

Možnosti léčby bolesti u dětí vybranými analgetiky

MUDr. Petra Matalová, Ph.D.¹, MUC. Benedikt Krížek²

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Bolest je nepříjemný senzorický, emoční a mentální prožitek doprovázený psychickými či vegetativními reakcemi a změnou chování. Proto je nutné bolest efektivně léčit nefarmakologickými i farmakologickými postupy. Farmakoterapie v dětském věku má řadu zvláštností, v následujícím článku stručně shrneme možnosti farmakologické léčby u dětí, používaná neopioidní a opioidní analgetika, jejich vlastnosti a dávkování vybraných perorálních analgetik.

Klíčová slova: bolest, analgetika, léčba bolesti.

Possibilities of pain treatment in children with selected analgesics

Pain is distressing sensory, emotional and mental experience accompanied by psychological or autonomic symptoms and change of behavior. It is therefore necessary to effectively treat pain using nonpharmacological and pharmacological methods. Pediatric pharmacotherapy has many peculiarities, in the following article we summarize pharmacological treatment options in children, currently used nonopioid and opioid analgesics, their characteristics and the dosage of selected orally used analgesics.

Key words: pain, analgesic drugs, treatment of pain.

Úvod

Dětská populace vykazuje v diagnostice i léčbě oproti dospělé mnoho specifík a jednou z nich je právě terapeutický management bolesti. Revidovaná definice Mezinárodní společnosti pro studium bolesti (IASP) z roku 2020 označuje bolest jako nepříjemnou smyslovou a emocionální zkušenost spojenou se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo podobnou té, která je se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně spojena (1). Rozdíly ve farmakokinetice léčiv, vnímání bolesti, odlišné spektrum nežádoucích účinků a v neposlední řadě i variabilní compliance vyžadují speciální přístup při léčbě bolesti u dětí.

Podle současných poznatků existuje více dělení bolesti. Rozlišujeme bolest akutní a chronickou, nádorovou a nenádorovou, podle patofyziologického mechanismu nociceptivní, neuropatickou a nociplastickou

(2, 3). Nociceptivní bolest vzniká drážděním nociceptoru při poškození tkáně nebo při zánětu, a dále se dělí na bolest somatickou a viscerální. Druhým typem je bolest neuropatická, která vzniká na podkladě přímého poškození nervu a má typický charakter. Pacienti s neuropatickou bolestí subjektivně udávají nejčastěji nepříjemný pocit pálení, vystřelování bolesti nebo svědění. Třetí typ bolesti je poněkud novým pojmem a nazývá se nociplastická bolest. Oproti nociceptivní a neuropatické bolesti u tohoto typu bolesti neprokazujeme poškození tkáně ani nervu. Přesný mechanismus nociplastické bolesti zatím nebyl uspokojivě popsán, pravděpodobně se ale jedná o změnu ve zpracování smyslových vjemů a alterovanou modulaci bolesti na úrovni centrálního nervového systému (4).

Základem léčby bolesti je správně určit její zdroj, příčinu a intenzitu. Někdy se může jednat

o poměrně náročný proces, zejména u kojenců a batolat, protože nám nedokáží sdělit své pocity (5). V tomto případě můžeme s výhodou použít speciální škály, například r-FLACC skóre (revidované Face, Legs, Activity, Cry, Consolability skóre) nebo COMFORT skóre (3) a u dětí starších tří let (nebo dle kognitivních schopností) Wong-Bakerovu FACES škálu. U starších a patřičně vyspělých dětí se obecně spoléháme na „self-reporting“, důkladný odběr anamnézy společně s vyšetřením, dobrou pomůckou je i škála VAS (Visual Analogue Scale). Ptáme se na lokalizaci bolesti, případné vyzařování, charakter, intenzitu, trvání, úlevovou polohu. Snažíme se zjistit, jestli pacient nebo rodič zkoušeli bolest tlumit, jaké postupy použili a jaká byla jejich účinnost. U méně vyspělých dětí je praktické použití náčrtu lidského těla, ve kterém dítě vybarví nebo naznačí místo bolesti. Neměli bychom zapomínat na možnou agravaci nebo disimulaci (2).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Petra Matalová, Ph.D.
Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2022;23(4):256-261
Článek přijat redakcí: 27. 5. 2022
Článek přijat k publikaci: 11. 8. 2022

