptomy, jako je dušnost, kašel nebo bolest [1,3,4]. Je mylná představa, že pacienti trpí dušností jen v důsledku retence vody v organismu. Jsou známy další mechanismy, které se specificky vztahují k srdečnímu selhání, jako jsou změny v poměru ventilace/perfuze, myokardiální ischémie nebo atrofie kosterních svalů [5].

Z hlediska morbidita a mortality, utrpení a průvodních symptomů je chronické srdeční selhání srovnatelné s maligním nádorovým onemocněním [1]. U onkologických pacientů hraje léčba symptomů významnou roli, a to nejen v terminální fázi onemocnění. Ve srovnání s paliativní péčí věnovanou onkologickým nemocným vidíme značný nepoměr s poskytováním paliativní péče pacientům s chronickým srdečním selháním [6]. Postupně však narůstají důkazy o významu paliativní péče i v této oblasti. Některé z poznatků jsou převzaty právě ze zkušeností s léčbou onkologických nemocných, kde má symptomatická léčba opioidy již své pevné místo [7].

Opioidy a dušnost

Mezi opioidy řadíme přírodní opiáty obsažené v pryskyřici máku setého (morfin) a od nich odvozené sloučeniny – estery morfinu (heroin), semisyntetické opioidy (hydromorfon a oxycodon) a plně syntetické opioidy (fentanyl, metadon, tramadol). Jsou to látky, které se v těle vážou na jeden nebo více ze tří opioidních receptorů – μ , δ a κ [8].

Opioidy využívají v úlevě od dušnosti několika mechanismů – snížení dechového úsilí (snížení dechové frekvence, snížení dechového objemu), snížení centrálního vnímání dušnosti (redukce vnímání a reakce centrálního dechového centra na hypoxemii a hyperkapnii), změna aktivity periferního opioidního receptoru v dýchacích cestách (největší hustota vazebných míst opioidních receptorů se nachází ve stěně alveolů, v hladké svalovině trachey a hlavních bronchů) a snížení míry úzkosti [9,10].

Alveolární ventilace je primárně automatický děj, který je řízen přes chemoreceptory. Dýchání reaguje na signály vysílané z periferních chemoreceptorů do center uložených v prodloužené míše. Tyto receptory jsou velmi citlivé na zvýšení parciálního tlaku oxidu uhličitého ($p\text{CO}_2$). Méně citlivě pak reagují na pokles parciálního tlaku kyslíku ($p\text{O}_2$) a pH. Už malé zvýšení $p\text{CO}_2$ je sledováno zvětšením dechového objemu k zabezpečení normokapnie. Opiáty mohou způsobit sníženou citlivost dechového centra k rostoucí koncentraci $p\text{CO}_2$. Deprese dýchání, snížení ventilace spojené s nárůstem $p\text{CO}_2$ a následný pokles $p\text{O}_2$ jsou nejvíce obávanými nežádoucími účinky při léčbě opiáty.

Toto zkoumali ve své práci Clemens a spol. Neprokázali však vyšší riziko dechové deprese u pacientů, kteří byli léčeni silnými opioidy, ve srovnání s pacienty, kteří tuto léčbu neměli [11]. Také v metaanalýze Jennigse a spol. nebyl prokázán škodlivý vliv opioidů na hodnoty krevních plynů a saturaci kyslíkem [9]. Klinicky významná respirační deprese je v nízkých dávkách neobvyklá, a to i u starších nemocných [12].

Nežádoucí účinky opioidů, tolerance a závislost, syndrom z odnětí

Mezi další nejčastější nežádoucí účinky opioidů patří zácpa, nauzea, zvracení, zhoršené vyprazdňování močového měchýře, sucho v ústech a sedace. Tolerance k těmto nežádoucím účinkům, jako je nauzea a zvracení, se u opioid-naivního pacienta vyvíjí poměrně rychle, avšak při vzniku obstrukce k vývoji tolerance nedochází. Všechny nežádoucí účinky jsou relativně dobře léčitelné a neměly by být důvodem, proč v léčbě opioidy nepokračovat. Naopak bychom jejich výskyt měli předvídat a preventivně jim předcházet například předpisem laxativa ke zmírnění zácpy a antiemetika ke zmírnění nauzey [9,10].

Dalším důvodem, který limituje využití opioidů v medicíně, je rozvoj tolerance. Ta je charakterizována postupně se snižující odpovědí na léčbu s nutností navýšení dávky k dosažení očekávaného účinku.

