

# Stručný přehled farmakoterapie v paliativní medicíně – část první

**Miroslav Žiaran**

Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Multiscan, s. r. o., Pardubická krajská nemocnice

Paliativní medicína se zaměřuje na zlepšení kvality života pacientů s nevléčitelnými onemocněními prostřednictvím komplexní péče, jejíž nedílnou součástí je farmakoterapie. Ta slouží k účinnému zvládnutí symptomů a ke zmírnění utrpení v závěrečných fázích života. Článek se věnuje principům a specifickým podávání léčiv v kontextu paliativní péče, se zřetelem na potřebu individuálního přístupu, bezpečnost, etické souvislosti i spolupráci různých profesí. S ohledem na měnící se fyziologii pacienta v pokročilých stádiích onemocnění je zdůrazněna nutnost přizpůsobení farmakologických strategií aktuálnímu klinickému stavu. Text je určen lékařům všech specializací, kteří se podílejí na péči o pacienty s život limitujícími diagnózami, a usiluje o podporu racionální, účinné a bezpečné farmakoterapie v paliativní medicíně.

**Klíčová slova:** paliativní medicína, farmakoterapie, léčba bolesti, opioidy.

## A brief overview of pharmacotherapy in palliative medicine – part one

Palliative medicine is dedicated to enhancing the quality of life in patients with incurable illnesses through comprehensive, interdisciplinary care, in which pharmacotherapy plays a central role. Pharmacological treatment in this context seeks to manage distressing symptoms and alleviate suffering during the final stages of life. This article outlines the principles and specific considerations of pharmacotherapy in palliative care, with emphasis on individualized treatment approaches, patient safety, ethical implications, and multidisciplinary collaboration. Considering the altered physiology commonly seen in advanced illness, the need to tailor pharmacological strategies to the patient's current clinical status is underscored. The text is intended for physicians across all specialties involved in the care of patients with life-limiting diagnoses and advocates for rational, effective, and safe use of pharmacotherapy in palliative medicine.

**Key words:** palliative medicine, pharmacotherapy, pain management, opioids.

## Úvod

Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) v roce 2002 definovala paliativní péči jako přístup, který zlepšuje kvalitu života pacientů a jejich rodin čelících problémům spojeným s život ohrožujícím onemocněním, a to prostřednictvím prevence a zmírnění utrpení díky včasnému rozpoznání, bezchybné diagnostice a léčbě bolesti a dalších fyzických, psychosociálních a spirituálních obtíží (1). Článek se týká a je rámován tzv. paliativně relevantními diagnó-

zami – nevléčitelná nádorová onemocnění, neurodegenerativní onemocnění (roztroušená skleróza, Parkinsonova nemoc, demence, amyotrofická laterální skleróza), konečná stadia orgánových selhávání (srdeční, plicní, jaterní, ledvinové), polymorbidní geriatrickí pacienti se syndromem frailty. Článek se věnuje specifickému tématu paliativní péče u dětí s vrozenými nebo život limitujícími onemocněními.

Farmakoterapie je v paliativní medicíně zásadním nástrojem pro zmírnění symptomů

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

#### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):96-102

<https://doi.org/10.36290/far.2025.037>

Článek přijat redakcí: 25. 5. 2025

Článek přijat k tisku: 26. 6. 2025

**MUDr. Miroslav Žiaran**

ziaran.miroslav@gmail.com

doprovázejících nevléčitelné onemocnění a zlepšení či zachování kvality života pacientů. Zaměřuje se na kontrolu obtěžujících příznaků, které by bez adekvátní léčby zhoršily fyzickou i psychickou pohodu pacienta.

Vzhledem k rozsahu tématu poskytuje článek v první části stručný přehled principů farmakoterapie v paliativní péči a farmakoterapii bolesti se zaměřením na zvládnutí střední a silné bolesti.

## Principy farmakoterapie v paliativní medicíně

V oblasti farmakoterapie se v paliativní medicíně uplatňují stejné principy jako v jiných specializacích. Precizní odběr farmakologické a alergické anamnézy je u pacientů s nevléčitelným nádorovým či nenádorovým onemocněním klíčový pro možnou sníženou adherenci k léčbě a non-compliance, z důvodu, že pacient nerozumí indikaci léku, předepsaná léčivá látka nemá u pacienta očekávaný efekt, nebo pacient léky neužívá pravidelně dle ordinace lékaře. Dalšími důvody pro sníženou adherenci k léčbě mohou být nežádoucí účinky léčby, poruchy polykání, poruchy vědomí apod.

V paliativní péči se často setkáváme se změnami na úrovni farmakokinetiky léčiv. Absorpce léčiv může být ovlivněna zpomalením gastrointestinální motility, snížením produkce žaludečních šťáv a změnám pH, s následnou horší rozpustností a vstřebáváním perorálně podávaných léků. Zároveň bývá snížen průtok krve trávicím traktem, zejména u dehydratovaných a kachektických pacientů, což dále snižuje účinnost vstřebávání (3–6). Z těchto důvodů se často upřednostňuje alternativní podání léčiv, například subkutánní, transdermální nebo intravenózní (7).

Distribuce léčiv je u pacientů v pokročilých stádiích onemocnění rovněž výrazně narušena, kdy dochází ke změnám v tělesném složení – zejména ke ztrátě svalové hmoty, poklesu plazmatických bílkovin (zejm. albuminu) a zvýšení poměru tělesného tuku. V paliativní péči jsou také časté přesuny tekutin do třetích prostor ve formě otoků, ascitu, fluidothoraxu apod. Tyto faktory ovlivňují distribuci lipofilních a hydrofilních léčiv (8).

