

УДК 612.884-053.2

DOI 10.11603/24116-4944.2022.1.13254

©Р. В. Луценко¹, І. І. Князькова²¹Полтавський державний медичний університет²Харківський національний медичний університет

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ БОЛЮ У ДІТЕЙ

Мета дослідження – узагальнення новітніх наявних даних з клінічної фармакології анальгетиків і фармакокорекції болю у дітей.

Матеріали та методи. Проведено бібліографічний пошук результатів дослідження використання анальгетиків для тамування болю у дітей з використанням баз даних PubMed EMBASE як основних пошукових систем.

Результати дослідження та їх обговорення. Представлені основні шкали оцінки болю у дітей, що адаптовані до розроблених у США і Великій Британії. Опіоїдні анальгетики досить часто використовуються при гострому болю, зокрема, морфін у дозі 50–200 мкг/кг; метадон внутрішньо у дозі 50–200 мкг/кг; внутрішньовенно фентаніл 0,5–4 мкг/кг; альфентаніл (10–20 мкг/кг); суфентаніл (10–15 мкг/кг) і реміфентаніл (5 мкг/кг). Опіоїдні анальгетики фентаніл, альфентаніл, суфентаніл і реміфентаніл препарати короткої дії застосовуються при дуже сильному і нестерпному болю. Неопіоїдні анальгетики можна використовувати при помірному болю. Може використовуватись парацетамол (ацетамінофен у дозі 12–15 мг/кг), мідазолам (50–150 мкг/кг), який не рекомендується новонародженим і пропафол (2,5 мг/кг).

Висновки. Останніми роками для тамування не гострого болю у педіатричних пацієнтів перевагу віддають неопіоїдним анальгетикам.

Ключові слова: біль у дітей; опіоїдні анальгетики; неопіоїдні анальгетики; фармакологія анальгетиків; фармакотерапія болю.

MODERN APPROACHES TO PHARMACOTHERAPY IN CHILDREN

The aim of the study – to summarize the latest available data on the clinical pharmacology of analgesics and pharmacocorrection of pain in children.

Materials and Methods. A bibliographic search for results of the study of the analgesics use for pain relief in children was conducted using PubMed EMBASE databases as the main search engines.

Results and Discussion. The main scales for assessing pain in children, adapted to those developed in the USA and Great Britain, are presented. Opioid analgesics are quite often used for acute pain, in particular, morphine at a dose of 50–200 µg/kg; methadone orally at a dose of 50–200 µg/kg; fentanyl (0.5–4 µg/kg); alfentanil (10–20 µg/kg); sufentanil (10–15 µg/kg) and remifentanil (5 µg/kg) intravenously. Short-acting opioid analgesics fentanyl, alfentanil, sufentanil, and remifentanil are used for very severe and unbearable pain. Non-opioid analgesics are prescribed for moderate pain. Paracetamol (acetaminophen at a dose of 12–15 mg/kg), midazolam (50–150 µg/kg), which is not recommended for newborns, and propafol (2.5 mg/kg) can be used.

Conclusions. In recent years, preference is given to non-opioid analgesics for non-acute pain relief in pediatric patients.

Key words: pain in children; opioid analgesics; non-opioid analgesics; pharmacology of analgesics; pharmacotherapy of pain.

Біль та його еквіваленти – одна з найчастіших причин звернення в педіатрії по медичну допомогу. У США альгологія визнана самостійною медичною спеціальністю, функціонує понад 2000 клінік та центрів з вивчення та лікування болю, набув поширення термін «медичина болю» [23].

У педіатрії вирішення проблеми болю є надзвичайно актуальною в рамках дитячої хірургії, онкології, анестезіології, неврології, кардіології, гастроентерології, ревматології, паліативної медицини, вікової фізіології та ін. Больовий синдром пов'язаний з дією патогенного подразника і характеризується суб'єктивно неприємними відчуттями, а також суттєвими змінами в організмі аж до серйозних порушень життєдіяльності. Біль як феномен сомато-сенсорний може супроводжуватися моторними, вегетативними, афективними та іншими проявами [11].

Біль – часта скарга у дітей, хоча їй не завжди надають належного значення. Біль як синдром характеризується різною виразністю і в більшості випадків супроводжується емоційними, психологічними та психічними порушеннями, що потребують фармакокорекції [22]. У дітей відсутні особливі механізми перенесення симптомів болю, але

рефлекторні нервові шляхи та медіатори почуття болю є вже на стадії внутрішньоутробного розвитку й новонароджені відчують і запам'ятовують біль. На больові відчуття діти реагують так само різнобічно, як і дорослі [8].

Оцінка болю. Змішаний біль може виникати при травмах, які ушкоджують тканини й нерви, опіках, раку. Під час обстеження лікар повинен оцінювати будь-які прояви реакції дитини (вираз обличчя, ригідність черевної порожнини, мимовільні згинання, словесні сигнали, що можуть свідчити про біль. Прояви болю зазвичай залежить від віку дитини та її розвитку. У дітей раннього віку про біль повідомляють батьки. Вони знають типову поведінкову реакцію своєї дитини на біль та можуть її оцінити. Спостереження за поведінкою дитини, пов'язаною з болем, є одним з підходів до оцінки болю у віці до трьох років і в дітей з особливими потребами [8].

У педіатрії для дітей старше 3 років для оцінювання болю використовують рейтингову шкалу болю за виразом обличчя [22].