Obávanými nežádoucími účinky jsou rozvoj tělesné závislosti („dependency“) a patologické duševní závislosti – narkomanie („addiction“). Fyzická závislost je adaptační fyziologický fenomén charakterizovaný rozvojem abstinčního syndromu („withdrawal syndrom“) organismu v závislosti na výrazné redukci dávky opioidu nebo při náhlém přerušení léčby. Dominují příznaky hyperaktivity sympatoadrenálního systému, jako jsou úzkost, výrazný neklid, iritabilita, snížení prahu bolesti, pocení, rinorea, lakrimace, piloerekce, žaludeční křeče, průjem, zvýšená tepová frekvence, zvýšený krevní tlak a nespavost. V případě náhlého vysazení opioidu se syndrom z odnětí obvykle rozvíjí do 24 hodin a může přetrvávat s různou intenzitou sedm až deset dní [13]. Tělesná závislost je realitou, se kterou je třeba vždy počítat. Avšak v terminální fázi srdečního selhání ve třídě NYHA IV s předpokladem přežití v řádu měsíců [14] jsou obavy z tělesné závislosti spíše irelevantní, zvláště pokud dojde k výraznému zlepšení kvality života. Patologická duševní závislost spojená s nekontrolovatelnou touhou po navození změny psychického stavu, euforie nebo útlumu vědomí, vytržení z reality a přenesení do světa iluzí nebývá u pacientů v terminální fázi chronického onemocnění reálným problémem.

Vždy je však třeba postupovat individuálně, zvážit odhad životní prognózy versus závažnost obtíží. Pokud pacient i přes vysvětlení všech aspektů neakceptuje opioidy pro obavu ze závislosti, tuto léčbu nezahajujeme.

Studie s opiody v léčbě dušnosti

Randomizovaných kontrolovaných studií s opioidy v léčbě dušnosti u pacientů se srdečním selháním bylo skutečně málo a jsou realizovány na velmi malých souborech (viz

tabulku 1). Tři z těchto studií prokázaly přínos léčby opioidy a v žádné z nich nedošlo k projevům závažných nežádoucích účinků. Byly užity různé substance opioidů a různé cesty podání. Srovnání těchto studií je proto obtížné a dávat doporučení pro léčbu opioidy u pacientů se srdečním selháním založená na důkazech je tak velmi těžké. Pomocí nám mohou studie provedené u pacientů s nádorovým onemocněním nebo chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Výčet nejdůležitějších studií se stručnou charakteristikou uvádíme v následujícím přehledu.

V roce 2002 publikovali Jennigs a spol. systémový přehled 18 do té doby provedených randomizovaných studií, které porovnávaly opioidy s placebem v léčbě dušnosti bez ohledu na prvotní příčinu nemoci. Ve většině studií byl prokázán příznivý vliv podávání opioidů na redukci dušnosti ve srovnání s placebem. U většiny studií však byla dušnost provokována fyzickou námahou, a pouze jedna ze studií se zaměřila na pacienty, kteří byli klidově dušní. Celkové dávky opioidů byly poměrně nízké, dávky nebyly titrovány dle symptomů a dávkovací intervaly byly v některých studiích příliš dlouhé [9].

Ve studii Johnsona a spol. byl u pacientů s emfyzémem prokázán významný vliv na snížení dušnosti při medikaci dihydrocodeinem ve srovnání s placebem [15].

V roce 2003 Abernethy a spol. publikovali randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, která porovnávala čtyřdenní podávání 20 mg morfinu s prodlouženým uvolňováním a čtyřdenní podávání placebo. Studie se zúčastnilo 38 pacientů, kteří trpěli dušností i přes optimální léčbu základní nemoci (převážně se jednalo o pacienty s CHOPN). Výsledkem bylo výrazné zlepšení symptomů vyjádřené poklesem na 100 mm stupnici Visual Analogue Scale (průměrné zlepšení o 6,6 mm ráno a o 9,5 mm večer). I přes současné podávání laxativ trpělo relativně vysoké procento pacientů zácpou. Závěrem autoři konstatovali, že perorální forma morfinu s prodlou-

ženým uvolňováním v nízké dávce signifikantně snižuje dušnost [16].

Johnson a spol. ve své studii s deseti pacienty s pokročilým srdečním selháním (NYHA III–IV, ejekční frakce levé komory [EFLK] < 35 %) prokázali zmírnění dušnosti při užívání 5 mg perorálního morfinu čtyřikrát denně po dobu čtyř dnů ve srovnání s placebem. Tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Studie byla velmi malá [17].