Třetí fáze, metabolismus léčiv, bývá výrazně narušen zejména při selhávání jater,

**Tab. 1.** Hlavní cíle paliativní péče (2)

|                                                 |                                                                                                               |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Zvládání bolesti a jiných tělesných symptomů | Např. dušnost, nevolnost, nechutenství, slabost, delirium                                                     |
| 2. Psychologická a sociální podpora             | Pomoc při zvládání úzkosti, deprese, osamění                                                                  |
| 3. Spirituální péče                             | Respekt k víře, hodnotám, podpora v existenciální krizi                                                       |
| 4. Podpora rodiny                               | Pomoc pečujícím, poradenství, doprovázení v období nemoci o po úmrtí (pozůstalostní péče)                     |
| 5. Zachování důstojnosti a autonomie pacienta   | Sdílené rozhodování, plán a cíle péče, respekt k hodnotám, přáním a preferencím pacienta, komunikace prognózy |
| 6. Koordinace péče                              | Multidisciplinární spolupráce lékařská i nelékařská                                                           |

**Tab. 2.** Přehled principů farmakoterapie v paliativní péči

| Princip                                               | Popis                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Úleva od symptomů                                  | Prioritou je zmírnění bolesti, dušnosti, nevolnosti, úzkosti aj., nikoli kurativní léčba.                                                     |
| 2. Individualizace péče                               | Léčba přizpůsobená cílům, přáním a zdravotnímu stavu pacienta.                                                                                |
| 3. Nejméně invazivní forma                            | Preferovaný je perorální způsob podání; při nemožnosti volit alternativní – subkutánní, transdermální, slizniční (nasální, bukalní, rektální) |
| 4. Začít nízkou, zvyšovat pomalu (Start Low, Go Slow) | Zejména u seniorů a křehkých pacientů je vhodné začít s nízkými dávkami.                                                                      |
| 5. Pravidelné přehodnocení léčby                      | Ukončit zbytečné či neúčinné léky, sledovat interakce a nežádoucí účinky.                                                                     |
| 6. Předvídatelé předepisování (tzv. SOS medikace)     | Příprava léků pro očekávané symptomy (např. opioidy, antiemetika) v průběhu celé paliativní péče (časné i pozdní)                             |
| 7. Multidisciplinární přístup                         | Kombinace farmakologické a nefarmakologické léčby, spolupráce více odborností.                                                                |
| 8. Etické a právní aspekty                            | Důraz na autonomii, informovaný souhlas, respekt k hodnotám, preferencím a přáním pacienta, dodržování právních norem                         |
| 9. Prevence a léčba nežádoucích účinků                | Např. u opioidů vždy současně předepisovat projímadla; edukace pacienta a pečujících.                                                         |

**Tab. 3.** Změny distribuce vybraných léčiv u paliativních pacientů (3, 7, 8)

| Léčivo        | Typ léčiva        | Mechanismus změny distribuce                                            | Klinické důsledky                                      |
|---------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Diazepam      | Benzodiazepin     | Vysoce lipofilní, zvýšená distribuce do tukové tkáně                    | Prodloužený účinek, riziko sedace                      |
| Fentanyl      | Opioid            | Lipofilní; zvýšená distribuce u kachexie a změněném poměru tuku         | Riziko hromadění v tukové tkáni, opožděný nástup/útlum |
| Fenytoin      | Antiepileptikum   | Silně vázán na albumin, hypoalbuminemie zvyšuje volnou frakci           | Zvýšené riziko toxicity při normální celkové hladině   |
| Propranolol   | Betablokátor      | Vysoká vazba na plazmatické bílkoviny                                   | Potenciálně vyšší biologická dostupnost                |
| Morfin        | Opioid            | Vliv hypoalbuminemie a snížené perfuze                                  | Zvýšená účinnost a riziko sedace                       |
| Verapamil     | Kalciový blokátor | Metabolismus a distribuce závislé na játrech a plazmatických proteinech | Možná akumulace a hypotenze                            |
| Midazolam     | Benzodiazepin     | Vysoce lipofilní, rychlá distribuce, závislost na jaterním metabolismu  | Prodloužený účinek, potřeba úpravy dávky               |
| Haloperidol   | Antipsychotikum   | Vysoká vazba na bílkoviny, změněná distribuce v CNS                     | Možnost zvýšeného výskytu extrapyramidových účinků     |
| Metoklopramid | Antiemetikum      | Nízká vazba na bílkoviny, rychlá distribuce                             | Relativně stabilní účinek i při pokročilé nemoci       |
| Dexametazon   | Kortikosteroid    | Vysoká vazba na bílkoviny, ovlivněná hypoalbuminemií                    | Možnost vyšší volné frakce, zvýšený efekt              |

kdy klesá enzymatická aktivita cytochromu P450, což zpomaluje biotransformaci léčiv, jakými jsou opioidy, benzodiazepiny nebo některá antidepresiva. Důsledkem je prodloužený biologický poločas léčiv a zvýšené riziko akumulace léčiv. V praxi to znamená opatrné dávkování (start low, go slow), někdy i volbu

alternativní léčivé látky s odlišným metabolickým profilem (9).