Ця шкала включає картинку зі зображенням обличчя – усміненого, що означає відсутність болю (0 балів із 5), до утворення гримаси плачу особи, що означає

найсильніший за інтенсивністю біль (5 балів із 5). Така шкала зручна для оцінки болю у дітей та у пацієнтів з особливими потребами. Шкала Вонга – Бейкера також тісно пов'язана з показниками візуальної аналогової шкали і шкали болю за виразом обличчя (табл. 1, рис. 1) [8].

Ця шкала включає п'ять показників: плач, вираз обличчя, положення тіла, положення ніг, рухове занепокоєння. Всі параметри оцінюють в діапазоні від 0 до 5 (бали) (табл. 2).

Для оцінки виразності болю в дитини оцінюють 5 показників. Огляд дитини триває до 15 с, навіть якщо після цього поведінка дитини змінюється. Для діагностики виразності болю у дітей віком з 6 місяців до 7 років, особливо у тих, які ще не говорять або мають порушення мовлення, рекомендовано застосовувати шкалу FLACC (табл. 3).

Інтерпретація: максимальна оцінка – 10 балів, сума більше 3 означає наявність болю. Збільшення кількості

Таблиця 1. Шкала для оцінки болю за виразом обличчя у дітей старше 3 років (D. L. Wong, C. M. Baker, 1988)

Вираз обличчя	Опис	Бали
Усміхнене	Щасливий, болю немає	0
Легка посмішка	Незначна хворобливість	1
Нейтральне	Легкий біль	2
Нахмурене	Біль середньої тяжкості	3
Брови сильно нахмурені	Сильний біль	4
Плаче, відчуває себе абсолютно нещасливим	Надмірний біль, що тільки можна уявити	5

Шкала оцінки інтенсивності болю



Рис. 1. Шкала оцінки інтенсивності болю.

Таблиця 2. Дитяча шкала для оцінки ступеня болю KUSS (Kindliche unbehagens-und Schmerzskala) (W. Büttner et al., 1998)

Параметри	Характеристика	Бали
Плач	Відсутній	0
	Стогін, хникання	1
	Жалібний крик	2
Вираз обличчя	Розслаблено, посміхається	0
	Рот скривлений	1
	Гримаса	2
Положення тіла	Нейтральне	0
	Вимушене	1
	Витягується, звивається	2
Положення ніг	Нейтральне	0
	Борсається, штовхається	1
	Підтягує до тіла	2
Рухове занепокоєння	Відсутнє	0
	Незначне	1
	Неспокійний	2

Таблиця 3. Оцінка болю у дітей, які не вміють говорити або з порушеннями мовної спроможності (з 6 місяців до 7 років) (шкала FLACC)

Категорія	Оцінка		
	0	1	2
Обличчя	Не має конкретного виразу або посмішка	Не часто – гримаса або насупліні брови, замкнутість, незацікавленість	Часте та постійне тремтіння підборіддя, стиснуті щелепи
Ноги	Нормальне положення або розслаблення	Некомфортне положення, напружені, неспокійні	Брикання ногами або ноги підтягнуті
Активність	Лежить спокійно, нормальне положення, легко переміщається	Звивається, переміщається вперед і назад, напруженість	Вигинається, ригідність, сипання кінцівок
Плач	Відсутній (дитина активна або спить)	Стогін і хникання, періодичні скарги	Постійний плач, дитина кричить або схлипує, часто скаржиться
Можливість заспокоїтись	Задовільний спокійний	Заспокоюється від дотику, обіймів або розмов, можна відволікати	Важко втішити та заспокоїти

балів свідчить про зростання інтенсивності болю та потребу в застосуванні знеболювальних засобів. Оцінка інтенсивності болю є обов'язковою частиною ведення пацієнта та є подібною до значення показників життєдіяльності при ушкодженні інших органів і систем. Залежно від механізму дії, особливостей фармакодинаміки їх поділяють на опіоїдні (наркотичні) та неопіоїдні (ненаркотичні) анальгетики. Еталонним препаратом опіоїдних анальгетиків є морфін – алкалоїд опію.

Механізм дії наркотичних анальгетиків. Опіатні рецептори пов'язані з G_{12} -білками: при збудженні опіатних рецепторів пригнічується активність аденілатциклази, в результаті концентрація цАМФ у клітині знижується, відкриваються пов'язані з G_{12} -білками калієві канали (підвищується вихід калію з клітини та знижується вхід кальцію, що призводить до гіперполяризації клітинної мембрани). Внаслідок цього зменшується виділення альгогенів із пресинаптичних закінчень. Зокрема, у задніх рогах спинного мозку зменшується виділення ноцицептивного медіатора – субстанції Р [19]. Енкефаліни та ендорфіни зв'язуються з опіатними рецепторами, що затримує викид у синаптичну щілину медіаторів болю, що бере участь у передачі ноцицептивних імпульсів і надалі виникає анальгетичний ефект. Виділяють п'ять типів ОР: μ (мю), κ (каппа), σ (сигма), δ (дельта), ϵ (епсілон) [19]. Опіоїдні анальгетики збуджують відповідні рецептори, змінюють їх функцію, пригнічують ноцицептивну та активують антиноцицептивну системи. Ендогенні ліганди та опіоїдні анальгетики чинять різну дію на опіатні рецептори. Тому фармакологічні ефекти для кожного препарату пов'язані зі збудженням різних підтипів рецепторів.