Oxberry a spol. porovnávali účinek 5 mg morfinu podávaného čtyřikrát denně, 2,5 mg oxycodonu podávaného čtrnáctkrát denně a placebo, po dobu čtyř dní s následnou třídenní vymývací periodou mezi léčbou. Studie se účastnilo 35 pacientů se srdečním selháním. Autoři nenalezli žádný významný rozdíl mezi léčbou opioidy a placebem. Na závěr dodávají, že studie mohla být poddimenzovaná a dávky morfinu a oxycodonu mohly být příliš nízké [18].

Metaanalýza Ben-Aharona a spol. ukázala, že léčba opioidy má pozitivní vliv na redukci dušnosti u pacientů s nádorovým onemocněním v terminální fázi [19].

Ve studii Currowa a spol. byl hodnocen dlouhodobý účinek morfinu podávaného pacientům s chronickou dušností. Dávka morfinu byla titrována dle odpovědi na léčbu. Počáteční denní dávka byla stanovena na 10 mg morfinu s prodlouženým uvolňováním, která byla dle symptomů navýšena až do maximální dávky 30 mg morfinu. Ve výsledku byla míra dušnosti signifikantně snížena, ale výskyt zácpy byl i přes užívání laxativ poměrně významný. Nebyla prokázána žádná epizoda respiračního selhání. Počet zastoupených pacientů se srdečním selháním byl však v této studii malý [20].

Práce s nebulizovanými opioidy byly postaveny na myšlence, že inhalační opioidy obsadí opioidní receptory v dýchacích cestách, a tak uleví od dušnosti, navíc s minimálním nebo žádným nežádoucím účinkem. Jenningsova metaanalýza však neprokázala žádný přínos z této formy podání [9].

Tabulka 1 – Randomizované kontrolované studie s opioidy v léčbě dušnosti u pacientů se srdečním selháním

Studie	Počet pacientů	Intervence	Výsledek
Chua a spol., 1997 [29]	12	Dihydrocodein 1 mg/kg 1× denně p.o. vs. placebo	Užitek
Johnson a spol., 2002 [17]	10	Morfin 5 mg 4× denně p.o. vs. placebo	Užitek
Williams a spol., 2003 [30]	16	Diamorfin 1 mg nebo 2 mg 1× denně i.v. vs. placebo	Užitek
Oxberry a spol., 2011 [18]	35	Morfin 5 mg 4× denně p.o. vs. oxycodon 2,5 mg 4× denně p.o. vs. placebo čtyři dny	Žádný užitek oproti placebo

Tabulka 2 – Doporučené dávkování pro léčbu opioidy

	Doporučená počáteční dávka	Interval podávání
Morfin	5–10 mg per os	Dva- až čtyřikrát denně
Morfin gtt magistr.	5–10 mg per os	Dva- až čtyřikrát denně
Morfin s prodlouženým uvolňováním SR	10 mg per os	Jednou až dvakrát denně
Oxycodon SR	10 mg per os	Dvakrát denně
Oxycodon-naloxon SR	10/5 mg per os	Dvakrát denně
Hydromorfon SR	4 mg per os	Dvakrát denně

Doporučení pro léčbu opioidy

Terapie srdečního selhání je komplexní. V úvodu je nutné zhodnotit příčinu srdečního selhání a odstranit faktory, které mohou srdeční selhání vyvolat nebo vedou k jeho zhoršení. Své místo zde mají režimová opatření, která zahrnují restrikci soli a tekutin, dosažení optimální tělesné hmotnosti a přiměřené tělesné cvičení. Dalším krokem je farmakoterapie. Mezi základní skupiny léků patří ACEI, blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II, beta-blokátory, ivabradin, blokátory aldosteronu a diuretika. V případě nedostatečné odpovědi na výše uvedená opatření zvažujeme nefarmakologické postupy (srdeční resynchronizační léčba, zajištění nemocného implantabilním kardioverterem-defibrilátorem, mechanické srdeční podpory). Dále pátráme po odstranitelných příčinách, které mohou být také spojeny s dušností (anémie, pleurální výpotky). V případě, že dušnost i přes maximální výše uvedenou léčbu přetrvává, je namístě uvažovat o kombinaci s nekonvenční symptomatickou léčbou (viz tabulku 2) [2,21].