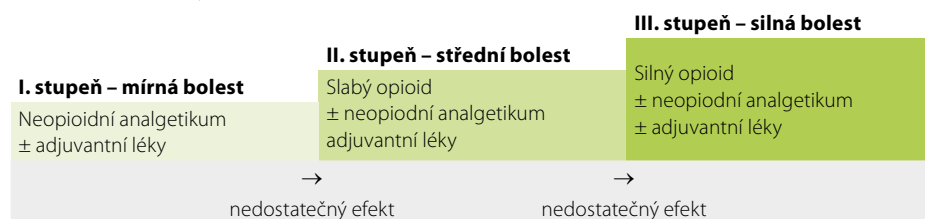
Nefarmakologická léčba bolesti

Kvalitní management bolesti zahrnuje kromě farmakologických postupů také postupy nefarmakologické. Z fyzikálních metod se používá masáž, chladová a tepelná stimulace a akupunktura. Behaviorální metody využívají například cvičení, relaxaci, biofeedback nebo arteterapii. Poslední skupinou jsou kognitivní metody, kam patří například hypnóza a v posledních letech hodně diskutovaná kognitivně-behaviorální terapie (KBT). Metaanalýza z roku 2018 zahrnující 59 studií prokázala, že KBT, distrakce, hypnóza a dechové intervence snižují u dětí bolest a strach při výkonech s použitím jehel, například i u odběru venózní krve (2, 6). Vhodné a věku přiměřené podání informace o průběhu zákroku snižuje intenzitu pooperační bolesti (7, 8).

Farmakologická léčba bolesti

Paracetamol je léčivo ze skupiny tzv. analgetik-antipyretik, které se v současnosti používá pro léčbu mírné bolesti a v kombinaci s opioidními analgetiky také pro léčbu středně silné bolesti. Mezi jeho výhody patří dobrý bezpečnostní profil, méně gastrointestinálních nežádoucích účinků oproti nesteroidním antiflogistikům, antipyretický efekt a také dostupnost bez předpisu. Může být podán perorálně, rektálně nebo intravenózně. Dávkovací schémata zohledňují hmotnost a věk dítěte, SPC doporučuje zjednodušené dávkování na základě hmotnosti a rizikových faktorů. Je dostupný ve formě tablet, šumivých tablet, prášku pro perorální roztok, perorální suspenze, čípků a infuzního roztoku. Dávkování per os je uvedeno v Tabulce 1. U dětí od 3 měsíců se při léčbě horečky i bolesti používá jednotlivá dávka 10–15 mg paracetamolu/kg tělesné hmotnosti. Podává se podle potřeby v 6hodinových intervalech, interval lze zkrátit v případě potřeby na 4 hod, přičemž nesmí být překročena celková denní dávka. Nepodávají se více než 4 dávky během 24 hodin. Celková denní dávka nesmí přesáhnout 60 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí do 6 let, 1 500 mg u dětí od 6 do 12 let s hmotností 21–25 kg a 2 000 mg při hmotnosti 26–40 kg. Pro novorozence doporučuje UpToDate podávat paracetamol v perorální dávce 10–15 mg/kg v intervalu 6–8 hodin. Doporučená intravenózní dávka je založena na limitovaných datech z farmakokinetické analý-