Морфін погано всмоктується з шлунково-кишкового тракту, але опіоїдні анальгетики добре всмоктуються при парентеральному шляху введення. У печінці морфін значною мірою піддається метаболізму з утворенням глюкуронідів. Морфін-6-глюкуронід має більшу тривалість дії та анальгетичну активність, ніж морфін. У дітей, особливо віку, метаболізм опіоїдних анальгетиків відбувається повільно.

Максимальна концентрація морфіну в плазмі крові після приймання внутрішньо досягає через 1-2 год, при

внутрішньом'язовому та підшкірному введенні – протягом 10–30 хв. Близько 35 % введеної дози морфіну зв'язується з білками плазми крові [14]. Препарат швидко надходить у тканини із системного кровотоку і накопичується в органах, що добре постачаються кров'ю (печінка, селезінка, легені) та скелетній мускулатурі. $T_{1/2}$ складає 3 год. Морфін погано проникає через тканинні бар'єри, але при ацетилюванні двох гідроксильних груп він перетворюється на активний метаболіт – діацетилморфін (героїн), який швидко проникає через гематоенцефалічний бар'єр у тканини мозку, виявляє анальгезуючий ефект [13].

Слабкий розвиток гематоенцефалічного бар'єру в новонароджених посилює надходження морфіну в мозок і підвищує ризик пригнічення дихання. Більшість опіоїдних анальгетиків проникає через плацентарний бар'єр і можуть пригнічувати дихальний центр плода.

Морфін виділяється переважно нирками (близько 90% – у вигляді кон'югату [21], 9–12% – у незмінному вигляді з сечею), частково – екзокринними залозами. Частина глюкуронідів морфіну (до 10 %) екскретується з жовчю в кишечник. У дітей у віці від 1 тижня до 2 місяців період напіввиведення та кліренс становили (2,6 \pm 1,7) год та (11,9 \pm 5,1) мл/кг/хв відповідно. Кліренс морфіну збільшується залежно від гестаційного віку зі швидкістю 0,9 мл/кг/хв на тиждень гестації. Протягом першого тижня життя адекватний рівень препарату в крові можна підтримувати шляхом введення 100 мкг/кг морфіну з інтервалом від 4 до 6 годин у доношених дітей, а у недоношених частота введення морфіну повинна бути меншою. Морфін у новонароджених зв'язується з білками плазми крові 18–22 %.

При цьому у дітей першого місяця вік позитивно корелює з кліренсом і періодом напіввиведення морфіну, а також підвищується здатність глюкуронування морфіну. Вища разова доза морфіну – 0,02 г, найвища добова – 0,05 г. Через звикання точна токсична та смертельна дози препарату не встановлені [11].

Морфін можуть використовувати для зменшення болю. Дія цього препарату розпочинається через 5 хв після застосування, час досягнення піка ефекту від 45 до 90 хв та тривалість дії від 4 до 5 годин відповідно.

Морфін викликає вивільнення гістаміну і може призвести до гіпотензії, брадикардії та бронхоспазму, особливо у молодих людей із хронічними захворюваннями легких. Потрібно бути обережним при призначенні морфіну дітям з астмою чи бронхолегеневою дисплазією через ризик бронхоспазмів.

Середня концентрація морфіну, необхідна для забезпечення адекватного знеболення у новонароджених, становить 125 нг/мл. Концентрації морфіну вище 300 нг/мл можуть викликати побічні ефекти, зокрема вплив на шлунково-кишковий тракт і нервову систему [10].

У новонароджених від 1 до 4 днів період напіввиведення триваліший, ніж у дітей старшого віку (6,8 години проти 3,9 години). Кліренс у новонароджених коливається від 2,1 до 15,5 мл/кг/хв і є нижчим, ніж у дорослих. Нижчий кліренс і триваліший період напіввиведення у новонароджених (від 0 до 7 днів життя) пояснює велику тривалість дії морфіну у новонароджених.

Для запобігання залежності від опіоїдних анагетиків необхідно: не призначати без особливих показань, застосовувати ефект потенціювання наркотичних анагетиків препаратами інших груп, що пригнічують ЦНС.

Морфін викликає у дітей психічну та фізичну залежність. Залежність може розвинути у внутрішньоутробного у плода, якщо вагітна приймає опіоїдні анагетики. У такому випадку після народження формується абстинентний синдром. Небезпека розвитку наркоманії є основним обмеженням застосування цих препаратів у вагітних і дітей. Також препарат пригнічує дихальний центр сприяє накопиченню CO₂ в крові та в альвеолярному повітрі й сприяє розвитку дихального ацидозу. Більшість опіоїдних анагетиків, проникаючи через плацентарний бар'єр, можуть викликати асфіксію та зупинку дихання у новонародженого.

Кодеїн – метилморфін, алкалоїд опію. Має сильний протикашльовий ефект, але слабше інших опіоїдів за анагетичною дією. Менше ніж морфін пригнічує дихання, викликає сонливість, гальмує діяльність ШКТ. При помірному болю застосовують дигідрокодеїну тетрагидрат – таблетки з контрольованою системою вивільнення діючої речовини. Протипоказаний дітям до 12 років.

Тримеперидин як анагетик поступається морфіну в 2–4 рази, менше пригнічує дихальний центр, не викликає блювання, слабше збуджує центр блукаючого нерва, має помірну спазмолітичну дію, практично не проникає через плацентарний бар'єр. На відміну від морфіну, тримеперидин знижує тонус бронхів і сечового міхура, розслаблює шийку матки і дещо посилює скорочувальну здатність тіла матки, тому може використовуватися під час пологів. Не бажано використовувати у дітей до 2 років.