Poslední fází je exkrece, která bývá ovlivněna renálním selháváním typickým pro pokročilá onemocnění. Při poklesu renálních funkcí dochází k akumulaci aktivních metabolitů, které mohou být toxické. Je proto

vhodné pravidelně vyhodnocovat renální funkce a upravovat dávky léčiv podle clearance kreatininu. V některých případech je vhodné přejít na léčiva, která nejsou primárně vylučována ledvinami (3).

## Léčba bolesti

Bolest je jedním z nečastějších symptomů v paliativní medicíně. Zásadně ovlivňuje kvalitu života pacientů i jejich blízkých, a to nejen fyzicky, ale i psychicky, sociálně a spirituálně. Bolestí trpí 60 % pacientů s pokročilým onemocněním (10). Efektivní management bolesti je proto základním pilířem nejen paliativní medicíny, kdy efektivní léčba bolesti je také doménou obecné paliativní péče, kterou by měl poskytnout každý lékař bez ohledu na specializaci. Obtížně zvladatelná či refrakterní bolest je pak doménou specializované paliativní péče. Farmakoterapie bolesti není pouze technickým úkonem, jedná se holistický pohled na trpícího člověka. Z toho plyne nezbytnost multidisciplinárního přístupu k managementu pacienta s nutností zapojení lékaře, sestry, psychologa, sociálního pracovníka, duchovního dle aktuální potřeby pacienta. Zcela nepostradatelnou součástí týmu je klinický farmaceut.

## Patofyziologie bolesti

Tradičně je bolest klasifikována jako nociceptivní, neuropatická a smíšená. Každá forma bolesti má odlišný mechanismus vzniku a vyžaduje specifický přístup k léčbě. Nociceptivní bolest vzniká stimulací periferních nociceptorů při zánětu, ischemii nebo mechanickém poškození tkání. Dělí se na somatickou (např. bolest z kostních metastáz) a viscerální (např. při nádorové obstrukci). Neuropatická bolest vzniká v důsledku poškození centrálního či periferního nervového systému, např. jako následek protinádorové léčby (radioterapie, chemoterapie) či invazivního růstu nádorů do nervových struktur (11).

V kontextu paliativní medicíny je nutné bolest vnímat nejen jako patofyziologický jev, ale jako součást širšího konceptu tzv. „totální bolesti“ („total pain“), který zavedla zakladatelka hospicového hnutí Cicely Saundersová. Bolest má dle tohoto konceptu složku (patu) fyziologickou, psychologickou, sociální a spirituální (12). Všechny tyto složky se vzájemně

**Tab. 4.** Léčiva ovlivněná selháváním jater (7)

| Léčivo       | Dopad jaterní dysfunkce                  | Doporučení k dávkování                              |
|--------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Midazolam    | Snížený metabolismus, prodloužený účinek | Snížit dávku, prodloužit interval                   |
| Morfin       | Zvýšený poměr aktivních metabolitů       | Zvážit alternativy (např. fentanyl), snížit dávku   |
| Haloperidol  | Může dojít k akumulaci                   | Snížit dávku a monitorovat nežádoucí účinky         |
| Fentanyl     | Metabolizován v játrech, méně ovlivněn   | Není vždy nutná úprava, vhodný při jaterním selhání |
| Dexamethason | Mírná změna metabolismu                  | Obvykle není nutná úprava, sledovat klinický efekt  |

**Tab. 5.** Léčiva ovlivněná selháváním ledvin (7)

| Léčivo      | Dopad renální dysfunkce                      | Doporučení k dávkování                             |
|-------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Morfin      | Akumulace aktivních metabolitů               | Vyhnout se, nahradit fentanylem nebo oxykodonem    |
| Buprenorfin | Bez dopadu na metabolismus                   | Vhodný při renální insuficienci bez omezení        |
| Metadon     | Snížená renální clearance                    | Vhodný, ale nutná opatrnost u nestabilní clearance |
| Haloperidol | Mírný vliv, minimální renální eliminace      | Obvykle není nutná úprava                          |
| Gabapentin  | Vylučován ledvinami, vysoké riziko akumulace | Snížit dávku, prodloužit interval                  |
| Midazolam   | Metabolity se mohou akumulovat               | Snížit dávku, prodloužit interval                  |

**Tab. 6.** Typy bolesti (upraveno dle 7, 8, 11, 12)

| Typ bolesti             | Mechanismus                                   | Příklady v paliativní péči                            | Preferovaná léčba                                     |
|-------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Nociceptivní somatická  | Aktivace nociceptorů ve svalch, kostech, kůži | Kostní metastázy, pooperační bolest                   | NSAID, opioidy, radioterapie                          |
| Nociceptivní viscerální | Podráždění nebo distenze vnitřních orgánů     | Bolest při hepatomegalii, střevní obstrukci           | Opioidy, anticholinergika, kortikosteroidy            |
| Neuropatická            | Poškození periferních nebo centrálních nervů  | Postadiační plexopatie, chemoterapie, invaze nádorů   | Antikonvulziva (gabapentin, pregabalin), TCA, opioidy |
| Smíšená bolest          | Kombinace nociceptivní a neuropatické bolesti | Pokročilý karcinom pankreatu, lumbosakrální metastázy | Multimodální léčba – opioidy + adjuvans               |

NSAID – nesteroidní antiflogistika, TCA – tricyklická antidepressiva

ovlivňují. Pacient například může vnímat somatickou bolest výrazněji v případě současné deprese či osamění, nebo naopak dlouhotrvající neléčená bolest může způsobit rozvoj úzkosti, či deprese.