Obr. 1. Třístupňový žebřík pro hodnocení bolesti podle Světové zdravotnické organizace (WHO)



zy 158 novorozenců a představuje nasycovací dávku 20 mg/kg a následně udržovací dávky 10 mg/kg v intervalu 6 hodin, u více nezralých novorozenců mezi 28. a 31. gestačním týdnem je doporučen interval udržovací dávky 12 hodin (9). Podle doporučených postupů National Health Service (NHS) se pediatrické populaci dává paracetamol orálně a rektálně od 1 měsíce věku v dávce 15 mg/kg do maximální jednotlivé dávky 1 g v intervalech 4–6 hodin do dosažení maximální denní dávky, intravenózně 7,5 mg/kg do hmotnosti 10 kg, 15 mg/kg u hmotnosti 10–50 kg a 1 g při hmotnosti nad 50 kg, všechny v intervalu 4–6 hodin do dosažení maximální denní dávky. Doporučené postupy NHS zmiňují také dávkování u dětí pod 1 měsíc věku, oproti UpToDate je doporučeno prodloužit interval perorálního dávkování u novorozenců s gestačním věkem 28–32 týdnů na 8–12 hodin, v případě intravenózního podání je doporučeno 7,5 mg/kg v intervalech 8 hodin pro gestační věk nad 32 týdnů a 12 hodin pro gestační věk pod 32 týdnů (10).

Metamizol rovněž patří k analgetikům-antipyretikům, avšak vyznačuje se také spazmolytickými účinky. Jeho analgetický účinek je při intravenózním podání srovnatelný s paracetamolem, ale vzhledem k nezanedbatelnému riziku závažných nežádoucích účinků (zejména agranulocytóza) se nedoporučuje jako přímá alternativa paracetamolu (11). Metamizol je vhodný pro léčbu bolesti spastického charakteru, zejména v gastroenterologii. Mezi jeho závažné nežádoucí účinky patří kromě agranulocytózy také nefrotoxicita, není proto vhodný pro dlouhodobé podávání. Je dostupný ve formě pro intramuskulární podání (pro novorozence a mladší děti) a také v perorální lékové formě pro mladistvé od 12 let (5). Dávka metamizolu musí být vzhledem k parametřům bezpečnosti upravená (snížena) s věkem, zejména u dětí pod 1 rok života (12).

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) oproti paracetamolu vykazují více nežádoucích účin-

ků, zejména postižení gastrointestinálního traktu ve smyslu vzniku vředu, gastropatie, enteropatie a také nefrotoxicitu. Při hepatopatiích se doporučuje snížit dávky nebo ideálně nepoužívat NSAID (13). Je také potřeba myslet na to, že NSAID ovlivňují krevní srážlivost a mohou interferovat s účinky některých antihypertenziv, zejména s ACE inhibitory. Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje s časem užívání. Protože kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika interferují s metabolismem kyseliny arachidonové, mohou vyvolat tzv. aspirinové astma, případně NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD). Patofyziologickou podstatou tohoto syndromu je zvýšená produkce leukotrienů jako důsledek blokády cyklooxygenázy, který způsobí zvýšení aktivity lipoxigenázy (14). Kyselina acetylsalicylová (ASA) je nejstarší nesteroidní antiflogistikum. Použití ASA v pediatrii je v současné době do značné míry limitováno rizikem závažných nežádoucích účinků, ale také existencí jiných NSAID, zejména ibuprofenu. Ibuprofen je u dětí považován za efektivnější a bezpečnější. ASA se tak používá jen v indikovaných případech, například u Kawasakiho syndromu, PIMS-TS a některých forem juvenilní idiopatické artritidy (15, 16).

Mezi závažné nežádoucí účinky ASA patří u predisponovaných jedinců zejména Reyeův syndrom – malokapénková jaterní steatóza spojená s encefalopatií. Patofyziologie syndromu je komplexní, v popředí stojí mitochondriální dysfunkce. Ibuprofen je společně s paracetamolem lékem volby u mírné bolesti. Pro svoje antiflogistické účinky může oproti paracetamolu v některých indikacích (zejména revmatologických) tlumit bolest účinněji (2). Je možné jej použít i v kombinaci s paracetamolem nebo slabými opioidy. Při léčbě horečky a bolesti nereumatického původu se používá jednotlivá dávka 5–10 mg ibuprofenu/kg tělesné hmotnosti, denní dávka by neměla překročit 40 mg ibuprofenu/

kg tělesné hmotnosti. Dávkování p.o je uvedeno v Tabulce 2. V současnosti je dostupný ve formě tablet, měkkých tobolek, šumivých granul, žvýkacích tablet, perorální suspenze, injekčního a infuzního roztoku, gelu a krému. Ibuprofen ve formě gelu a krému se podle SPC nemá používat u dětí do 12 let pro neznámá

bezpečnostní data. K topickému podání je možné použít i diklofenak ve vhodné lékové formě, ve formě gelu od 14 let, ve formě náplastí od 16 let (5, 17).

Slabá opioidní analgetika (tramadol, kodein) se používají podle Oxfordské ligy hlavně v kombinacích s neopiodními analgetiky,

protože v monoterapii není jejich účinnost příliš vysoká (5). Mohlo by se zdát, že kvůli nižší účinnosti (oproti silným opioidům) jsou bezpečnější, to však není pravdou. Tramadol a kodein se metabolizují cestou CYP2D6 na aktivní metabolity, které jsou mnohem účinnější než látky samotné a odpovídají za anal-

Tab. 1. Dávkování paracetamolu (upraveno dle SPC, www.sukl.cz) pro perorální podání

věk	hmotnost (kg)	ml suspenze (konc. 24 mg/ml)					
		jednotlivá dávka (mg) 10 mg/kg	jednotlivá dávka (mg) 15 mg/kg	10 mg/kg ml suspenze	15 mg/kg ml suspenze	max. denní dávka (mg)	max. denní dávka susp. (ml)
3–6 měsíců	5	50	75	2,1	3,1	300	12,5
	6	60	90	2,5	3,8	360	15
	7	70	105	2,9	4,4	420	17,5
	8	80	120	3,3	5,0	480	20
	9	90	135	3,8	5,6	540	22,5
6–12 měsíců	10	100	150	4,2	6,3	600	25
	11	110	165	4,6	6,9	660	27,5
	12	120	180	5,0	7,5	720	30
1–2 roky	13	130	195	5,4	8,1	780	32,5
	14	140	210	5,8	8,8	840	35
	15	150	225	6,3	9,4	900	37,5
2–3 roky	16	160	240	6,7	10,0	960	40
	17	170	255	7,1	10,6	1020	42,5
	18	180	270	7,5	11,3	1080	45
	19	190	285	7,9	11,9	1140	47,5
3–6 let	20	200	300	8,3	12,5	1200	50
	21	210	315	8,8	13,1	1260	52,5
	22	220	330	9,2	13,8	1320	55
	23	230	345	9,6	14,4	1380	57,5
	24	240	360	10,0	15,0	1440	60
	25	250	375	10,4	15,6	1500	62,5
	26	260	390	10,8	16,3	1560	65
	27	270	405	11,3	16,9	1620	67,5
	28	280	420	11,7	17,5	1680	70
	29	290	435	12,1	18,1	1740	72,5
	30	300	450	12,5	18,8	1800	75
	31	310	465	12,9	19,4	1860	77,5
	32	320	480	13,3	20,0	1920	80
	33	330	495	13,8	20,6	1980	82,5
	34	340	510	14,2	21,3	2040	85
	35	350	525	14,6	21,9	2100	87,5
	36	360	540	15,0	22,5	2160	90
	37	370	555	15,4	23,1	2220	92,5
	38	380	570	15,8	23,8	2280	95
	39	390	585	16,3	24,4	2340	97,5
6–12 let	40	400	600	16,7	25,0	2400	100
	41	410	615	17,1	25,6	2460	102,5
	42	420	630	17,5	26,3	2520	105
	43	430	645	17,9	26,9	2580	107,5
	44	440	660	18,3	27,5	2640	110
	45	450	675	18,8	28,1	2700	112,5
	46	460	690	19,2	28,8	2760	115
	47	470	705	19,6	29,4	2820	117,5
	48	480	720	20,0	30,0	2880	120
	49	490	735	20,4	30,6	2940	122,5
12–15 let	50	500	750	20,8	31,3	3000	125

INZERCE

getický efekt. V populaci se vyskytuje značný polymorfismus CYP2D6, část dětí metabolizuje slabé opioidy velice pomalu, což má za následek nízkou až prakticky nulovou efektivitu léčby při zachování nežádoucích účinků (13). Některé děti naopak metabolizují cestou CYP2D6 rychle (zejména tzv. ultra-rapid me-

tabolizátoři), což může vést až k předávkování s vývojem závažných nežádoucích účinků a toxicity s vysokým rizikem útlumu dechového centra a dalších typických nežádoucích účinků opioidů. Kromě jiných kontraindikací Evropská léková agentura (EMA) a Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) nedoporučují

používat kodein u dětí do 12 let bez ohledu na indikaci, do 18 let u pacientů při tonzilektomii pro obstrukční spánkové apnoe a u kojících matek. FDA nedoporučuje podávat tramadol u dětí do 12 let a do 18 let při otorinolaryngologických operacích (18, 19). Za vhodnou alternativu se považuje morfin.

Tab. 2. Dávkování ibuprofenu (zdroj: SPC Nurofen pro děti, 20 mg/l por sus 100 ml II, Státní ústav pro kontrolu léčiv, sukl.cz) pro perorální podání

ml suspenze (konc. 20 mg/ml)							
věk	hmotnost (kg)	jednotlivá dávka (mg) 5 mg/kg	jednotlivá dávka (mg) 10 mg/kg	dávka 5 mg/kg ml	dávka 10 mg/kg ml	max. denní dávka (mg)	max. denní dávka susp. (ml)
3–6 měsíců	5	25	50	1,3	2,5	200	10
	6	30	60	1,5	3,0	240	12
	7	35	70	1,8	3,5	280	14
	8	40	80	2,0	4,0	320	16
	9	45	90	2,3	4,5	360	18
6–12 měsíců	10	50	100	2,5	5,0	400	20
	11	55	110	2,8	5,5	440	22
	12	60	120	3,0	6,0	480	24
1–2 roky	13	65	130	3,3	6,5	520	26
	14	70	140	3,5	7,0	560	28
	15	75	150	3,8	7,5	600	30
2–3 roky	16	80	160	4,0	8,0	640	32
	17	85	170	4,3	8,5	680	34
	18	90	180	4,5	9,0	720	36
	19	95	190	4,8	9,5	760	38
3–6 let	20	100	200	5,0	10,0	800	40
	21	105	210	5,3	10,5	840	42
	22	110	220	5,5	11,0	880	44
	23	115	230	5,8	11,5	920	46
	24	120	240	6,0	12,0	960	48
	25	125	250	6,3	12,5	1000	50
	26	130	260	6,5	13,0	1040	52
	27	135	270	6,8	13,5	1080	54
	28	140	280	7,0	14,0	1120	56
	29	145	290	7,3	14,5	1160	58
	30	150	300	7,5	15,0	1200	60
	31	155	310	7,8	15,5	1240	62
	32	160	320	8,0	16,0	1280	64
	33	165	330	8,3	16,5	1320	66
	34	170	340	8,5	17,0	1360	68
	35	175	350	8,8	17,5	1400	70
	36	180	360	9,0	18,0	1440	72
	37	185	370	9,3	18,5	1480	74
	38	190	380	9,5	19,0	1520	76
	39	195	390	9,8	19,5	1560	78
6–12 let	40	200	400	10,0	20,0	1600	80
	41	205	410	10,3	20,5	1640	82
	42	210	420	10,5	21,0	1680	84
	43	215	430	10,8	21,5	1720	86
	44	220	440	11,0	22,0	1760	88
	45	225	450	11,3	22,5	1800	90
	46	230	460	11,5	23,0	1840	92
	47	235	470	11,8	23,5	1880	94
	48	240	480	12,0	24,0	1920	96
	49	245	490	12,3	24,5	1960	98
12–15 let	50	250	500	12,5	25,0	2000	100