Фентаніл – синтетичний опіоїд, взаємодіє переважно з мю-рецепторами ЦНС, спинного мозку і периферичних тканин. Фентаніл сильніший від морфіну у 200 разів, надає швидко, але короткочасну дію, викликає м'язову ригідність. Він проникає через гематоенцефалічний бар'єр швидше, ніж морфін. Проявляє снодійний ефект. Ефект після застосування фентанілу розпочинається через 3 хв і триває до 30 хв.

При повторному введенні, як і при застосуванні інших опіоїдів, можливий розвиток толерантності та лікарської залежності [6]. Також пригнічує дихальний центр, збуджує блювальний центр і центри блукаючого нерва, викликає

появу брадикардії. Підвищує тонус гладкої мускулатури внутрішніх органів і сфінктерів, з одночасним пригніченням перистальтики, поліпшує всмоктування води з ШКТ. Знижує інтенсивність ниркового кровотоку. Призводить до збільшення вмісту амілази та ліпази у крові.

Фентаніл можуть застосовувати у новонароджених, що знаходяться на штучній вентиляції легень, з бронхолегеневою дисплазією, легеневою гіпертензією та/або діафрагмальною грижею. У новонароджених безперервна інфузія фентанілу повинна бути зменшена на 25–50 % відносно дорослих [6, 14].

Фентаніл добре розподіляється в тканинах. Він зв'язується на 77 % і 70 % з білками плазми недоношених і доношених новонароджених відповідно. Кліренс фентанілу при народженні поступово зростає після народження і досягає значень дорослих протягом перших 2 тижнів життя [24]. Фентаніл часто використовується у вигляді безперервної інфузії у новонароджених з легеневою гіпертензією або у тих, хто потребує екстракорпоральної мембранної оксигенації. М'язова ригідність з'являється після введення високих доз фентанілу, що використовується для індукції анестезії. Ригідність грудної клітки та пригнічення дихання можна лікувати налоксоном (10 мкг/кг).

У новонароджених, які перенесли хірургічну операцію, період напіввиведення фентанілу склав 463 і 750 хв, тоді як середній період напіввиведення фентанілу в здорових новонароджених становить 317 хв [14]. При інтраназальному введенні (1–2 мкг/кг) біодоступність фентанілу становить 89 % з відставанням приблизно 5 хв і періодом напіввиведення приблизно 6,5 хв. Інтраназальне введення фентанілу порівняно з внутрішньовенним, призводить до затримки середнього часу досягнення максимальної концентрації (13 хв проти 6 хв) та зниження максимальної концентрації (1,2 проти 2,0 нг/мл) [6]. Дітям віком від 2 до 12 років вводять внутрішньом'язово по 0,04 мкг/кг (0,002 мг/кг) маси тіла. Препарат не рекомендується застосовувати дітям віком до 2 років.

Створено трансдермальну форму фентанілу для лікування хронічного болю (діє до 72 год).

Алфентаніл – це потужний синтетичний опіоїд, який є похідним фентанілу, має дуже швидкий початок дії. Цей препарат рідше викликає вивільнення гістаміну, ніж фентаніл [1]. Альфентаніл показаний для знеболювання та відновлення дихальної активності при механічній вентиляції пацієнтів, що знаходяться в реанімації. Це допомагає підтримувати режим штучної вентиляції легких і покращує переносимість інкубації. Внутрішні болісні дози альфентанілу (0,5 мг/мл) можуть бути використані для додаткового знеболювання під час короткотривалих болісних процедур, таких, як фізіотерапія, ендотрахеальне введення та ін.

Альфентаніл 5 мг/мл розчину для ін'єкцій не виявляє седативної активності у дорослих. Тому рекомендується додавання відповідного снодійного чи седативного засобу. Змішування не рекомендується через необхідність індивідуального титрування обох препаратів [1].

Альфентаніл, що вводиться шляхом інфузії, слід призначати тільки при наявності апаратів для штучної вентиляції легень і можливості проведення безперервного моніторингу. Альфентаніл застосовує лише лікар, що має досвід призначення сильнодіючих опіоїдів, при безперервному внутрішньовенному введенні. Розчин Аль-

фентаніла 5 мг/мл для ін'єкцій слід розбавляти хлоридом натрію або глюкозою для внутрішньовенної інфузії. Такі розведення слід використовувати протягом 24 годин після приготування [1].

Після інтубації пацієнта можна розпочати штучну вентиляцію легень з використанням наступного режиму дозування: наприклад, дозу 5 мг можна вводити розділеними дозами протягом 10 хв, протягом яких слід проводити ретельний моніторинг артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. При виникненні гіпотензії або брадикардії швидкість введення препарату слід відповідно знизити та вжити інших відповідних заходів.

Потім дозу для отримання бажаного ефекту слід визначати індивідуально. У клінічних випробуваннях вимоги пацієнтів, зазвичай, задовольнялися дозами від 0,5 до 10 мг альфентаніла на годину.

Додаткові болюсні дози 0,5–1,0 мг альфентанілу можуть бути надані для забезпечення знеболювання під час короткотривалих болісних процедур. Пацієнтам з ожирінням дозу потрібно коректувати стосовно маси тіла.