Obecně se doporučuje u pacientů se závažným onemocněním v terminální fázi pravidelné hodnocení míry bolesti, dušnosti a deprese. V případě výskytu těchto symptomů pak využití účinných léků k jejímu zmírnění [22]. Ačkoliv se opioidy ukázaly jako účinné v léčbě dušnosti u pacientů v pokročilé fázi srdečního selhání, protokol k titraci léčby stále nebyl stanoven [1]. Za určitých okolností je léčba opioidy oprávněná v jakékoliv fázi srdečního selhání. Využití opioidů ke zvládnutí akutního srdečního selhání či těžké akutní progresse chronického srdečního selhání je po mnoho let rutinním medicínským postupem [23].

V současnosti máme ze všech opioidů nejvíce dat o morfinu [24]. Ačkoliv jsou k dispozici jen limitovaná data, zdá se přijatelné začít s dávkou 5 mg morfinu podávanou dvakrát až čtyřikrát denně s postupnou titrací dle míry symptomů. V pneumologii jsou při léčbě dušnosti u pacientů s CHOPN velmi dobré zkušenosti s užitím nízkých dávek hydromorfonu. Po nastavení optimální dávky opioidu je vhodné pokračovat v dlouhodobé terapii dušnosti s pomocí opioidů s prodlouženým uvolňováním.

Součástí léčby opioidy by měla být v začátcích profylaktická léčba nauzey (př. metoclopramid 10 mg každých 4–5 hodin po dobu prvních 7–10 dnů), později většinou již vznikne tolerance a nauzea se přestane vyskytovat. Pokud dojde ke vzniku obstipace vyvolané opioidy, je potřeba léčit obstipaci po celou dobu užívání opioidů, protože zde k toleranci nedochází (např. laktulóza, bisacodyl). V případě významnější zácpy je možné vyzkoušet kombinovaný přípravek oxycodon-naloxon. Jde o zajímavé spojení silného opioidu, který účinkuje na opiátové receptory v mozku a míše a naloxonu, který se prakticky nevstřebává do těla a maximum jeho účinku je v gastrointestinálním traktu, což snižuje nežádoucí účinky vzniku obstipace při užití opioidů [25]. V prvních dnech podávání opioidů můžeme pozorovat jistou míru sedace. Ta by však měla do týdne pozvolna ustoupit [21].

Při léčbě opioidy je třeba pozorně sledovat renální funkce, při poklesu použít opioidy, které jsou vhodné u dialyzovaných pacientů nebo u pacientů s renální insuficiencí. Užití hydromorfonu nebo transdermální formy buprenorfinu je velmi vhodnou volbou. Morfin je kontra-

indikován v případě závažného selhání ledvin kvůli porušené exkreci aktivních metabolitů [24].

U pacientů, kteří nemohou polykat nebo u kterých jsou perorální opioidy neúčinné, můžeme využít i jiné formy podání (transdermální, subkutánní nebo intravenózní) [8,21]. Kontinuální intravenózní infuze morfinu můžeme zvážit u těžce nemocných pacientů na konci života [26].

Závěr

Pacienti s pokročilým srdečním selháním mají omezenou dostupnost paliativní symptomatické péče, i když ji zasluhují ve stejné míře jako jiní nemocní s nevyléčitelným progresivním onemocněním [27].

Vzhledem k tomu, že doposud nejsou registrovány žádné léky pro léčbu dušnosti, jeví se opioidy jako nejvhodnější výchozí bod k zahájení léčby těchto pacientů [20]. Neexistuje žádný zjevný důvod, proč by neměly být opioidy využívány v rutinní léčbě refrakterní dušnosti u pacientů s chronickým srdečním selháním [28].

V případě zavádění nových léčebných postupů je vždy důležitá otázka bezpečnosti. Data, která máme k dispozici, jsou omezená. Na základě nich však můžeme říci, že opioidy jsou v léčbě dušnosti u pacientů se srdečním selháním léky bezpečnými. Podmínkou je zahájení léčby malými dávkami, které postupně navyšujeme dle míry symptomů [21].

I přesto, že dušnost je častým symptomem u pacientů se srdečním selháním, množství kontrolovaných randomizovaných studií provedených na populaci těchto pacientů je stále malé [17,18,29,30]. V budoucnu bude proto třeba dalších studií, které podpoří užívání opioidů v léčbě dušnosti u pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Literatura

- [1] T. Jaarsma, J.M. Beattie, M. Ryder, et al., Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, *European Journal of Heart Failure* 11 (2009) 433–443.
- [2] P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *European Heart Journal* 2016;37:2129–2200.
- [3] J.W. Levenson, E.P. McCarthy, J. Lynn, et al., The last six months of life for patients with congestive heart failure, *Journal of the American Geriatrics Society* 48 (2000) S101–S109.
- [4] L. Nordgren, S. Sörensen, Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end-stage heart failure, *European Journal of Cardiovascular Nursing* 2 (2003) 213–217.