Silná opioidní analgetika (morfin, fentanyl, sufentanil, remifentanil, pethidin a další) jsou nejúčinnější analgetika. Podle žebříku analgetik WHO se mají podávat při léčbě silné bolesti. Jsou doporučovány zejména při léčbě akutní bolesti, například pooperační, a při léčbě specifických typů chronické bolesti, zejména nádorové a tzv. end-of-life v paliativní péči. Použití opiátů u jiných typů chronické bolesti není doporučováno kvůli nežádoucím účinkům, které převažují nad benefitem (5, 8).

K dosažení optimálního účinku je důležitá vhodná léková forma a způsob podání opiátu. Pro léčbu akutní bolesti se používá zejména intravenózní podání, pro chronickou bolest jsou vhodné transdermální náplasti s fentanylem, které účinkují až 72 h (5, 7). Pro děti od 5 let je dostupná technika tzv. pacientem řízené analgezie – Patient Controlled Analgesia (PCA). Tato technika spočívá v zavedení speciální pumpy, která kontinuálně podává bazální dávku léčiva a v případě stisknutí tlačítka podá bolus analgetika. Velikost bolusu a ostatní parametry se dají nastavit individuálně pro konkrétního pacienta. Tímto způsobem může dítě čas-

tečně kontrolovat svou léčbu, což zlepšuje snášení bolesti (5, 7, 20).

V souvislosti s používáním opioidních analgetik musíme myslet na vznik tolerance a vznik psychické a fyzické závislosti. Tolerance znamená nutnost navyšování dávky analgetika pro dosažení stejného účinku v průběhu terapie. Dochází k ní za 1–3 týdny od nasazení opioideu. Fyzická závislost se vyvíjí přibližně po týdnu od začátku používání. Při náhlém vysazení léčiva dochází ke vzniku abstinčních příznaků – tachykardii, zvýšené salivaci, neklidu, nespavosti, někdy hypertermii a dalším, souhrnně se často označují jako latrogenic Withdrawal Syndrome (IWS). Příznaky tohoto syndromu začínají obvykle 24 hodin po vysazení a mohou vrcholit i 72 h po vysazení, jsou opačné oproti účinkům opiátu a mohou se překrývat s příznaky bolesti. Pro posouzení IWS existují 2 dobře validované škály, Withdrawal Assessment Tool version 1 (WAT-1) a Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS). WAT-1 má 11 položek a možných 0–12 bodů, skóre 3 a více bodů naznačuje suspektní syndrom z vysazení. Škála SOS má 15 položek a skóre 4 body a více znamená vysokou pravděpodobnost syndromu z vysazení

(3). Prevencí je postupné vysazování v průběhu několika dnů až měsíců (5). Psychická závislost se projevuje potřebou užívat drogu trvale nebo opakovaně kvůli jejím účinkům. U správné volby analgetické terapie je rozvoj tohoto typu závislosti velice vzácný.

Léčbu bolesti můžeme doplnit pomocí tzv. adjuvantních léčiv (koanalgetik). Tato léčiva se zvláště hodí při neuropatické a chronické bolesti. Jedná se o heterogenní skupinu, do které patří například antidepresiva a antiepileptika pro léčbu neuropatické bolesti (SNRI, TCA, gabapentin, karbamazepin), případně podání glukokortikoidů a kombinace léčiv u nádorových bolestí, které ale nejsou předmětem této kapitoly (6).