Максимальна тривалість лікування інфузіями альфентанілу становить 4 дні. Дози 10–20 мг/кг альфентанілу достатньо для знеболювання під час ендотрахеальної інтубації та відсмоктування слизу у недоношених новонароджених [1, 14]. При анестезії концентрація в плазмі альфентанілу зв'язаного з білками плазми крові становить 67,2 % і 88,2 % у новонароджених та їх матерів відповідно. Алфентаніл піддається екстенсивному метаболізму СYP3A4, СYP3A5 та СYP3A7. Наявні дані свідчать, що кліренс альфентанілу залишається незмінним при нирковій недостатності. Однак існує підвищена вільна фракція тому дозу препарату можна зменшити порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок [14].

Однак у клінічній практиці альфентаніл не рекомендується застосовувати дітям за умов інтенсивної терапії.

Суфентаніл є одним з найсильніших синтетичних опіоїдів. Суфентаніл приблизно в 10 разів потужнішим, ніж фентаніл, що застосовується для епідурального та внутрішньовенного введення [3]. Його використовують насамперед для глибокої анестезії у пацієнтів, які перенесли операцію на серці. Кліренс цього препарату вищий у дітей порівняно з дорослими. Сульфентаніл зв'язується з α_1 -кислим глікопротеїном. Частка сульфентанілу, зв'язаного з білками плазми, у дорослих становить 0,79 у новонароджених і 0,91 [14].

Період напіввиведення сульфентанілу в новонароджених складає $13,0 \pm 5,8$, у дітей $3,6 \pm 0,7$ та $2,3 \pm 0,5$ (г). Кліренс (мл/кг/хв) становить $6,7 \pm 6,1$ (новонароджені), $18,1 \pm 2,7$ (немовлята), $16,9 \pm 3,2$ (діти), $16,9 \pm 3,2$ (підлітки) і $13,1 \pm 3,6$ (дорослі) [9]. Після епідурального введення 0,75 мг/кг суфентанілу у дітей віком від 4 до 12 років середній час до початку знеболення становить ($3 \pm 0,3$) хв, а середня тривалість знеболення близько 200 хв. Суфентаніл вводили епідурально лише обмеженій кількості дітей віком від 3 місяців до 1 року у вигляді одноразового болюсу 0,25–0,75 мг/кг для контролю післяопераційного болю.

У дітей віком від 3 місяців епідуральна болюсна доза 0,1 мг/кг суфентанілу з подальшою епідуральною інфузією 0,03–0,3 мг/кг/год у поєднанні з місцевим анестетиком амідного типу забезпечувала ефективну післяопераційну анальгезію до 72 годин після операції на нижній частині че-

ревної порожнини. Після епідурального введення 0,75 мг/кг суфентанілу 15 дітям віком від 4 до 12 років концентрація у плазмі крові, виміряна через 30, 60, 120 та 240 хвилин після ін'єкції, становила між ($0,08 \pm 0,01$) та ($0,1 \pm 0,01$) нг/мл. У 6 дітей віком від 5 до 12 років, які отримували болюс 0,6 мг/кг суфентанілу з подальшою безперервною епідуральною інфузією 0,08 мг/кг/год суфентанілу та 0,2 мг/кг/год бупівакаїну протягом 48 годин, максимальна концентрація була досягнута приблизно через 20 хвилин після болюсної ін'єкції і знаходилась між значенням, що нижче межі виявлення ($<0,02$ нг/мл), та 0,074 нг/мл [14].

Суфентаніл застосовують внутрішньовенно дітям віком від 1 місяця як додатковий знеболювальний засіб під час фази індукції та/або підтримання збалансованої загальної анестезії. Суфентаніл можна застосовувати епідурально дітям віком від 1 року для післяопераційного лікування болю після загальних хірургічних втручань, торакальних операцій та ортопедичних втручань.

Реміфентаніл є агоністом μ -опіоїдних рецепторів, що характеризується швидким початком дії та короткою тривалістю дії. Він швидко інактивується в крові та інших тканинах естеразами [15, 20]. Загальний середній період напіврозпаду реміфентанілу становить 143 хв (2,4 год). Реміфентаніл швидко метаболізується у недоношених дітей і не накопичується у дітей раннього віку. Реміфентаніл позитивно впливає при гемодинамічних/ендокринних після операційних втручань [18].

Препарат може викликати гіпотензію, особливо при поєднанні з іншими препаратами, такими як севофлураном [15].

Дименоксадол слабший за морфін і тримеперидин, але менше пригнічує дихання, не підвищує тонування блукаючого нерва, має протикашльову та спазмолітичну дію [14]. Призначають як болетамувальний засіб при болях, пов'язаних із спазмами гладкої мускулатури. Може застосовуватися окремо і в поєднанні з нейролептиками для премедикації та в післяопераційному періоді. Призначають при травмах, підготовці до стоматологічних операцій та ін. Як анальгезувальний засіб застосовують всередину дорослим по 30–60 мг 2-3 рази на день. Під шкіру та внутрішньом'язово вводять по 20-40 мг (1-2 мл 2% розчину) 2-3 рази на день. За умов стаціонару разова доза всередину може бути доведена до 80 мг, а парентерально – до 60 мг (3 мл 2 % розчину). Дозу для дітей зменшуються відповідно до віку. Анальгезувальний ефект настає швидко – через 10–15 хв після ін'єкції та через 20–30 хв після внутрішнього застосування, триває 1-2 год.

Як протикашльовий засіб дименоксадол призначають при захворюваннях дихальних шляхів і легень, що супроводжуються кашлем, в тому числі при явищах бронхоспазму. Призначають всередину дорослим по 15 мг 2-3 рази на день; дітям старше 2 років – по 5–10 мг залежно від віку. Дітям у віці до 2 років дименоксадол не призначають.