- [5] K.K. Witte, A.L. Clark, Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue?, *Progress in Cardiovascular Diseases* 49 (2007) 366–384.
- [6] J.S. Gibbs, A.S. McCoy, L.M. Gibbs, et al., Living with and dying from heart failure: the role of palliative care, *Heart* 88 (2002) ii36–ii39.
- [7] M.J. Johnson, Management of end stage cardiac failure, *Postgraduate Medical Journal* 83 (2007) 395–401.
- [8] D.A. Mahler, Opioids for refractory dyspnea, *Expert Review of Respiratory Medicine* 7 (2013) 123–135.
- [9] A.-L. Jennings, A.N. Davies, J.P. Higgins, et al., A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea, *Thorax* 57 (2002) 939–944.
- [10] S.B. LeGrand, E.A. Khawam, D. Walsh, et al., Opioids, respiratory function, and dyspnea, *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 20 (2003) 57–61.
- [11] K.E. Clemens, I. Quednau, E. Klaschik, Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids?, *Journal of Palliative Medicine* 11 (2008) 204–216.
- [12] M.B. Parshall, R.M. Schwartzstein, L. Adams, et al., An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185 (2012) 425–452.
- [13] M.M. Morgan, M.J. Christie, Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human, *British Journal of Pharmacology* 164 (2011) 1322–1334.
- [14] S. Stewart, K. MacIntyre, D.J. Hole, et al., More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure, *European Journal of Heart Failure* 3 (2001) 315–322.
- [15] M.A. Johnson, A.A. Woodcock, D.M. Geddes, Dihydrocodeine for breathlessness in “pink puffers”, *British Medical Journal (Clinical Research Edition)* 286 (1983) 675–677.
- [16] A.P. Abernethy, D.C. Currow, P. Frith, et al., Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea, *British Medical Journal* 327 (2003) 523–528.
- [17] M.J. Johnson, T.A. McDonagh, A. Harkness, et al., Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure – a pilot study, *European Journal of Heart Failure* 4 (2002) 753–756.
- [18] S.G. Oxberry, D.J. Torgerson, J.M. Bland, et al., Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial, *European Journal of Heart Failure* 13 (2011) 1006–1012.
- [19] I. Ben-Aharon, A. Gafter-Gvili, L. Leibovici, et al., Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis, *Acta Oncologica* 51 (2012) 996–1008.
- [20] D.C. Currow, C. McDonald, S. Oaten, et al., Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study, *Journal of Pain and Symptom Management* 42 (2011) 388–399.
- [21] M. Hochgerner, F.M. Fruhwald, I. Strohscheer, Opioids for symptomatic therapy of dyspnoea in patients with advanced chronic heart failure – is there evidence?, *Wiener Medizinische Wochenschrift* 159 (23) (2009) 577–582.
- [22] A. Qaseem, V. Snow, P. Shekelle, et al., Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians, *Annals of Internal Medicine* 148 (2008) 141–146.
- [23] S.J. Goodlin, Palliative care in congestive heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 54 (2009) 386–396.
- [24] R. Wiseman, D. Rowett, P. Allcroft, et al., Chronic refractory dyspnoea: evidence based management, *Australian Family Physician* 42 (2013) 137.
- [25] J. Gregorová, P. Holečková, Úskalí farmakoterapie opioidy v klinické praxi, *Praktické lékařství* 12 (2016) 47–49.
- [26] K.J. Lin, A. Ching, K.P. Edmonds, et al., Variable patterns of continuous morphine infusions at end of life, *Journal of Palliative Medicine* 18 (2015) 786–789.
- [27] A. Gadoud, S.M. Jenkins, K.J. Hogg, Palliative care for people with heart failure: summary of current evidence and future direction, *Palliative Medicine* 27 (2013) 822–828.
- [28] C. Ward, The need for palliative care in the management of heart failure, *Heart* 87 (2002) 294–298.
- [29] T.P. Chua, D. Harrington, P. Ponikowski, et al., Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 29 (1997) 147–152.
- [30] S.G. Williams, D.J. Wright, P. Marshall, et al., Safety and potential benefits of low dose diamorphine during exercise in patients with chronic heart failure, *Heart* 89 (2003) 1085–1086.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.