## Farmakologická léčba bolesti

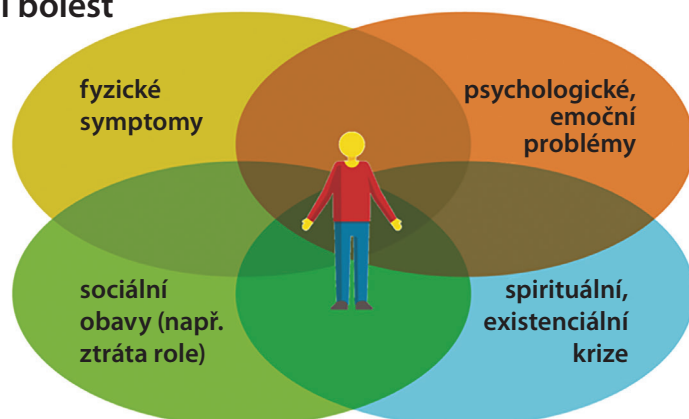
Základní rámec pro farmakoterapii bolesti nejen v paliativní medicíně představuje WHO analgetický žebříček (13). V současnosti je pro jeho neúplnost doplňován individuálním pří-

stupem k pacientovi a multimodálním přístupem (viz výše). V některých případech (např. v pediatrii, nebo u pacientů trpících silnou bolestí) může být druhý stupeň přeskočen. V klinické praxi lze aplikovat 3 přístupy (14):

1. By the clock – podávání léků v pravidelných intervalech, nikoliv podle potřeby.
2. By the ladder – eskalace analgetické léčby podle intenzity bolesti.
3. By the individual – přizpůsobení léčby pacientovi, typu bolesti a reakci na léčbu.

**Obr. 1.** Koncept totální bolesti

## Totální bolest



Vzhledem k omezenému rozsahu tohoto článku a zaměření na klíčové aspekty léčby bolesti v paliativní medicíně je obsah věnován především opioidním analgetikům. Možnosti léčby neopiodními analgetiky, byť široké a významné v širším kontextu, jsou uvedeny pouze v přehledné tabulce.

## Opioidní analgetika

Rozlišujeme slabé opioidy (druhý stupeň WHO žebříčku, dihydrokodein, tramadol) a silné opioidy (třetí stupeň WHO žebříčku, morfin, oxycodon, fentanyl, hydromorfon, buprenorfin, metadon, tapentadol).

Slabé opioidy jsou indikovány při středně silné a silné bolesti. Vhodné je podání v kombinaci s neopiodním analgetikem (např. dihydrokodein s paracetamolem, tramadol s paracetamolem) pro potenciaci analgetického účinku. Slabé opioidy mají stropovou dávku, která je pro tramadol 400 mg za den, pro dihydrokodein 240 mg za den. V případě nedostatečného účinku při maximální dávce je vhodné nasazení silného opioidu. U paliativně relevantních diagnóz (viz tabulka 8) v případě silné bolesti není důvod k zahájení léčby bolesti slabým opioidem, je možné druhý stupeň žebříčku zcela vynechat a zahájit titraci léčby bolesti silným opioidem.

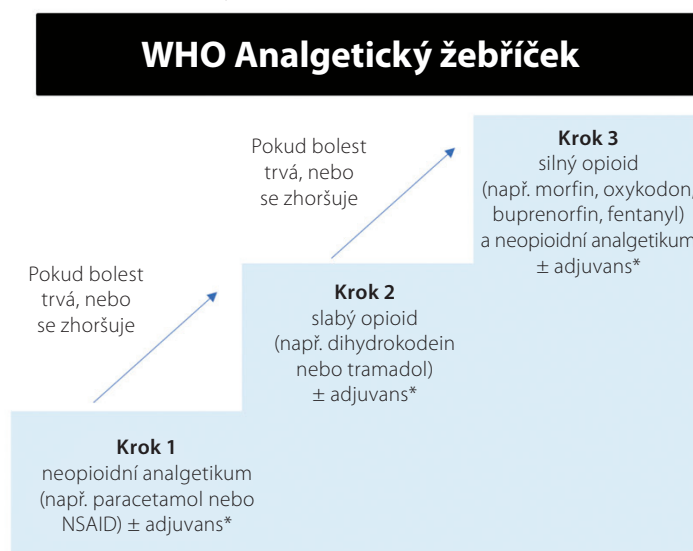
Silné opioidy jsou indikovány v kontextu paliativní medicíny při silné bolesti, nejen nádorové, ale i nenádorové, bez ohledu na prognózu pacientů (tedy nejenom v terminální fázi nevyléčitelného onemocnění). Bolest je zcela subjektivní, multidimenzionální prožitek, často s multimodální etiologií. Je tedy zcela zásadní pacientův subjektivní prožitek bolesti nijak nekomentovat (např. „Nevypadáte, že vás to až tak bolí.“). Znevažování subjektivního vnímání bolesti, která nemusí mít patofyziologický poklad *per se*, ale může být způsobena či potencionována psychogenně (úzkost, deprese), existenciálně (vědomí smrtelnosti, otázky smyslu života a naděje), sociálně (ztráta role živitele rodiny, role matky apod.), může narušit důvěru v lékaře s následnou suboptimální kontrolou bolesti a compliance. Naopak je vhodné v úvodu léčby na vizuální analogové škále (viz příloha Deník bolesti) pacientem udávanou intenzitu bolesti zapisat do dokumentace pro účely hodnocení

**Tab. 7.** Přehled neopiodních analgetik

| Léčivý přípravek      | Skupina                                                              | Indikace                                  | Příklady                                                                             |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Paracetamol           | Analgetikum – antipyretikum                                          | Bolest, horečka, nepůsobí antiflogisticky | Paralen, Panadol                                                                     |
| Metamizol             | Bazický pyrazolon, analgetický, antipyretický a spasmolytický účinek | Bolest, horečka                           | Metamizol, Novalgin, Algifen Neo (kombinace metamizolu se spasmolytikem pitofenonem) |
| Diklofenak            | Nesteroidní antiflogistikum – COX2 neselektivní, NSAID               | Artritida, artróza, bolesti zad           | Voltaren, Diclofenac, Veral, Flector, Dolmina, Almíral                               |
| Ibuprofen, ketoprofen | Nesteroidní antiflogistikum – COX2 neselektivní, NSAID               | Artritida, artróza, bolesti zad, horečka  | Ibalgín, Ibuprofen, Nurofen; Ketonal, Fastum                                         |
| Indometacin           | Nesteroidní antiflogistikum – COX2 neselektivní, NSAID               | Artritida, artróza, bolesti zad, zánět    | Indometacin                                                                          |
| Nimesulid             | Nesteroidní antiflogistikum – COX2 preferenční, NSAID                | Akutní bolest, zánět                      | Aulin, Nimesil, Coxtral                                                              |
| Celecoxib             | Nesteroidní antiflogistikum – COX2 selektivní, NSAID                 | Artróza, revmatoidní artritida            | Celebrex                                                                             |

COX2 – cyklooxygenáza 2, NSAID – nesteroidní protizánětlivé léky, non-steroidal anti-inflammatory drugs

**Obr. 2.** WHO analgetický žebříček



\*Adjuvans mohou být použity v každém stupni analgetického žebříčku, např. antidepresiva, antikonvulziva, kortikosteroidy, anxiolytika, léčebné konopí, anestetika (např. lidokain v náplasti, trimekain při obstrukci, ketamin v infuzi); třetí stupeň žebříčku nemusí být vždy prováděn kombinací s adjuvans nebo neopiodními analgetiky.

GEEKY MEDICS

**Tab. 8.** Paliativně relevantní diagnózy

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Nevyléčitelná nádorová onemocnění                                                      |
| Neurodegenerativní onemocnění (roztroušená skleróza, Parkinsonova nemoc, demence, ALS) |
| Konečná stádia orgánových selhávání srdečních, plicních, jaterních, ledvinových        |
| Polymorbidní geriatričtí pacienti se syndromem frailty                                 |
| Dětiští pacienti s vrozenými nebo život limitujícími onemocněními                      |

efektivity titrace léčby bolesti v čase a léčit bolest dle obecných doporučení s využitím všech dostupných modalit léčby (viz Principy farmakoterapie v paliativní medicíně). V případě, že pacient není schopen vyjádřit bolest na vizuální analogové škále, ani na numerické škále, lze využít škálu PAINAD (Pain Assessment in Advanced Dementia Scale, Stupnice měření bolesti u pokročilé demence).

Nezbytnou součástí zahájení léčby silnými opioidy je poučení pacienta stran žádoucích i nežádoucích účinků, rychlosti nástupu účinku zvoleného léku a managementu nežádoucích účinků v zájmu zvýšení adherence k léčbě a compliance (viz příloha Poučení pacienta v úvodu léčby perorálními a transdermálními opioidy). Také je nutné nepovažovat pacienta léčeného slabým opioidem (tramadol, dihydrokodein) za opioid-

-naivního a počáteční dávku silného opioidu upravit dle ekvianalgetické tabulky a efektu dosavadní léčby.

Preskripce silných opioidů není vázána na specializaci lékaře, tj. všechny běžně užívané silné opioidy mohou být preskribovány všemi lékaři s ukončeným magisterským studiem v oboru všeobecného lékařství. Léčba bolesti i mimo kontext paliativní medicíny patří do nepodkročitelného minima každého lékaře.

## Obecné principy léčby silnými opioidy

- U opioid-naivních pacientů zahajujeme léčbu rychle působícími formami (immediate release, IR), např. morfin 10 mg p.o. či s.c. (např. Sevredol p.o., Morphin Biotika, s.c. Morfin sulfát Ardez 8 kapek p.o.), oxykodon 5 mg p.o. (Oxykodon Stada) a léčbu titrujeme do nástupu účinku.
- U opioid-naivních pacientů volíme nejnižší možnou dávku ER formy, např. fentanyl (Fentanyl, Adolor, Durogesic), transdermální náplast 12 mcg/hod à 72 hod, buprenorfin transdermální náplast 5 mcg/hod à 7 dní (Buprenorfin Stada).
- IR formy je dle SPC možné podávat à 4 hodiny, dle SPC je současně maximální plazmatická koncentrace (Cmax) běžně preskribovaných IR forem dosažena (pro jednoduché zapamatování) za cca 15 minut po i.v. podání, 30 minut po s.c. podání a za 1 hodinu po p.o. podání; je tedy otázkou, zda je nutné při nedostatečné kontrole bolesti a současně absenci nežádoucích účinků v kontextu paliativní medicíny u paliativně relevantních diagnóz čekat s další dávkou léku dle doporučení SPC (tzv. patient-controlled analgesia) (17).
- Sublingvální či transnazální formy opioidů (např. Lunaldin, Fenroo, Effentora, Instanyl) nelze vzhledem k odlišné technologii převést na ekvianalgetické dávky, nejsou tedy vhodné pro úvodní titraci léčby bolesti.
- U pacientů již dříve léčených slabým či silným opioidem vychází počáteční dávka z ekvianalgetické tabulky opioidů, přičemž rotaci opioidů zvažujeme při nedostatečné účinnosti, dosažení maxi-

mální dávky (buprenorfin), nepříjemných nežádoucích účincích či změně klinického stavu (jaterní či renální selhávání) (18).