Метадон є синтетичним μ -агоністом з тривалою дією, оскільки повільно виводиться. Метадон викликає десенситизацію дельта-опіоїдних рецепторів, що беруть участь у больовій сенсibiliзації [17]. Вплив на дельта-опіоїдні рецептори зменшує толерантність, що виникає при прийманні морфіну, і як антагоніст NMDA-рецепторів метадон викликає додаткову анальгезію і відтермінування розвитку толерантності. Його ефективність аналогічна

морфіну, але він має швидше розподілення і повільніше починає діяти приблизно через 20 хв після внутрішньовенного введення та через 30–60 хв після перорального введення у дорослих і у дітей. У мікросомах печінки дорослих метадон N-деметилується СYP2B6 і СYP3A4 [4, 14]. Ці ферменти в мікросомах печінки характеризуються значною індивідуальною мінливістю.

Ефективність, безпека та фармакокінетика метадоу в новонароджених вивчена недостатньо. Метадон широко використовується для лікування синдрому відміни опіоїдів у новонароджених і дітей. Внутрішньовенне застосування метадоу є ефективним анальгетиком для полегшення післяопераційного болю. Метадон за кордоном є опіоїдом першої лінії при сильному та постійному болю у дітей [12].

Метадон проникає через плаценту і може викликати виразні симптоми відміни у новонароджених. Співвідношення концентрації метадоу у неонатальній та материнській плазмі становило 2,2:1. Орієнтовний період напіввиведення метадоу з організму у новонароджених становить 32,5 год [2].

За силою анальгетичного ефекту опіоїдні анальгетики розташовуються в такому порядку: фентаніл > бупренорфін > буторфанол > суфентаніл (залежно від дози) > пірітрамід > морфін > трамадол > омнопон > тримеперидин = тилідин > дименоксадол = кодеїн.

Неопіоїдні анальгетики широко використовуються у дітей для лікування слабого та помірного болю або окремо, або у поєднанні з опіоїдними анальгетиками для підвищення їх ефективності та зниження ризику побічних ефектів, а також й у новонароджених із сильним болем. Поряд з неопіоїдними анальгетиками для зменшення болю можуть використовуватися й інші лікарські засоби у яких присутній виразний знеболювальний ефект (психотропні, гіпотензивні, проте алергічні та ін.).

Парацетамол (ацетамінофен) безпечний і ефективний у недоношених та доношених новонароджених з легким та помірним болем, але неефективний при гострому болю.

Парацетамол єдиний засіб, що рекомендований для використання як жарознижувальний засіб у новонароджених, і нещодавно він був запропонований як доповнення до опіоїдів для післяопераційного знеболювання. Рекомендовані дози парацетамолу для перорального або ректального введення складають від 25 до 30 мг/кг/добу у недоношених новонароджених з терміном гестації 30 тижнів, 45 мг/кг/добу у недоношених новонароджених з терміном гестації 34 тижні та 60 мг/кг/добу у доношених новонароджених. Також можна застосовувати внутрішньовенно навантажувальну дозу 20 мг/кг з наступним введенням 10 мг/кг кожні 6 годин для досягнення концентрації 11 мкг/мл у новонароджених [5].

Застосування парацетамолу пренатальні і в дитячому віці може збільшити ризик розвитку бронхіальної астми у дітей. Ці ризики підвищуються за наявності у матері M1 ізоформи глутатіон-S-трансферази та стають ще вищими коли цей фермент був виявлений у дитини [7].

Швидкість кліренсу сульфатованого і глюкуронідованого парацетамолу оцінювали *in vivo* шляхом вимірювання екскреції цих сполук з сечею. Константа швидкості утворення глюкуроніду парацетамолу у новонароджених була значно менше, ніж у дорослих. Співвідношення

глюкуроніду та сульфату парацетамолу в сечі становило 0,12±0,09 у дітей віком від 28 до 32 тижнів та 0,28±0,35 у дітей віком від 32 до 36 тижнів [7]. Кліренс (мл/кг/хв) парацетамолу збільшився з 0,18 через 28 тижнів після зачаття до 2,6 через 60 тижнів.

Вважають, що концентрації парацетамолу в плазмі від 10 до 23 мкг/мл досягають рівноважного стану після приймання 15 мг/кг парацетамолу кожні 6 годин у новонародженого віком 40 тижнів. При отруєнні парацетамолом внутрішньовенно призначають хімічний антагоніст ацетилцистеїн і додатково всередину стимулятор кон'югації метіонін [16].

У дітей до 12 років рідко ушкоджується печінка при отруєнні. У цьому віці система цитохрому P450 функціонує не повною мірою і превалює кон'югація парацетамолу з активною сірчаною кислотою.

Мідазолам являє собою бензодіазепін короткої дії зі швидким початком дії і є найбільш часто використовуваним снодійним засобом для пригнічення поведінкових реакцій на біль [20]. Мідазолам і пропофол можна використовувати як додаткові засоби для знеболювання. Для седації та доза мідазоламу у новонароджених становить від 50 до 150 мкг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Для безперервної внутрішньовенної інфузії рекомендована доза становить від 10 до 60 мкг/кг/год або збільшення кліренсу. Коли потрібна мінімальна седація, мідазолам можна вводити інтраназально (200–300 мкг/кг).

Мідазолам усуває судому у новонароджених, рефрактерні до традиційного лікування. Рекомендована доза для протисудомної активності становить навантажувальну дозу 150 мкг/кг, що вводиться внутрішньовенно. Надалі потрібно підтримувати інфузію від 60 до 400 мкг/кг/год.

Показано, що для недоношених дітей з масою тіла 1 кг доза мідазоламу становить 0,03 мг/кг/год при меншій вазі дозу необхідно зменшити, та збільшити для дітей з масою тіла 1,75 кг та більше. Для дитини, яка народилася на 33-му тижні вагітності з масою тіла близько 2 кг, можна рекомендували збільшити дозу на 33 %, тобто до 0,04 мг/кг/год, а не до 0,06 мг/кг/год [14].

Біодоступність інтраназального мідазоламу коливається від 50 до 83 %. У дорослих виділення незміненого мідазоламу з сечею становить 1 %. Мідазолам гідроксильється з утворенням 1-гідроксимідазоламу під дією печінкового СYP3A4.15,131-134 та СYP3A5101,102-105. Глюкуронування до 1-гідроксимідазоламу у недоношених дітей значно пригнічене. Однак протягом перших тижнів життя значення активності ферментів метаболізму мідазоламу швидко сягають таких у дорослих [14].

Мідазолам може викликати побічні реакції у дітей і зокрема у новонароджених. Перша внутрішньовенна навантажувальна доза мідазоламу, введена недоношеним, досить часто може викликати пригнічення дихання, гіпотензію, зниження мозкового кровотоку та збудження.

ВИСНОВКИ. 1. Для забезпечення якісного лікування потрібно оцінити ступінь болю медичним працівником і батьками.

2. При використанні опіоїдів дуже швидко розвивається толерантність, особливо у новонароджених.

3. Баланс ризик/користь і виразність больового синдрому потрібно враховувати при розгляді питання знеболення опіоїдними анальгетиками чи препаратами інших груп.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alfentanil as procedural pain relief in newborn infants / E. Saarenmaa, P. Huttunen, J. Leppäluoto, V. Fellman // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 1996. – Vol. 75(2). – P. 103–107.
2. Barrington K. J. Premedication for neonatal intubation / K. J. Barrington, P. J. Byrne // *Am. J. Perinatol.* – 1998. T. 15(4). – С. 213–216.
3. Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates / B. Schmidt, C. Adelman, H. Stützer [et al.] // *Klin Padiatr.* – 2010. – Vol. 222(2). – P. 62–66.
4. Comparison of Safety and Efficacy of Methadone vs Morphine for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Clinical Trial / J. M. Davis, J. Shenberger, N. Terrin [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2018. – Vol. 172(8). – P. 741–748. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1307.
5. Cuzzolin L. Paracetamol (acetaminophen) efficacy and safety in the newborn / L. Cuzzolin, R. Antonucci, V. Fanos // *Curr Drug Metab.* – 2013. – Vol. 14(2). – P. 178–185.
6. Dewhurst E. Chest wall rigidity in two infants after low-dose fentanyl administration / E. Dewhurst, A. Naguib, J. D. Tobias // *Pediatr Emerg Care.* – 2012. – Vol. 28(5). – P. 465–468.
7. I.V. acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses / G. M. Palmer, M. Atkins, B. J. Anderson [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2008. – Vol. 101(4). – P. 523–530.
8. Ivanova S. V. Metody` ocinyuvannya bolyu v dy`tyachomu vici / S. V. Ivanova, N. B. Galiyash // *Medsestry`nstvo.* – 2017. – № 4. – P. 38–41.
9. Lundeberg S. Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice / S. Lundeberg, J. A. Roelofse // *Paediatr Anaesth.* – 2011. – Vol. 21(3). – P. 274–279.
10. Neonatal Formulary. "Morphine". Oxford University Press. 8th Edition, Great Clarendon Street, Oxford, OX2, 6DP, UK, 2020. – P. 530–533.
11. Настанови ВООЗ щодо фармакологічного лікування стійкого болю в дітей із медичними захворюваннями / за заг. ред. Л. Андріюшин, О. Брацюнь ; пер. з англ. С. Дьоми. – К. : ТОВ «Видавничий дім «Калита», 2016. – 168 с.
12. Neurodevelopmental Outcomes of Neonates Randomized to Morphine or Methadone for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome / Czyski A. J., Davis J. M., Dansereau L. M. [et al.] // *J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 219. – P. 146–151. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.12.018. Epub 2020 Jan 24.
13. Pacifici G. M. Clinical pharmacology of morphine in infants and children / G. M. Pacifici // *J. Pharmaceutics and Pharmacology Research.* – 2021. – 4(5). DOI: 10.31579/2693-7247/053.
14. Pacifici G. M. Clinical pharmacology of analgesics in infants and the pharmacologic management of pain in neonates / G. M. Pacifici // *Clinical pharmacology of analgesics in neonates.* – 2014. June 1(3). – P. 105–115.
15. Prediction of propofol clearance in children from an allometric model developed in rats, children and adults versus a 0.75 fixed-exponent allometric model / M. Y. Peeters, K. Allegaert, H. J. Blussé van Oud-Alblas [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.* – 2010. – Vol. 49(4). – P. 269–275.
16. Prenatal and infant acetaminophen exposure, antioxidant gene polymorphisms, and childhood asthma / S. O. Shaheen, R. B. Newson, S. M. Ring [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126(6). – P. 1141–1148.
17. Pain management in newborns: from prevention to treatment / E. Walter-Nicolet, D. Annequin, V. Biran [et al.] // *Paediatr Drugs.* – 2010. – Vol. 12(6). – P. 353–365.
18. Remifentanyl in neonatal intensive care and anaesthesia practice / M. G. Penido, R. Garra, M. Sammartino, Y. Pereira e Silva // *Acta Paediatr.* – 2010. – Vol. 99(10). – P. 1454–1463.
19. Ream Al-Hasani Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior / Ream Al-Hasani, Michael R. Bruchas // *Anesthesiology* December. – 2011. – Vol. 115. – P. 1363–1381. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>
20. Remifentanyl/midazolam versus fentanyl/midazolam for analgesia and sedation of mechanically ventilated neonates and young infants: a randomized controlled trial / L. Welzing, A. Oberthuer, S. Junghaenel [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 38(6). – P. 1017–1024.
21. The British national formulary for children. "Morphine". Macmillan, 78th Edition, Hampshire International Business Park, Hampshire, Lime Three Way, Basingstoke, Hampshire, UK, 2019–2020, pp: 290–294.
22. Wong D. L. Pain in children: comparison of assessment scales / D. L. Wong, C. M. Baker // *Pediatr Nurs.* – 1988. – 14(1). – P. 9–17.
23. Yaksh T. Wallace M. "Opioid, Analgesia, end Pan Management" In The Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of the Therapeutics, Brunton Hilaldandan I.I., Knollmann B.C. Eds Mc Graw Hill, 13th Edition, USA, New York, P. 355–386.
24. Young T. E. A Manual of Drugs used in neonatal care. T. E. Young, B. Mangum, A. Neofax. – New Jersey, USA: Thomson Reuters; 2010.