Závěr

Předpokladem správné léčby bolesti u dětí je kromě správného typologického zhodnocení bolesti i volba vhodné lékové formy a optimální dávkování s ohledem na věk pacienta. Pro mírnou bolest je doporučen paracetamol nebo ibuprofen, pro silnou bolest opioidní analgetika, ve specifických případech léčby bolesti u dětí používáme kombinaci s adjuvantními léčivy.

Dedikace: IGA_LF_2022_006.

LITERATURA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. PMID: 32694387; PMCID: PMC7680716.
2. Hauer J, Jones BL. Evaluation and management of pain in children. In: UpToDate [internet]. [cit. 9-8-2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-pain-in-children>.
3. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):972–986. doi: 10.1007/s00134-016-4344-1. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27084344; PMCID: PMC4846705.
4. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397(10289):2098–2110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5. PMID: 34062144.
5. Matalová P, Navrátilová D, Poruba M. Stručný přehled farmakologických možností léčby bolesti u dětí. *Prakt. Lékár*. 2018;14(2):52–54. doi: 10.36290/lek.2018.010
6. Birnie KA, Noel M, Chambers CT, et al. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 4;10(10):CD005179. doi: 10.1002/14651858.CD005179.pub4. PMID: 30284240; PMCID: PMC6517234.
7. Kalousová J, Rousková B, Pachmannová D, et al. Bolest

- u dětí: hodnocení a některé způsoby léčby. *Pediatr. Praxi*. 2008;9(1):7–11.
8. Kozák J, Lejčková J, Vrbka I. Opioidy. Praha: Mladá fronta; 2018.
9. Anand KJ. Prevention and treatment of neonatal pain. In: UpToDate [internet]. [cit. 9-8-2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-neonatal-pain>.
10. Chadwick C, Annandale D, Lazner M, et al. Management of Acute Pain in Children. *Pediatric Clinical Practice Guideline*. July 2021. In: NHS University Hospitals Sussex [internet]. [cit. 9-8-2022]. Available from: <https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2021/07/Paediatric-prescribing-guideline-Acute-Pain-Management-2021.pdf>.
11. de Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez Candel A, et al. The use of dipyrone (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(12):1193–1201. doi: 10.1111/pan.13257. Epub 2017 Oct 12. Erratum in: *Paediatr Anaesth*. 2018;28(3):309. PMID: 29024184.
12. Ziesenitz VC, Rodieux F, Atkinson A, et al. Dose evaluation of intravenous metamizole (dipyrone) in infants and children: a prospective population pharmacokinetic study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:1491–1502.
13. Yaffe SJ, Aranda JV, et al. Neonatal and Pediatric Pharmacology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
14. Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):1–9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28063133; PMCID: PMC5306275.

15. Jehlička P, Lád V, Sedláček D. Kawasakiho syndrom. *Pediatr. Praxi*. 2008;9(1):12–14.
16. David J, Šibíková M, Jonáš J. Závažná komplikace COVID-19 u dětí: syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi. *Pediatr. praxi*. 2021;22(1):8–11.
17. Diclofenac. In: NHS Medicines A to Z. [internet]. [cit. 9-8-2022]. Available from: <https://www.nhs.uk/medicines/diclofenac/>.
18. Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee [PRAC]. Codeine not to be Used in Children Below 12 Years for Cough and Cold. European 2015. In: EMA [internet]. [cit. 9-8-2022]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
19. US Food and Drug Administration (2017). FDA Drug Safety Communication: FDA Restricts Use of Prescription Codeine Pain and Cough Medicines and Tramadol Pain Medicines in Children; Recommends Against use in Breastfeeding Women. In: FDA [internet]. [cit. 9-8-2022]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM553814.pdf>.
20. Boukedi R, Abdou AY, Desselas E, et al. GAPP Consortium. The research gap in chronic paediatric pain: A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Pain*. 2018;22(2):261–271. doi: 10.1002/ejp.1137. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29105908.