- Při rotaci opiátů je nutné přepočtenou ekvianalgetickou dávku snížit o 25–50% pro kompenzaci neúplné zkřížené tolerance mezi opioidy a tedy snížení rizika předávkování (rotace na metadon, i když se jedná o téma zajímavé a potřebné, přesahuje rozsah tohoto textu) (18).
- V léčbě silnými opioidy je vhodná koanalgezie v kombinaci se neopioidním analgetikem, méně vhodná je kombinace se slabým opioidem (19).
- Je nutné pravidelné hodnocení a dokumentace efektu léčby a současně nežádoucích účinků zdravotníkem či pacientem nebo rodinou.
- Je nezbytné zdůraznit racionální a opatrné zacházení s opioidy, které jsou určeny pro léčbu silné bolesti, přičemž zvláštní opatrnost je potřeba věnovat stále větší skupině křehkých geriatrických pacientů.

## Mýty a fakta o opiátech

### „Nasazení opiátů znamená konec života“

Ve skutečnosti může být včasná a přiměřená léčba opioidními analgetiky klíčem k obnovení kvality života, umožnění pohybu, komunikace, a dokonce zlepšení spánku a duševní pohody. Opioidy nejsou rezervovány výhradně pro terminální stavy, ale patří do širšího spektra léčby bolesti pokročilých a nevyléčitelných onemocnění.

### „Opiáty se nemohou podávat pacientům s onemocněním plic“

Další obava se týká použití opioidů u pacientů s chronickým plicním onemocněním, například CHOPN či plicní fibrózou, kdy panuje mylný názor, že podání opioidů vede nevyhnutelně k respiračnímu útlumu. Při správné indikaci a titraci však opioidy, zejména nízké dávky morfinu, velmi účinně tlumí pocit dušnosti a zlepšují komfort pacienta bez signifikantního negativního ovlivnění dechového centra. Tento efekt byl potvrzen v několika studiích i systematických přehledech (22–25).

### „Opiáty způsobují závislost“

Tento rozšířený mýtus často vede k iracionálním obavám ze zahájení léčby opioidy, a to i u pacientů se silnou bolestí. Je nezbytné rozlišovat mezi fyziologickou závislostí, která je očekávaným důsledkem dlouhodobého užívání opioidů (projevující se například abstinenčním syndromem při náhlém vysazení), a psychickou závislostí ve smyslu narušení sebekontroly a kompulzivního vyhledávání látky. U pacientů v paliativní péči, kteří užívají opioidy z indikace silné bolesti a jsou adekvátně monitorováni, je riziko vzniku závažné psychické závislosti extrémně nízké. V této souvislosti nelze zaměňovat nutnost pravidelného dávkování za závislost. Obavy z návykového potenciálu by neměly být překážkou racionálního použití opioidů, zejména pokud je cílem úleva od utrpení a zachování důstojnosti. Naopak poddávkování nebo zbytečné odkládání léčby silné bolesti z obavy ze závislosti může vést k fyzickému i psychickému strádání pacienta (26, 27).

## Nežádoucí účinky opioidů a jejich management

Přestože jsou opioidy v léčbě bolesti účinné, jejich užívání je spojeno s řadou nežádoucích účinků, které mohou negativně ovlivnit kvalitu života pacientů, adherenci k léčbě a compliance. Nežádoucí účinky se liší dle konkrétního typu opioidu, dávky, způsobu podání a individuálních charakteristik pacienta.

Zácpa je nejčastější nežádoucí účinek postihující většinu pacientů léčených opioidy. Na rozdíl od jiných vedlejších účinků se na ni tolerance nevyvíjí, proto je doporučeno preventivní nasazení laxativ současně se zahájením terapie opioidy, kdy možnosti léčby významně přesahují široce užívanou laktulózu (viz Tab. 9).

Nauzea a zvracení se můžou objevit v úvodních 7 dnech léčby opioidy se spon-tánním ústupem, resp. rozvojem tolerance u většiny pacientů. Opioidy stimulují area postrema v prodloužené míše (chemoreceptor trigger zone, CTZ, dopaminergní receptory, D2) a zpomalují gastrointestinální motilitu. Lékem první volby je proto metoklopramid (Degan, Cerucal), itoprid (Itoprid) či haloperidol (Haloperidol). Naopak vzhledem k mechanismu vzniku nevolnosti a zvracení nelze očekávat účinek setronů (20).

Sedace a kognitivní poruchy jsou dalšími významnými nežádoucími účinky, zejména u starších a polymorbidních pacientů. Tyto projevy se mohou časem zmírnit, ale v některých případech je nutné redukovat dávku, nebo přistoupit k rotaci opioidů (21).

Navzdory obecné a všudypřítomné obavě z útlumu dechového centra je tento nežádoucí účinek u všech pacientů, tedy i mimo paliativní medicínu, udáván s frekvencí 0,5–1 % (15), přičemž riziko je možno snížit postupnou titrací léčby, sledováním a dokumentací nežádoucích účinků. Riziko je vyšší při současně užívaných benzodiazepinech (16). Léčbou je poté kromě vysazení opiátu naloxon, jakožto antagonistu opioidních receptorů.

Dlouhodobé užívání opioidů může vést k rozvoji hyperalgie indukované opioidy, kdy dochází k paradoxnímu zhoršení bolesti. Tento fenomén je častější při vysokých dávkách opioidů, nebo u pacientů s neuropatickou bolestí. Mezi další možné komplikace léčby opioidy patří xerostomie, retence moči, snížené libido, mióza, delirium (zejm. u starších pacientů), pruritus, závislost (v paliativní medicíně nejde o limitující nežádoucí účinek), syndrom z vysazení (7, 8). Management výše uvedených komplikací spočívá na prvním místě v prevenci postupnou titrací, nebo v úpravě dávky, rotaci opiátu, či symptomové léčbě.

## Závěr

Farmakoterapie v paliativní medicíně je základním nástrojem k symptomové kontrole, bez ambice prodloužení celkového přežití, ale s cílem zachování kvality života při co možná nejmenší zátěži nežádoucími účinky u specifické skupiny pacientů zatížené jak medicínskými, tak paramedicínskými obtížemi. To od lékaře a dalších členů multidisciplinárního týmu vyžaduje individualizovaný přístup, znalost farmakokinetiky podávaných léčivých přípravků, specifík u pacientů se selhávajícími orgány, správnou volbu lékové formy a v neposlední radě komunikační dovednosti. Paliativní farmakoterapie není jen souborem technických rozhodnutí, ale především prostředkem, jak nevyléčitelně nemocnému pacientovi zmírnit utrpení, zachovat důstojnost, pocit bezpečí s respektem k přáním, hodnotám a preferencím pacienta v koneční fázi života.

**Tab. 9.** Přehled slabých a silných opioidů (upraveno podle 7, 8)

| Léčivo                                     | Podání                       | Typická počáteční dávka*                  | Příklady                                                                                |
|--------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Tramadol – slabý opioid                    | p.o., p.r., i.v., i.m., s.c. | 50–100 mg každých 6–8 h, maximálně 400 mg | Tramal, Tralgit; kombinace s paracetamolem Zaldiar; kombinace s dexketoprofenem Skudexa |
| Dihydrokodein – slabý opioid               | p.o.                         | 30–60 mg každých 4–6 h, maximálně 240 mg  | DHC Continus                                                                            |
| Morfin IR – silný opioid                   | p.o., p.r., i.v., i.m., s.c. | 10 mg každé 4 h                           | Sevredol, Morphin Biotika, Morfin sulfát Ardez                                          |
| Morfin ER – silný opioid                   | p.o.                         | 30 mg každých 12 h                        | Vendal Retard                                                                           |
| Oxykodon IR – silný opioid                 | p.o.                         | 5 mg každých 6 h                          | Oxykodon Stada                                                                          |
| Oxykodon ER – silný opioid                 | p.o.                         | 10 mg à 12 h                              | Oxycontin, Oxycodone; kombinace s naloxonem Targin a Oxycomp                            |
| Hydromorfon ER – silný opioid              | p.o.                         | 4–6 mg každých 12 h                       | Palladone SR                                                                            |
| Fentanyl (transdermální) – silný opioid    | náplast                      | 12 µg/h každých 72 h                      | Fentanyl, Adolor, Durogesic, Dolforin                                                   |
| Buprenorfin (transdermální) – silný opioid | náplast                      | 20 µg/h každých 7 dní, maximálně 140 µg/h | Transtec, Buprenorfin Stada                                                             |
| Tapentadol – silný opioid                  | p.o.                         | 50 mg každých 12 h, maximálně 400 mg/d    | Palexia Retard                                                                          |

\*pokud není uvedeno jinak, maximální dávka není stanovena, IR – immediate release, s rychlým uvolňováním, ER – extended release – s postupným uvolňováním, někdy také SR – slow release

**Tab. 10.** Cesty podání opioidů a jejich převodní poměry

|             |                    |            |              |
|-------------|--------------------|------------|--------------|
| p.o. / p.r. | i.v. / s.c. / i.m. | epidurální | intratékální |
| 3           | 1                  | 0,1        | 0,01         |

**Tab. 11.** Ekvianalgetické dávky nejčastěji používaných opioidů

| Morfin s.c. (mg) | Morfin p.o. (mg) | Fentanyl TTS (µg/h) | Oxykodon p.o. (mg) | Buprenorfin TTS (µg/h) | Hydromorfon p.o. (mg) | Tramadol p.o. / i.v. (mg) | DHC p.o. (mg) |
|------------------|------------------|---------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------|
| 10               | 30               | ≈ 12,5              | 20                 | ≈ 17,5                 | 4                     | 150/100                   | 120           |
| 20               | 60               | ≈ 25                | 40                 | ≈ 35                   | 8                     | 300/200                   | 240           |
| 30               | 90               |                     | 60                 | ≈ 52,5                 | 12                    | 450/300                   | 320           |
| 40               | 120              | ≈ 50                | 80                 | ≈ 70                   | 16                    | 600/400                   |               |
| 50               | 150              |                     | 100                | ≈ 87,5                 | 20                    |                           |               |
| 60               | 180              | ≈ 75                | 120                | ≈ 105                  | 24                    |                           |               |
| 70               | 210              |                     | 140                | ≈ 140                  | 28                    |                           |               |
| 80               | 240              | ≈ 100               | 160                |                        | 32                    |                           |               |
| 90               | 270              |                     | 180                |                        | 36                    |                           |               |
| 100              | 300              | ≈ 125               | 200                |                        | 40                    |                           |               |

**Tab. 12.** Přehled laxativ v léčbě opiáty-indukované zácpy (upraveno podle 7, 8)

| Skupina                           | Příklady                              | Mechanismus účinku                                                                    | Poznámky / použití                                   |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1. Osmotická laxativa (1. volba)  | Makrogol (Forlax)                     | Zvyšuje obsah vody ve stolici, nefermentuje                                           | Dobrá tolerance                                      |
|                                   | Laktulóza (Lactulosa, Duphalac)       | Rozkládána v tlustém střevě na nízkomolekulární organické kyseliny → osmotický účinek | Možné nadýmání a plynatost                           |
| 2. Stimulační laxativa (2. volba) | Senna, pikosulfát (Guttalax, Laxýgal) | Stimuluje motilitu střev                                                              | Senna dostupná ve formě čaje                         |
|                                   | Bisakodyl (Bisacodyl, Dulcolax)       | Stimuluje motilitu střev                                                              | Možno použít i rektálně (čípek)                      |
| 3. PAMORA                         | Methylnaltrexon (Relistor)            | Blokuje opioidní receptory ve střevě, bez vlivu na analgezii                          | S.c. aplikace, vhodné v paliativní péči              |
|                                   | Naloxegol (Moxentig)                  | Pegovaný derivát naloxonu                                                             | Pro ambulantní pacienty, při selhání běžných laxativ |
| 4. Rektální přípravky             | Glycerinové čípky                     | Lokální změkčení stolice, podráždění rektální sliznice                                | Krátkodobý efekt                                     |

PAMORA – periferně působící antagonisté  $\mu$ -opioidových receptorů

## LITERATURA

1. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, et al. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manag.* 2002;24(2):91-96.
2. Stone MJ. Goals of care at the end of life. In: *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2001;14(2):134-137.
3. Wilcock A, Twycross R. *Palliative Care Formulary.* 8<sup>th</sup> ed. London: Pharm Press. 2024.
4. Franken LG, de Winter BC, van Gelder T, et al. Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(6):669-680.
5. Jansen K, Haugen DF, Pontoppidan C, et al. Safety and effectiveness of palliative drug treatment in the last days of life – a systematic literature review. *J Pain Symptom Manag.* 2018;55(2):508-521.e3.
6. Chillistone S, Hardman JG. Factors affecting drug absorption and distribution. *Anaesth Intensive Care Med.* 2017;18(7):335-339.
7. Twycross R, Wilcock A, eds. *Introducing Palliative Care.* 5<sup>th</sup> ed. London: Pharm Press. 2016.
8. Cherny NI, Fallon M, Kaasa S, et al. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* 6<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford Univ Press. 2021.
9. Bruera E, Higginson IJ, von Gunten CF, et al. *Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care.* 3<sup>rd</sup> ed. Boca Raton: CRC Press. 2021.
10. Van den Beuken-van MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manag.* 2016;51(6):1070-1090.e9.
11. Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, et al. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain.* 2010;149(2):338-344.
12. Saunders CM. The management of terminal illness. 1967.
13. World Health Organization. *Cancer Pain Relief.* Geneva: WHO. 1986.
14. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO analgesic ladder. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024-5-29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>.*
15. Baldo BA. Opioid-induced respiratory depression: clinical aspects and pathophysiology of the respiratory network effects. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2025;328(2):L267-L289.
16. Karlic KJ, Frohlich T, Haas J, et al. Use of opioids for refractory dyspnoea in hospitalised patients with serious illness: a narrative review. *Postgrad Med J.* 2023;99(1169):139-144.
17. Hicks CM, Dyck MA, Martin L, et al. Patient-Controlled Analgesia for Managing Pain in Adults Receiving Palliative Care: A Scoping Review. *Pain Manag Nurs.* 2025;25(2):101-204.
18. Fine PG, Portenoy RK, Adair D, et al. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manag.* 2009;38(3):418-425.
19. Mercadante S. Opioid combination: rationale and possible clinical applications. *Ann Palliat Med.* 2013;2(4):189-196.
20. Zhong W, He Y, Wang X, et al. Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5797.
21. Wojtasik-Bakalarz K, Woron J, Siwek M. Adverse effects of opioid analgesics from the central nervous system. *Palliat Med Pract.* 2021;15(3):241-247.
22. Ben-Aharon I, Gaftor-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2396-2404.
23. Yamaguchi T, Kizawa Y, Maeda I, et al. Treatment Recommendation for Dyspnea in Patients with Advanced Disease: Revised Clinical Guidelines from the Japanese Society for Palliative Medicine. *J Palliat Med.* 2024;27(10):1404-1414.
24. Luo N, Liu J, Huang L, et al. Efficacy and safety of opioids in treating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Pain Symptom Manag.* 2021;61(1):198-210.e1.
25. Ekström M, Bajwah S, Bland JM, et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(7):1079-1092.
26. Cragg A, Hau JP, Woo SA, et al. Risk factors for misuse of prescribed opioids: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2019;74(5):634-646.
27. Dalal S, Bruera E. Pain management for patients with advanced cancer in the opioid epidemic era. In: *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:24-35.

## PŘÍLOHY K ČLÁNKU

- 1 Deník bolesti
- 2 Poučení pro pacienty užívající transdermální opioidy
- 3 Poučení pro pacienty užívající perorální opioidy

ke stažení **ZDE:**