REFERENCE

1. Saarenmaa, E., Huttunen, P., Leppäluoto, J., & Fellman, V. (1996). Alfentanil as procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 75(2), 103–107.
2. Barrington, K.J., & Byrne, P.J. (1998). Premedication for neonatal intubation. *Am. J. Perinatol.*, 15(4), 213–216.
3. Schmidt, B., Adelman, C., & Stützer, H. [et al.]. (2010). Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates. *Klin Padiatr.*, 222(2), 62–66.
4. Davis, J.M., Shenberger, J., & Terrin, N. [et al.]. (2018). Comparison of Safety and Efficacy of Methadone vs Morphine for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.*, 172(8), 741–748. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1307.
5. Cuzzolin, L., Antonucci, R., & Fanos, V. (2013). Paracetamol (acetaminophen) efficacy and safety in the newborn. *Curr Drug Metab.*, 14(2), 178–185.
6. Dewhurst, E., Naguib, A., & Tobias, J.D. (2012). Chest wall rigidity in two infants after low-dose fentanyl administration. *Pediatr Emerg Care.*, 28(5), 465–468.
7. Palmer, G.M., Atkins, M., & Anderson, B.J. (2008). I.V. acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. *Br. J. Anaesth.*, 101(4), 523–530.
8. Ivanova, S.V., & Galiyash, N.B. (2017). Metody` ocinyuvannya bolyu v dy`tyachomu vici. *Medsestry`nstvo*, 4, 38–41.
9. Lundeberg, S., & Roelofse, J.A. (2011). Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. *Paediatr Anaesth.*, 21(3), 274–279.

10. Neonatal Formulary. "Morphine". Oxford University Press. 8th Edition, Great Clarendon Street, Oxford, OX2, 6DP, UK, 2020. – P. 530-533.
11. Andriishyn, L.I., & Bratsiun, O.P. (Eds.). (2016). *Nastanovy VOOZ shchodo farmakologichnoho likuvannia stiikoho boliu v ditei iz medychnymy zakhvoriuvanniamy [WHO guidelines regarding pharmacological treatment]*. Kyiv: TOV "Vydavnychiy dim "Kalyta" [in Ukrainian].
12. Czynski, A.J., Davis, J.M., & Dansereau, L.M. [et al.]. (2020). Neurodevelopmental Outcomes of Neonates Randomized to Morphine or Methadone for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome. *J. Pediatr.*, 219, 146-151. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.12.018. Epub 2020 Jan 24.
13. Pacifici G.M. (2021). Clinical pharmacology of morphine in infants and children. *J. Pharmaceutics and Pharmacology Research.*, 4(5). DOI: 10.31579/2693-7247/053.
14. Pacifici G.M. (2014). Clinical pharmacology of analgesics in infants and the pharmacologic management of pain in neonates. *Clinical pharmacology of analgesics in neonates*, 1(3), 105-115.
15. Peeters, M.Y., Allegaert, K., & Blussé van Oud-Alblas, H.J. (2010). Prediction of propofol clearance in children from an allometric model developed in rats, children and adults versus a 0.75 fixed-exponent allometric model. *Clin. Pharmacokinet.*, 49(4), 269-275.
16. Shaheen, S.O., Newson, R.B., & Ring, S.M. (2010). Prenatal and infant acetaminophen exposure, antioxidant gene polymorphisms, and childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 126(6), 1141-1148.
17. Walter-Nicolet, E., Annequin, D., Biran, V., Mitanchez, D., & Tourniaire, B. (2010). Pain management in newborns: from prevention to treatment. *Paediatr Drugs.*, 12(6), 353-365.
18. Penido, M.G., Garra, R., Sammartino, & M., Pereira e Silva Y. (2010). Remifentanil in neonatal intensive care and anaesthesia practice. *Acta Paediatr.*, 99(10), 1454-1463.
19. Ream, Al-Hasani, & Michael, R., Bruchas (2011). Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*, 115, 1363-1381. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>
20. Welzing, L., Oberthuer, A., Junglaenel, S., Harnischmacher, U., