

# POSEBNOSTI DOVAJANJA ZDRAVIL V PALIATIVNI OSKRBI IN HIDRACIJA BOLNIKA S HIPODERMOKLIZO

**Boštjan Zavratnik, dipl. zn.**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Marjana Trontelj, dipl. m. s., spec. periop. zn.**

Onkološki inštitut Ljubljana

## **Povzetek**

Članek predstavlja posebnosti dovajanja zdravil v paliativni oskrbi. Vnos zdravil skozi usta je najpogostejša pot, a se zaradi različnih vzrokov pogosto uporabljajo tudi druge poti vnosa. To je lahko dovajanje zdravil skozi sluznice, po nazogastrični ali enteralni sondi, v danko, v podkožje, v mišico, v žilo, na kožo in skozi njo, v pljuča, v hrbtenjačni kanal, v nos in telesne votline. Vodilo ob predpisovanju in dovojanju zdravil v paliativni oskrbi je čim manjša obremenjenost in čim večji učinek za bolnika ter enostavnost za bolnika in svojce. Podkožna hidracija ali hipodermokliza je prav tako ena izmed posebnosti paliativne oskrbe, ki pa je pri nas slabo poznan način vnosa tekočine. Na kratko predstavljamo tudi to metodo hidracije.

**Ključne besede:** paliativna oskrba, aplikacija zdravil, podkožna hidracija, hipodermokliza

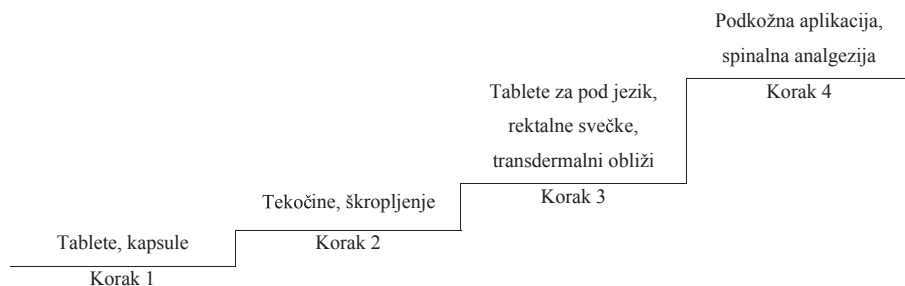
## **Uvod**

V paliativni oskrbi se uporabljajo raznovrstne poti vnosa zdravil. Izbira poti vnosa je odvisna od kombinacije različnih dejavnikov, kot so bolniki, zdravila in organizacija (razpoložljivost zdravil v različnih oblikah, finančna sredstva in človeški viri) (Hanks, Roberts, Davies, 2004). Posebnost dovajanja zdravil se v paliativni oskrbi pokaže predvsem v zadnjih dnevih življenja, za katere so značilne hitre, nihajoče spremembe bolezni. Primarna oziroma glavna pot vnosa zdravil je skozi usta, ki se glede na obsežnost bolnikove bolezni lahko dopolnjuje z drugimi potmi vnosa. Glavna dejavnika za izbiro najprimernejše poti dovajanja zdravil sta stanje napredovale bolezni in psihofizično stanje bolnika. V praksi pa je izbira zdravila odvisna predvsem od dosegljivosti (Twycross, Wilcock, Toller, 2009). Glede na številno ponudbo zdravil na

svetovnem trgu ni pričakovati, da bo pri nas dosegljiva vsaka izmed ponujenih oblik. V tem članku želimo prikazati različne poti vnosa zdravil in njihove značilnosti. Druga posebnost paliativne oskrbe je podkožna parenteralna hidracija ali hipodermoklizna. Predstavili bomo tudi to vrsto hidracije, ki je v zahodni medicini zaradi različnih razlogov vedno bolj ustaljena.

## Dovajanje zdravil skozi usta

Najbolj zaželen način dovajanja zdravil v paliativni oskrbi je skozi usta (oralno). Prednosti takšnega načina vnosa so, da je preprost, neinvaziven in zaželen pri bolnikih (Hanks, Roberts, Davies, 2004). Večina zdravil, ki jih uporabljamo v paliativni oskrbi, je na voljo v obliki za dovajanje skozi usta. Zdravila so pogosto dosegljiva tako v trdni obliki (tablete, kapsule) kot v tekoči (solucije, suspenzije). Slika 1 prikazuje 4-stopenjsko lestvico dovajanja zdravil za zdravljenje oziroma lajšanje bolečine.



**Slika 1: Različne poti dovajanja zdravil (Twycross, Wilcock, Toller, 2009).**

Škropljenje je postopek, ko vsebino kapsule izpraznimo oziroma stresemo na žličko pasirane hrane takoj pred zaužitjem, npr. na sadno kašo, pire krompir, marmelado, sladoled, pred tem pa se seveda prepričamo, ali je takšno početje dovoljeno s strani proizvajalca uporabljenih kapsul. Tablete za pod jezik, rektalne svečke, transdermalne obliže, podkožne in spinalne aplikacije bomo obravnavali v nadaljevanju članka.

## Dovajanje zdravil skozi sluznice

V paliativni oskrbi uporabljamo dve vrsti dovajanja zdravil skozi sluznice. Zdravila lahko damo pod jezik ali na notranjo stran ličnice. Prednost teh poti vnosa sta hitrejša absorpcija in učinek zdravila (Hanks, Roberts, Davies, 2004).

Podjezične tablete (sublingvalno) so zaželeni zaradi enostavne uporabe. Pri tej poti

vnosa zdravil je treba biti pozoren na navodila posameznega proizvajalca, saj na splošno velja, da se preostanek zdravila, ko je njegova učinkovitost že dosežena, odstrani izpod jezika, da ne povzroča nepotrebnih neželenih učinkov. Treba je biti pozoren, da se v bolnikovem krvnem obtoku ne pojavi višja koncentracija zdravila, kot je potrebna. To pot vnosa uporabljamo predvsem tam, kjer požiranje zaradi različnih razlogov ni mogoče. Moramo pa biti pozorni, da bolnik tablete ne zaužije, saj lahko to vpliva na učinkovitost zdravila (Twycross, Wilcock, Toller, 2009). Najpogostejši pripravek, ki ga uporabljamo na našem oddelku, je lorazepam (Loram®). Ena od posebnosti v paliativni oskrbi je, da moramo biti iznajdljivi. Npr., če ne gre drugače, tableto raztopimo z nekaj kapljicami tople vode, jo posrkamo z 1-ml brizgalko in apliciramo med bolnikovo ličnico in dlesnijo ali pod jezik.

Zdravila za dovajanje na notranjo stran ličnice (bukalno), ki so najpogosteje v obliki lizalke, so na tržišču prisotna predvsem za urejanje prebijajoče bolečine (Prommer, 2009) in epileptičnih napadov (McIntyre et al., 2005).

Glavni problem, ki se v praksi pojavlja, je ta, da se v napredovalem stadiju bolezni pojavi zmanjšano delovanje žlez slinavk, kar povzroča izsušenost ustne sluznice in s tem oteženo absorpcijo zdravila skozi ustno sluznico.

## **Dovajanje zdravil po nazogastrični ali enteralni sondi**

Enteralno dovajanje zdravil se lahko uporablja pri bolnikih, ki imajo primerno delujoč gastrointestinalni trakt, a je zauživanje skozi usta onemogočeno oziroma bolnikovo požiranje ni varno (Williams, 2008). Na OI Ljubljana je to redko uporabljena pot vnosa zdravil.

Za enteralno dovajanje so priporočljiva zdravila v tekoči obliki. Lahko pa se uporabljajo tudi zdravila v trdi obliki, a jih je treba predhodno raztopiti ali razdrobiti in zmešati s toplo tekočino (voda, čaj, kompot). Možnost raztopitve zdravil, ki so primarno v trdni obliki, je treba preveriti v navodilih oziroma priporočilih proizvajalca. Na splošno pa velja, da se zdravil s kontroliranim sproščanjem ne sme drobiti ali topiti, saj lahko to vpliva na njihove fizične karakteristike in s tem na njihovo farmakokinetično delovanje (ponavadi takšno početje povzroči pospešeno absorpcijo zdravila) (Hanks, Roberts, Davies, 2004). Za uspešno dovajanje zdravil moramo biti pozorni na velikost sonde, njeno lego in na pazljivo izbiro ter primeren način dovajanja zdravil. Posledice neprimerne načina dovajanja so lahko številne, kot je zamašitev sonde, zmanjšana učinkovitost, povečanje neželenih učinkov in nezdržljivost zdravil (Williams, 2008). Priporočljivo je, da se zdravila ne mešajo direktno z enteralno prehrano, ampak da se sonda pred vnosom zdravila in po tem spere s približno 30 ml tekočine (voda, nesladkan čaj).

## Dovajanje zdravil v danko

Dovajanje zdravil v danko (rektalno) sodi med pomembnejše poti vnosa v paliativni oskrbi. Prednost je predvsem v enostavnosti (ne potrebujemo dodatne opreme) in lahkem priučanju svojcev (Hanks, Roberts, Davies, 2004).

Na tržišču obstajajo številna zdravila v obliki rektalnih svečk, ki vplivajo na številne simptome. Najpogostejša zdravila, ki jih uporabljamo pri nas, so odvajalne svečke (glicerinske svečke, bisakodil (Dulcolax®, Novolax®)), svečke proti slabosti in bruhanju (tietilperazin (Torecan®)) ter svečke proti bolečini in povišani telesni temperaturi (diklofenak (Naklofen®), ketoprofen (Ketonal®)).

Posebnost v paliativni oskrbi je, da ponekod v praksi, čeprav ni uradnega priporočila za rektalno dovajanje, uporabljajo morfinske tablete s kontroliranim sproščanjem za lajšanje bolečin pri umirajočih bolnikih (Twycross, Wilcock, Toller, 2009).

Glavna pomanjkljivost te poti vnosa je, da za številne bolnike ni sprejemljiva in je hkrati zanje neudoben način vnosa zdravil (Hanks, Roberts, Davies, 2004).

## Vnos zdravil v podkožje

Podkožen vnos zdravil (subkutano) je najpogostejše uporabljena parenteralna pot vnosa zdravil v paliativni oskrbi. Prednost subkutane poti vnosa je, da je preprosta in sprejemljiva za bolnike (Hanks, Roberts, Davies, 2004). Priporočljiva je vstavitev subkutane kanile, preko katere lahko dovajamo zdravila v obliki intermitentnih bolusov ali kontinuirano prek elastomerskih in drugih črpalk.

Posebnost v paliativni oskrbi je, da multidisciplinarni paliativni tim po kriterijih klinične poti umirajočega (Liverpoolska klinična pot) prepozna pričetek umiranja bolnika in temu prilagodi poti dovajanja zdravil. Pri tem se ukinejo vsa odvečna zdravila, predpišejo se subkutana zdravila po potrebi (proti bolečini, nemiru, sekreciji dihal, slabosti, bruhanju, oteženem dihanju in povišani telesni temperaturi), ukinejo se nepotrebne medicinske intervencije (krvne preiskave, antibiotiki, intravenozna hidracija in zdravila), kakor tudi intervencije zdravstvene nege (rutinsko obračanje bolnika, merjenje vitalnih znakov, merjenje krvnega sladkorja itd.). Po potrebi se naroči in priključi elastomerska črpalka.

Subkutano lahko dovajamo številna zdravila, čeprav v večini primerov niso uradno priporočena za to pot vnosa (Hanks, Roberts, Davies, 2004). V paliativni oskrbi se okrog 25 % vseh licenčnih predpisanih zdravil daje za nelicenčne indikacije in/ali po nelicenčni poti vnosa (Atkinson, Kirkham, 1999; Todd, Davies, 1999). Nenapisano pravilo pravi, da če se zdravilo lahko aplicira intramuskularno (v mišico), se lahko tudi subkutano. Pri nas uporabljamo številna zdravila za obvladovanje številnih simptomov,

kot so bolečina, oteženo dihanje, z opioidi povzročeno zaprtje, zapora črevesja (ileus), slabost in bruhanje, delirij, nemir, nespečnost, povišana telesna temperatura itd. Prednost subkutanega dovajanja zdravil je v hitrejši absorpciji, saj s tem hitreje in bolj učinkovito obvladujemo akutne simptome. Pri umirajočem bolniku je večja občutljivost in prepoznavanje novih simptomov še posebej pomembna (Twycross, Wilcock, Toller, 2009), saj je za to občutljivo obdobje značilno, da se lahko že prej obvladani simptomi ponovno pojavijo ali nenadno pojavijo novi (Fainsinger et al., 1991).

## **Dovajanje zdravil v mišico**

Dovajanje zdravil v mišico (intramuskularno) se v paliativni oskrbi uporablja zelo redko. Razlog za to je precej invaziven in za bolnika boleč poseg, kar pa je v nasprotju z osnovnimi principi paliativne oskrbe. Na splošno se lahko uporablja takrat, ko je subkutana pot dovajanja zdravil kontraindicirana, npr. če zdravilo draži kožo, če je v večji količini ali če je ogrožena oziroma zmanjšana prekrvavitev podkožja (Hanks, Roberts, Davies, 2004).

## **Dovajanje zdravil v žilo**

Dovajanje zdravil v žilo (intravenozno) se v paliativni oskrbi prav tako uporablja izjemoma. To pot vnosa zdravil uporabljamo, ko je z vidika zdravila to edini možen način vnosa, npr. intravenozni antibiotiki, transfuzije krvnih pripravkov, paliativna kemoterapija itd. Na splošno te poti vnosa zdravil uporabljamo, ko želimo doseči najhitrejši oziroma najučinkovitejši odziv v kriznih stanjih bolnika in kadar ima bolnik že vstavljen centralni venski kateter (Hanks, Roberts, Davies, 2004). Posebnost v paliativni oskrbi je paliativna sedacija. Paliativna sedacija je premišljeno povzročeno in ohranjeno stanje globokega spanja pri neobvladljivem simptomu. Paliativna sedacija ne povzroči smrti (Benedik et al., 2008). Za ohranjanje oziroma vzdrževanje paliativne sedacije je najprimernejše kontinuirano intravenozno dovajanje zdravil, ki ga uporabimo, ko s subkutanim ne dosežemo želenega učinka.

## **Dovajanje zdravil na kožo in skozi njo**

Dovajanje zdravil na kožo (epidermalno) se v paliativni oskrbi najpogosteje uporablja z namenom doseganja lokalnega učinka. Npr. parenteralna oblika morfina, zmešana v primerno mazilo se lahko uporablja za obvladovanje lokalne bolečine, ki

jo lahko povzroča tumorska infiltracija, razraščanje ali druga nemaligna ulceracija kože (Krajnik, 1999).

Dovajanje zdravil skozi kožo (transdermalno) je v paliativni oskrbi zelo pogosta pot vnosa. Najbolj poznani in v praksi najpogosteje uporabljeni sta dve vrsti transdermalnih obližev, fentanil (Durogesic®, Epuben®) in buprenorfin (Transtec®). Pri nas smo že večkrat uspešno uporabili manj poznan transdermalni obliž z lidokainom (Versatis®), ki se primarno uporablja za zdravljenje bolečine zaradi postherpetične nevralgije, ima pa ob pravilni uporabi predvsem lokalni učinek, npr. bolečina v križu.

Glavni problem je, da se malo zdravil zanesljivo absorbira skozi kožo. Absorpcija je omejena s fizično karakteristiko kože, saj se absorpcija poveča, če je pokožnica poškodovana ali uničena, in zmanjša, če je prisotna slaba hidracija in/ali slaba prekrvavljenost kože (Hanks, Roberts, Davies, 2004).

## **Dovajanje zdravil v pljuča**

Dovajanje zdravil v pljuča (pulmonalno) se v paliativni oskrbi primarno uporablja za lajšanje kašlja in občutka težkega dihanja (dispneja) ob napredovalem raku. Zdravila, ki so v obliki finega praška ali aerosola, se dovajajo preko inhalatorja ali razpršilca (Hanks, Roberts, Davies, 2004). Najpogostejša zdravila, ki jih uporabljamo za to pot vnosa, so 0,9-% fiziološka raztopina, bronhodilatatorji in kortikosteroidi. Sistematičen pregled člankov je podprl uporabo opioidov za lajšanje občutka težkega dihanja po oralni in parenteralni poti vnosa, a ne preko inhalatorja (Jennings et al., 2002).

## **Dovajanje zdravil v hrbtenjačni kanal**

Pot vnosa v hrbtenjačni kanal (spinalno) se nanaša na dovajanje zdravil v epiduralni prostor (epiduralno, ekstraduralno) ali v subarahnoidni prostor (subarahnoidno ali intratekalno). V paliativni oskrbi se ti dve metodi primarno uporabljata za lajšanje bolečine, ko vsi ostali poskusi obvladovanja niso bili uspešni, oziroma če sistemsko zdravljenje bolečine povzroča prevelike neželene učinke (Twycross, Wilcock, Toller, 2009). Dodatna prednost teh metod dovajanja zdravil je, da so potrebni precej manjši odmerki uporabljenih analgetikov. Morfij se epiduralno uporablja v 10-krat manjšem odmerku kot v primerjavi z oralno potjo vnosa, subarahnoidno pa v 100-krat manjšem odmerku (Twycross, Wilcock, Toller, 2009).

Za dovajanje zdravil v epiduralni prostor je značilna možnost izbire med intermitentnim ali kontinuiranim načinom vnosa. Intermitentno dovajanje pomeni dovajanje

zdravil na ure (bolusno), medtem ko kontinuiran način vnosa pomeni neprekinjeno dovajanje zdravil v epiduralni prostor z možnostjo dodatnega bolusnega odmerka po potrebi, ki si ga aplicira bolnik sam.

Dovajanje zdravil v subarahnoidni prostor je možno le s kontinuiranim načinom vnosa. Odvisno od mesta vstavitve katetra je pri tej metodi vnosa zdravil možno uporabiti dodaten bolusni odmerek po potrebi, ki si ga odredi bolnik sam. Omejitve količine bolusnega odmerka je tu seveda zelo pomembna.

Novost pri nas je uporaba v celoti implantiranega subarahnoidnega kanala s podkožnim prekatom (pri nas uporabljamo prekate Port-A-Cath®). Nanj z aseptično tehniko dela priključimo primerno iglo (igle Gripper®) s podaljškom in nanj priključimo črpalko, ki vsebuje protibolečinska zdravila. Posebnost v primerjavi z v celoti implantiranimi centralnimi venskimi kanali s podkožnim prekatom je v tem, da se teh katetrov ne prebrizgava, ob kontroli lege (aspiraciji) pa se mora namesto krvi prikazati likvorska tekočina.

## **Druge poti dovajanja zdravil**

Med druge poti dovajanja zdravil sta za nas uporabni predvsem dve, v nos (intranazalno) in telesno votlino (intrakavitarno).

Intranazalna pot postaja zaradi enostavnosti uporabe v zadnjem času vedno bolj pogosta. Na svetovnem tržišču je že dlje časa prisoten intranazalni fentanil, ki pa si je svoje mesto na evropskem tržišču priboril šele julija 2009, ko je komisija Evropske agencije za zdravila izdala dovoljenje za promet s tem zdravilom (Instanyl®). Uporablja se za zdravljenje prebijajoče bolečine in tudi neodvisne raziskave kažejo, da so rezultati dobri (Good et al., 2009). Dober rezultat v paliativni oskrbi pomeni zadovoljstvo bolnika.

Intrakavitarna pot vnosa zdravil se pri nas uporablja predvsem v protibolečinski ambulanti. Obstajajo pa številna poročila o uspešni uporabi lokalnih anestetikov intrakavitarno za zdravljenje lokalne bolečine (Hanks, Roberts, Davies, 2004), npr. zdravljenje bolečine v sklepu.

## **Hipodermokliza**

Hipodermokliza je oblika parenteralne hidracije, kjer se prek subkutano vstavljenih kanil dovaja tekočina v podkožje. V Sloveniji je uporaba hipodermoklize zelo redka, znanje o možnosti hidracije v podkožje pa zelo pomanjkljivo (Jelen Jurič, Benedik, 2009).

Posebnost hipodermoklizze v paliativni oskrbi je v njenem enostavnem, učinkovitem in relativno varnem načinu hidracije. Veliko prednost ima pri hidraciji bolnikov z motnjo zavesti in bolnikov, ki imajo otežen periferen venski dostop (Slesak et al., 2003). Na splošno pa je priporočljiva za bolnike, ki so blago do zmerno dehidrirani in ne morejo piti (Ferry, Dardaine, Constans, 1999). Z bolnikovega vidika ima hipodermoklizza prednost v tem, da mu omogoča večjo mobilnost in udobje, je zanj manj obremenjujoča in, kar je še najbolj pomembno, da se lahko izvaja na njegovem domu (Ferrand, Campbell, 1996).

Najprimernejša mesta za podkožno hidracijo so prsni koš, področje nad lopatico ali pod njo, trebuh in stegna (Palliative.org, 2003). Vsako izmed teh mest ima svoje prednosti in slabosti, v praksi pa najpogosteje uporabljamo prsni koš. Ob tem moramo biti pozorni da koža, kjer imamo namen aplicirati hipodermoklizzo, ni poškodovana, vneta, da ni bila pred kratkim obsevana in da ni prisoten lokalni edem oziroma limfangioza. Ko izbiramo mesto vboda, bodimo pozorni na to, kako bo mesto vstavitve subkutane kanile vplivalo na mobilnost bolnika in pretok infuzije. Izgibati se moramo bližini sklepov in pregibov.

Zelo pomembno je, da upoštevamo priporočene standarde glede pravilnega načina vstavitve subkutane igle in primerne mesta vboda. Posledice nepravilnega ravnanja so lahko številne, npr. perforacija debelega črevesa (Mongardon et al., 2008), resna krvavitev (O'Hanlon, Sheahan, McEaney, 2009), podkožni absces (Jain, Mansfield, Wilcox, 1999) itd.

Pri nas najpogosteje uporabljena tekočina za hipodermoklizzo je fiziološka raztopina (0,9-% NaCl). Druge tekočine, ki jih uporabimo zelo redko, so še 0,45-% fiziološka raztopina (0,45-% NaCl), mešanica fiziološke raztopine in glukoze (0,9-% NaCl in 5-% glukoza), Hartmannova raztopina ter mešanica ringerja in glukoze (¼ ringerja v 5-% glukozi).

Količinsko gledano lahko dobi bolnik do 1,5 litra tekočine na dan, aplicirane na enem mestu, če pa uporabimo istočasno dve mesti aplikacije, pa lahko dobi do 3 litre tekočine na dan (Jain, Mansfield, Wilcox, 1999). Najpogostejša količina, ki jo apliciramo bolnikom pri nas, je 0,5 litra na dan. Najprimernejša hitrost infuzije je 50 do 100 ml/h, kar pomeni približno ena kapljica na štiri oziroma dve sekundi.

Pogosto vprašanje je, kdaj poseči po hidraciji in kdaj to ni potrebno. Mnenja glede te odločitve so zelo deljena. Stroka po eni strani zavzema stališče, da je pomanjkanje tekočine v terminalni fazi življenja za bolnika lahko dobrodejno, saj je posledica tega (Twycross, Wilcock, Toller, 2009):

- zmanjšana pljučna, žlezna in gastrointestinalna sekrecija s posledičnim zmanjšanjem kašlja, terminalnega hropenja, bruhanja ter potrebe po izvajanju



- aspiracij iz ust, žrela in sapnika,
- zmanjšano izločanje urina in s tem manjša inkontinenca ter manjša potreba po vstavitvi urinskega katetra,
- manj edemov in ascitesa z manj povezanimi problemi.

Po drugi strani pa zagovorniki hidracije poudarjajo, da zmanjšuje tveganost za pojav simptomov, kot so delirij ali opioidna toksičnost (sploh če se pojavi odpoved ledvic), sedacija, mioklonus, obstipacija, razjede zaradi pritiska in kserostomija (Twycross, Wilcock, Toller, 2009).

Ko obstaja negotovost glede potencialne koristi podkožne hidracije, priporočamo, da se izvede časovno omejen preizkus s postavitvijo specifičnega cilja, npr. bolniku z delirijem apliciramo parenteralno tekočino za obdobje 48 ur in opazujemo, ali se stanje izboljšuje ali ne.

## Zaključek

Dovajanje zdravil je v paliativni oskrbi zelo raznovrstno. Posebnost je v tem, da se je pogosto treba gibati zunaj postavljenih meja in se sproti prilagajati novonastalim stanjem. To še posebej velja na prehodu v terminalno obdobje, saj so za to občutljivo obdobje značilne nenadne spremembe, ko lahko že prej obvladani simptomi ponovno pridejo na površje ali se celo pojavijo novi. Glavno vodilo, kako pristopiti k obvladovanju posameznih simptomov, je ob maksimalni učinkovitosti čim večja preprostost in enostavnost tako za bolnika kot za svojce. Zavedamo se, da zdravstvena oskrba postaja vedno bolj kompleksna in specializirana. Zato je še večja ume tnost, da smo se sposobni vrniti nazaj k preprostemu, vrniti nazaj k človeku. Človek v središču paliativne oskrbe, to naj bo naš skupen cilj, ki ga poskušamo doseči.

## Literatura

1. Atkinson CV, Kirkham SR. Unlicensed uses for medication in a palliative care unit. *Palliat Med.* 1999 Mar;13(2):145-52.
2. Benedik J, Červek J, Červ B, Gugič Kevo J, Mavrič Z, Serša G, et al. Pogosta vprašanja v paliativni oskrbi. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2008.
3. Fainsinger R, Miller MJ, Bruera E, Hanson J, Maceachern T. Symptom control during the last week of life on a palliative care unit. *J Palliat Care.* 1991 Spring; 7(1):5-11.
4. Farrand S, Campbell AJ. Safe, simple subcutaneous fluid administration. *Br J Hosp Med.* 1996 Jun 5-18;55(11):690-2.

5. Ferry M, Dardaine V, Constans T. Subcutaneous infusion or hypodermoclysis: a practical approach. *J Am Geriatr Soc.* 1999 Jan;47(1):93-5.
6. Good P, Jackson K, Brumley D, Ashby M. Intranasal sufentanil for cancer associated breakthrough pain. *Palliat Med.* 2009 Jan;23(1):54-8.
7. Hanks G, Roberts CJV, Davies AN. Principles of drug use in palliative medicine. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K. *Oxford Textbook of Palliative Medicine, Third Edition.* Oxford: University Press; 2004:214-25.
8. Jain S, Mansfield B, Wilcox MH. Subcutaneous fluid administration--better than the intravenous approach? *J Hosp Infect.* 1999 Apr;41(4):269-72.
9. Jelen Jurič J, Benedik J. Hipodermokliza – varen, udoben, praktičen in cenovno ugoden postopek parenteralne hidracije. *Onkologija.* 2009;2(13):120-3.
10. Palliative.org: Hypodermoclysis (HDC) Administration Protocol for Palliative Care Patients. Edmonton Alberta: Regional Palliative Care Program; 2003. Dostopno na: <http://www.palliative.org/PC/ClinicalInfo/ClinicalPracticeGuidelines/PDFfiles/3A7HypodermoclysisAdminProtocolforPCPatients.pdf> (datum dostopa: 15.01.2010).
11. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax.* 2002 Nov;57(11):939-44.
12. Krajnik M, Zylicz Z, Finlay I, Luczak J, van Sorge AA. Potential uses of topical opioids in palliative care - report of 6 cases. *Pain.* 1999 Mar;80(1-2):121-5.
13. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Jul 16-22;366(9481):205-10.
14. Mongardon N, Le Manach Y, Tresallet C, Lescot T, Langeron O. Subcutaneous hydration: a potentially hazardous route. *Eur J Anaesthesiol.* 2008 Sep; 25 (9): 771-2.
15. O'Hanlon S, Sheahan P, McEneaney R. Severe hemorrhage from a hypodermoclysis site. *Am J Hosp Palliat Care.* 2009 Apr-May;26(2):135-6.
16. Prommer E. The role of fentanyl in cancer-related pain. *J Palliat Med.* 2009 Oct; 12(10):947-54.
17. Sasson M, Shvartzman P. Hypodermoclysis: an alternative infusion technique. *Am Fam Physician.* 2001 Nov 1;64(9):1575-8.
18. Slesak G, Schnürle JW, Kinzel E, Jakob J, Dietz PK. Comparison of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatric patients: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Feb;51(2):155-60.
19. Todd J, Davies A. Use of unlicensed medication in palliative medicine. *Palliat Med.* 1999 Sep;13(5):446.

20. Twycross R, Wilcock A, Toller CS. Symptom Management in Advanced Cancer, Fourth Edition. Nottingham: Palliatives.com Ltd; 2009.
21. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. Am J Health Syst Pharm. 2008 Dec 15;65(24):2347-57.