

Použitie morfinu v liečbe bolesti u detí v domácom prostredí

MUDr. Mária Jasenková

Plamienok, n. o., Bratislava

Morfín patrí v detskej paliatívnej starostlivosti k nenahraditeľným liekom na liečbu silnej bolesti. Jeho použitie v domácom prostredí v rámci komplexného symptómového manažmentu je účinné a bezpečné. Domáca liečba vyžaduje okamžitú dostupnosť viacerých liekových foriem a dobré organizačné zabezpečenie skúseným hospicovým personálom. Rodičia pod vedením lekára (telefonicky a počas plánovaných a akútnych domácich návštev) dokážu včas a pravidelne podávať adekvátne analgetické dávky, upraviť ich podľa aktuálnej potreby dieťaťa, ako aj včas rozpoznať a upozorniť lekára na rozvoj možných nežiaducich účinkov.

Kľúčové slová: morfín, deti, paliatívna liečba, domáca starostlivosť.

Use of morphine in home setting in children

Morphine is one of the irreplaceable drugs for the treatment of severe pain in paediatric palliative care. Opioid treatment in a home care setting is save and efficient. The treatment requires immediate availability of morphine in all forms (liquid, tablets, suppositories, etc.) and efficient management by skilled hospice professionals. Parents, under the doctors supervision, that can be done by phone, together with regular or acute home care visits, will be able to give adequate analgesic doses; adjusting them to actual the child's needs and also recognizing possible side effects.

Key words: morphine, children, palliative treatment, home care.

Paliat. med. liec. boles., 2012, 5(2): 47–50

Úvod

Morfín je v detskej paliatívnej starostlivosti nenahraditeľný liek v liečbe bolesti. Podľa dostupných literárnych dát približne 60 – 90 % detí je v koncovej fáze život limitujúcej choroby liečených morfinom (1), ale až 60 – 70 % rodičov, ktorí stratili dieťa, si myslí, že bolesť ich dieťaťa nebola dostatočne liečená. (2) Najčastejšia indikácia liečby bolesti opiatmi u detí v domácej paliatívnej starostlivosti je bolesť spôsobená nádorovou chorobou.

Biologická dostupnosť, metabolizmus, farmakodynamika a farmakokinetika morfinu u detí

Po perorálnom podaní sa u detí asi 65 % lieku zmetabolizuje v pečeni (first past effect), biologická dostupnosť je približne 35 %. (2) Glukuronidizáciou vznikajú morfin 3 glukuronid (M3G) a morfin 6 glukuronid (M6G). Vylučujú sa prevažne obličkami, čiastočne aj biliárnou cestou. Fetálna pečeň je schopná metabolizovať morfin od 15. týždňa gestačného veku. (2) M3G sa neviaže na opiátové receptory, ale je zodpovedný za excitačné účinky morfinu (myoclonus, krčková pohotovosť). M6G po väzbe na mí receptory je zodpovedný za analgetický a sedatívny efekt. V súvislosti so zrením metabolizmu malé deti tvoria prevažne M3G, vekom sa pomer M3G : M6G mení v prospech M6G. Klinický vplyv tejto zmeny zatiaľ nie je preskúmaný. Rovnako

neexistujú dáta o efektívnych analgetických koncentráciách M6G v plazme. Deti sú schopné vylúčiť morfin rovnako dobre ako dospelí približne vo veku 6 – 12 mesiacov. (3) Vo veku 6 mesiacov je dominantný metabolit M3G a celkový klírens dosahuje približne 80 % hodnôt dospelých (70l/hod/70kg) (2). Farmakokinetické parametre vykazujú veľkú interindividuálnu variabilitu. V praxi sa v našom hospici v niektorých prípadoch stretávame aj u väčších detí s rýchlejším vylučovaním morfinu, preto intervaly podávania morfinových preparátov s pomalým uvoľňovaním skracujeme. (napr. podanie MST CONT tbl. à 8 hod.)

Dávkovanie a aplikácia morfinu u detí v domácom prostredí

Podľa najnovších odporúčaní WHO z roku 2012 (4), najmä pri liečbe nádorovej bolesti, pri nedostatočnom účinku nesteroidných anti-reumatík prechádzame priamo na silné opiáty (morfin) v rámci tzv. dvojstupňovej stratégie a vynechávame podanie slabých opiátov (tramadol). V domácom prostredí vždy preferujeme iniciálne perorálne podanie morfinu s rýchlym uvoľňovaním (IR morfin) v dávke 0,3 mg/kg/na dávku. Ak neprinesie dostatočnú úľavu do 10 – 15 minút, dávku opakujeme. V detskom domácom hospici Plamienok, ak prvá úvodná dávka prinesie dostatočnú úľavu a bolesť je relatívne mierna, ďalšiu dávku počas prvého dňa liečby podávame až po objavení bolesti znovu. Dieťa

aj rodiča poučíme, že ďalšiu dávku je potrebné podať ihneď pri prvých príznakoch nástupu ďalšieho ataku bolesti. Týmto spôsobom titrujeme a minimalizujeme celkovú dennú dávku (TDD). Často sa stáva, že najmä na začiatku liečby interval účinnosti býva 6 – 8 – 12 hodín. Morfin je tak možné podávať pravidelne, ale v dlhších intervaloch a TDD zbytočne nenavysujeme. U detí do 1 roka a u detí s CNS poškodením (CNS nádory, epilepsia) podávame asi tretinu až polovicu vypočítanej úvodnej dávky. Pri TDD nad 20 mg denne aspoň 2 nasledujúce dni a očakávanej progresii bolesti prechádzame na morfinový preparát s predĺženým uvoľňovaním (SR morfin, MST Continus tbl.). Fentanylové náplasti u detí nie sú indikované ako liek prvej voľby, neumožňujú titráciu dávky a nie sú vhodné pri nestabilnej bolesti. Na preklenutie prelomovej bolesti podávame perorálny morfin vo forme tabliet s rýchlym uvoľňovaním alebo u menších detí vo forme doma zarábaného glukózového roztoku v dávke 10 % – 15 % TDD na jednotlivé podanie. Ak nedôjde k úľave po podaní jednej prelomovej dávky do 10 – 15 minút, dávku opakujeme, a to aj niekoľkokrát do úľavy. Po titracii dávok vždy morfin podávame pravidelne a TDD prehodnocujeme každých 24 hodín. V prípade, že celková denná dávka morfinu s rýchlym uvoľňovaním použitá opakovane na preklenutie prelomovej bolesti je viac ako 50 % TDD morfinu s dlhodobým uvoľňovaním (ak je možné aspoň 2 dni po

sebe), zvyšujeme dávku morfinu s pomalým uvoľňovaním o celkovú dennú dávku krátkodobého morfinu použitú v predchádzajúcom dni (resp. priemer za posledné 2 dni). Ak dávky morfinu kolíšu zo dňa na deň, najčastejšie ide o prvý príznak neuropatickej bolesti.

Nežiaduce účinky morfinu

Podľa štúdie nemeckých autorov (2) najčastejším nežiaducim účinkom pri podávaní morfinu detí je zápcha (20 %), pruritus (13 %), sedácia (10 %), nauzea (10 %) a vracanie (8 %). Sťažené močenie či retencia moču (7 %) sa vyskytujú menej často. (2) K vzácnym nežiaducim účinkom u detí patria suché ústa, potenie, myoklonus, zmätenosť a halucinácie. Okrem sedácie, najmä vracanie a pruritus, sa častejšie vyskytujú u starších detí nad 12 rokov. (2) Pri liečbe nežiaducich účinkov môžeme použiť rôzny prístup: redukcii dávok v prípade stabilnej bolesti, symptomatickú liečbu, rotáciu opioidu a zmenu aplikačnej formy. Približne 90 % nežiaducich účinkov (najmä pruritus) môžeme úspešne zvládnuť rotáciou opioidov. (5) Preventívne sa u detí odporúča pravidelné podávanie laxatív a u detí nad 12 rokov počas prvého týždňa liečby morfinom antiemetiká. (2) Podľa našich skúseností podávanie laktulózy nie je optimálne riešenie, pretože u niektorých detí vyvoláva veľký meteorizmus a zhoršuje brušný diskomfort. Lepšie skúsenosti pri miernej zápche máme s lokálnym podávaním easylaxu na rastlinnej báze. U detí nad 12 rokov ako antiemetikum je možné použiť domperidon. (Costi tbl.) Pruritus, najmä u detí s nádorovou chorobou, väčšinou dobre reaguje na krátkodobé podávanie setrónov (napr. Ondansetron tbl.). Pri sťažení mikcie k zlepšeniu stavu môže dôjsť po podaní parasimpatomimetík, napr. distigminu (Ubretid tbl.). Útlm dychového centra pri adekvátnej titracii dávky sa vyskytuje veľmi vzácnne, najčastejšie pri rýchlom intravenóznom podaní, prudkom zvyšovaní dávok a súčasnom podávaní iných sedatív s tlmiacim účinkom, napr. benzodiazepínov. Liekom voľby pri útlme dychového centra je intravenózne podanie naloxonu. Neexistuje štúdia, ktorá by stanovovala optimálnu dávku u detí. Nemecké pracoviská odporúčajú pomalé podanie 0,15 mg naloxonu i.v. počas 2 – 5 minút a následné opakované podanie pri nedostatočnom efekte.

Rotácia opioidov u detí

Najčastejšia indikácia na zmenu morfinu na iný silný opiát u detí v domácej starostlivosti sú výrazné nežiaduce účinky, ktoré nereagujú na symptomatickú liečbu alebo nemožnosť dostatočne

Tabuľka 1. Aplikačné cesty podávania morfinu u detí

Spôsob podania	Indikácia/Komentár	Výhody	Nevýhody
perorálny	cesta prvej voľby, ak dieťa prehltá a nevracia	■ technicky jednoduché podanie ■ jednoduchá titrácia dávky pri IR preparátoch ■ možná kombinácia IR+SR preparátov ■ ľahká titrácia p.o. roztoku aj pre malé deti ■ bezpečné podanie ■ finančne nenáročný spôsob	■ problém pri nauzei a vracaní, bezvedomie ■ SR tablety nevhodné pre malé deti s nízkymi TDD ■ rýchlosť nástupu účinku je nedostatočná v čase bolestnej krízy
intravenózne /subkutánny	■ menej vhodná cesta v domácom prostredí ■ cesta prvej voľby pri mukozitíde po chemoterapii	■ ľahká titrácia dávky ■ najrýchlejší nástup účinku ■ nezávislosť od stavu GIT ■ viac ako jeden liek je možné aplikovať súčasne v jednom i.v. roztoku	■ technické vybavenie môže zlyhať a je finančne náročnejšie ■ invazívny spôsob s vyšším rizikom rozvoja infekcie ■ s.c. podanie môže byť bolestné a nie je deťmi dobre tolerované
rektálny	■ len pre deti, ktoré prijímú tento spôsob podania ■ vhodné na liečbu prelomovej bolesti v domácom prostredí, ak nie je možné p.o. podanie (napr. pri vracaní)	■ nezávislosť od stavu GIT (vracanie, bezvedomie) ■ nevhodné na dlhodobé podávanie	■ absorpcia a biologická dostupnosť je u detí nepredvídateľná ■ riziko sepsy u neutropenických detí
bukálny	■ pri bezvedomí možné nakvapkanie menších dávok i.v. roztoku na bukálnu sliznicu	■ veľmi rýchly nástup účinku ■ nezávislosť podania od stavu vedomia (aj v kóme)	■ horká, nepríjemná chuť ■ v bezvedomí nemožnosť podania vyšších dávok
inhalačný	■ liečba dýchavičnosti v minulosti, dnes sa neodporúča	■ malá dávka bez systémového podania	■ bronchospazmus ■ veľká časť dávky často uniká do okolia

kontrolovať bolesť morfinom spolu s použitím adjuvantných liekov. Najčastejší dôvod býva pruritus (najmä u onkologických pacientov), zápcha, vracanie a v domácej starostlivosti aj výrazné zhoršenie schopnosti prehltania. Pri nestabilnej bolesti je vo svete liekom prvej voľby v prípade pruritu, vracania a psychických zmien (dlhodobá sedácia, veľmi vzácné halucinácie) hydromorfon, ktorý je dostupný v rôznych aplikačných formách (i.v., p.o.). Dostupné sú aj tablety s rýchlym aj pomalým uvoľňovaním. Na Slovensku je k dispozícii len perorálna tabletová forma s pomalým uvoľňovaním pre deti nad 12 rokov (Palladone cps.). Pri zápche a retencii moča sa odporúča rotácia na fentanyl. V našom hospici najčastejšie deti prevádzame na fentanylové náplasti, podávame 50 – 70 % TDD ekvianalgetickú dávku morfinu. Na liečbu prelomovej bolesti používame perorálny morfin s rýchlym uvoľňovaním. Intranazálny fentanyl (Instanyl spray) ako liek na prelomovú bolesť nie je u detí vhodný na dlhodobú aplikáciu. Aby dávka bola účinná, je potrebné dobre zvládnuť techniku podania a v literatúre zatiaľ neexistujú údaje o dlhodobom podávaní u chronických detských pacientov. Cena spreja v našej spoločnosti takisto nie je zanedbateľná.

Praktické aspekty použitia morfinu v domácom prostredí: naše skúsenosti

Použitie morfinu (opiátov) u detí v domácom prostredí je bezpečné a účinné. Na rozdiel od nemocničného prostredia vyžaduje domáce zabezpečenie dieťaťa rôznymi aplikačnými formami morfinu a špeciálnym zdravotným materiálom na riešenie močovej retencie, dôveru rodičov k hospicovému tímu, skorú edukáciu rodičov ešte pred nasadením morfinu, okamžitú dostupnosť odborníka na telefóne, plánované pravidelné domáce kontroly, v prípade potreby 24 hodín denne dostupnú domácu návštevu skúseného odborníka a prehľadnú dokumentáciu liečby.

Nevyhnutosť podávania morfinu v domácom prostredí vo väčšine prípadov vieme na základe základnej diagnózy a skúseností predvídať. Ťažko je však presne odhadnúť dátum začatia podávania. Aby lekár, ktorý nie je 24 hodín v tesnej blízkosti pacienta a je zodpovedný za liečbu, spolu s rodičom mohol poskytnúť okamžitú a účinnú pomoc vtedy, keď to dieťa potrebuje, rodiny sú v našom hospici od prvého dňa domácej starostlivosti vybavené liekovým súborom, komplexom prístrojov (kyslíkový koncentrátor, odsávačka, in-

Tabuľka 2. Opiáty a lieky na liečbu nežiaducich účinkov

Preparát	Použitie	Poznámka
Sevredol tbl. 10 mg	začatie titrácie dávky u detí nad 15 kg	tbl. u menších delíme na polovicu
MST cont. 10 mg	prechod pri TDD morfinu nad 20 mg	dostupnosť v SR len na mimoriadny dovoz pri tbl. à 10 mg
Palladone SR cps. 2 mg	prechod pri TDD morfinu nad 20 mg	u detí nad 12 rokov
Morphin Biotika 1 % sol.inj.	- p.o. podanie v roztoku glukózy u malých detí pri začatí a titracii dávok a pri nízkych TDD - p.o. podanie aj u väčších detí pri problémovom prehltnutí tbl. pri liečbe prelomovej bolesti - bukálne podanie v terminálnom stave	možná príprava glukózového roztoku aj v domácom prostredí
Morphin supp. à 1(2) g à 10 (20) mg	zvyčajne na liečbu prelomovej bolesti pri krátkodobom vracaní	pripravené magistraliter
Onsetrogen tbl. à 8 mg	prechodná liečba pruritu pri rýchlych zvyšovaní dávok morfinu	
Ubreid tbl. à 5 mg (distigmin)	pri usilovnom močení v súvislosti so zvyšovaním dávok	často krátke a prechodné podávanie
Duphalac sir./Easy lax	prevencia obštipácie	často meteorizmus a brušný diskomfort po laktulóze
Costi tbl.	prevencia vracania	preventívne krátkodobé podávanie (asi 7 dní) u detí nad 12 rokov pri začatí liečby morfinom

halátor) a súpravou špeciálneho zdravotného materiálu. Lieková súprava obsahuje vždy rôzne aplikačné formy morfinu, ako aj lieky na liečbu či prevenciu jeho nežiaducich účinkov (tabuľka 2). Dostupné literárne dáta odporúčajú vždy v prvej línii liečby silnej bolesti u detí morfin ako liek prvej voľby, preto v našom hospici pri začatí opiátovej liečby nepoužívame iné opiátové preparáty.

Súčasťou súpravy špeciálneho zdravotného materiálu je vždy močový katéter a močové vrecko a pomôcky na jeho zavedenie. V prípade, že sa rozvinie retencia moču, dieťa doma zacievujeme a podľa celkového klinického stavu a miery kontroly bolesti zvažujeme prechod na fentanylové náplasti. Dvadsaťštyrihodinová pohotovosť lekárov a zdravotných sestier hospicu a hranica miesta bydliska dieťaťa do 2 hodín jazdy od Bratislavy predstavujú prijateľnú bezpečnosť liečby po telefóne a prijateľný maximálny čas čakania rodiny na lekára, ktorý cestuje na návštevu.

Predpoklad účinnej liečby opiátmi je príprava a edukácia rodičov. Ak je to možné, o pravdepodobnom nasadení morfinu hovoríme s nimi ešte v čase, keď dieťa nepotrebuje opiáty. Zoznámiť sa s názvami jednotlivých preparátov, ktoré majú napísané na zozname liekov v súprave a dostať orientačnú informáciu, kedy sa používajú, aj ubezpečenie, že aj silnú bolesť je možné doma rýchlo zvládnuť a lieky nemusíme podávať do žily. Uistíme ich, že ak by liečba bola indikovaná, podrobne s nimi prejdeme všetky detaily vrátane nežiaducich účinkov a spolu sa dohodneme na najvhodnejšom terapeutickom postupe. Rodičov vždy upozorníme, že opiáty je potrebné doma skladovať na deťom nedostupnom mieste a morfinové čapíky v chlad-

ničke. Podávanie analgetík rodičia zaznamenávajú do pripravených dokumentačných hárkov tak, aby lekár aj rodič mali prehľad, aký preparát a kedy bol podaný. V čase nestabilnej bolesti zaznamenávajú aj miesto a intenzitu bolesti podľa numerickej či tvárovej škály.

Len veľmi ojedinele sa rodičia bránia podaniu morfinu. V týchto prípadoch sa snažíme nájsť dôvod, prečo rodič liečbu morfinom odmieta a ak liečba nie je urgentná, nechávame mu čas na vnútorné spracovanie informácií. Našou snahou je vždy rodiča pre spoluprácu a podávanie liekov získať, inak liečba v domácom prostredí nie je účinná.

Najčastejšie dôvody (mýty), prečo rodičia odmietajú podať dieťaťu morfin:

- 1. Začatie podávania morfinu znamená, že koniec je blízko.** Rodičia potrebujú počuť uistenie, že morfin je možné podávať aj dlhodobo, je to liek ako mnohé iné a jeho nasadenie neznamená vždy bezprostrednú blízkosť smrti.
- 2. Najsilnejšie lieky proti bolesti je dobré nechať si v zálohe.** Rodičia potrebujú vysvetlenie, že nemá zmysel dieťa nechať trpieť a ak sa bolesť bude zhoršovať, vždy budeme mať možnosť ju ovplyvniť, napr. vyššími dávkami, pretože morfin nemá maximálnu dávku, alebo zmenou preparátu či aplikačnej formy alebo kombináciou liekov.
- 3. Keď začneme podávať morfin, stále budeme musieť zvyšovať dávku a nikdy ho nevyasadíme.** Rodičia potrebujú vysvetlenie, že dávku morfinu je možné aj znížiť, resp.

vysadiť, a to v prípade, že dokážeme ovplyvniť alebo odstrániť príčinu, ktorá vyvoláva bolesť. U detí s progresívnou nádorovou chorobou je to nepravdepodobné. Prijatie morfinovej liečby súvisí s vnútorným prijatím prognózy choroby dieťaťa.

4. Aby bol morfin účinný, musí byť podaný do žily. Rodičia potrebujú počuť uistenie, že tabletky, roztok alebo čapíky, ktoré dokážu podať, sú vysokoúčinné. Prvá praktická skúsenosť ich väčšinou presvedčí.

5. Morfin vyvoláva závislosť. Rodičia potrebujú podrobnejšie vysvetlenie rozdielu medzi závislosťou a toleranciou.

6. Morfin urýchljuje smrť, sťažuje dýchanie. Rodičia potrebujú vysvetlenie, že bolesť stimuluje dychové centrum a ak budeme podávať najmenšiu možnú dávku, ktorá zmierni (odstráni) bolesť na prijateľnú úroveň, k útlmu dychového centra nedochádza. Spôsob (tón a istota v hlase), akým lekár na tieto otázky argumentuje, je rozhodujúci.

Účinná liečba bolesti u detí nie je možná bez priameho rozhovoru s nimi. Veku primeraným spôsobom sa im snažíme príčiny aj princíp liečby bolesti vysvetliť a požiadať ich o spoluprácu: neodkladať tabletu alebo roztok na neskôr, ale prehltnúť ich už vtedy, keď cítia, že bolesť sa blíži. Ak dieťa cíti, že mu dôverujeme a ak sa k liečbe môže vyjadriť, zvyčajne veľmi dobre spolupracuje. U adolescentov je tento rozhovor základom úspechu. Deti chránia svojich rodičov najmä v noci, nechcú ich budiť a k rozvoju bolestnej krízy potom môže dôjsť pre oneskorené podanie morfinového preparátu s rýchlym uvoľňovaním. Preto sa snažíme o dohodu s rodičmi a 1 – 2 dávky krátkodobého morfinu na zvládnutie prelomovej bolesti majú deti od 5 – 6 rokov na nočnom stolíku pri posteli a môžu si ich zoberať sami, bez rodiča. Zvyčajne nemajú problém zapamätať si čas, ktorý ráno rodič zapíše do záznamového papiera. Súčasťou dokumentácie je aj riešenie tzv. „krízy bolesti“. Na samostatnom papieri majú rodičia napísaný stručný postup riešenia, poradie použitia jednotlivých preparátov a presné dávkovanie.

Použitie morfinu počas posledných dní a hodín

Potreba opiátov v záverečnej fáze života u detí je veľmi variabilná. Asi 30 % detí vyžaduje postupné zvyšovanie dávky (1) v poslednom týždni života a zvyčajne maximálna dávka je dosiahnutá deň pred úmrtím. (6) U časti detí potreba opiátov v záverečnej etape nestúpa, resp. mierne klesá. V detskom domácom hospici Plamienok

sa častejšie stretávame so stabilizáciou dávok v poslednom období života. Z praktického hľadiska je dôležité včas prejsť na podávanie fentanylových náplastí ešte pred skončením p.o. príjmu dieťaťa. Ak dieťa nedokáže prijímať p.o. a je v terminálnom stave, prekleňovaciu dávku pri prelomovej bolesti podávajú rodičia buklálnou aplikáciou príslušnej dávky intravenózneho roztoku morfinu alebo (ojedinele) formou morfinových čapíkov.

Za posledných 10 rokov sme v detskom domácom hospici Plamienok morfin použili u 76 zo 103 detských pacientov (73 %), z toho 71 detí trpelo nevyliciteľnou formou nádorovej choroby (91 %) a 5 detí (20 %) nenádorovou chorobou. Ani u jedného dieťaťa sme nepozorovali útlm dychového centra, u všetkých detí podávali liečbu rodičia pod našim vedením a vnímali ju ako relatívne účinnú. Ani jedna rodina po úmrtí nezhodnotila bolesť dieťaťa ako neznesiteľnú. Parenterálnu formu aplikácie opiátov u detí v domácej hospicovej starostlivosti používame

výnimočne, najmä na liečbu bolestnej krízy pri zakrúcaní do CNS. Skúsenosti nám opakovane potvrdzujú, že deti preferujú enterálne podanie. Ak majú doma perorálnu (tbl., i.v. roztok), rektálnu a transdermálnu formu opiátu a predvídame vývoj zhoršovania bolesti, je možné zvládnuť doma v kombinácii s adjuvanými liekmi aj najťažšie bolestivé stavy.

Záver

Morfin patrí v detskej paliatívnej starostlivosti k nenahraditeľným liekom na liečbu silnej bolesti. Jeho použitie v domácom prostredí v rámci komplexného symptómového manažmentu je účinné a bezpečné. Domáca liečba vyžaduje okamžitú dostupnosť viacerých liekových foriem a dobré organizačné zabezpečenie skúseným hospicovým personálom. Rodičia pod vedením lekára (telefonicky a počas plánovaných a akútnych domácich návštev) dokážu včas a pravidelne podávať adekvátne analgetické dávky, upraviť ich podľa aktuálnej potreby dieťaťa, ako aj včas

rozpoznať a upozorniť lekára na rozvoj možných nežiaducich účinkov.

Literatúra:

1. Drake R, Frost J, Collins JJ. The symptoms of dying children. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(1): 594–603.
2. Zernikow B, Michel E, Craig F, Anderson J. Paediatric palliative care, use of opioids for the management of pain. *Pediatric Drugs* 2009; 131.
3. Van Lingen RA, Anderson BJ, Tibboel D. The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. *Clin Perinatol* 2002; 511–34.
4. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses 2012; WHO press, p. 37.
5. Drake R, Longworth J, Collins JJ. Opioid rotation in children with cancer. *J Pall Med* 2004; 7: 419–22.
6. Siden H, Nalewajek V. High dose opioids in pediatric palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 397–9.

MUDr. Mária Jasenková

Plamienok, n. o.

Zadunajská 6A, 851 01 Bratislava

jaskenova@plamienok.sk



SOLEN rozširuje portfólio tlačovín pre lekárov o knižnú produkciu

edícia MEDUCA

Neviete, komu zveriť vydanie svojej knihy?



ZAISTÍME VÁM:

KVALITNÚ REDAČNÚ A EDITORSKÚ PRÁCU, RECENZIE, GRAFIKU, TLAČ, PUBLICITU A PREDAJ VRÁTANE ELEKTRONICKEJ VERZIE

Pre viac informácií píšite a volajte: redakcia@solen.sk, 02/ 5413 1380, 02/ 5413 1381
Lovinského 16, 811 04 Bratislava, www.solen.sk

SOLE
MEDICAL EDUCATION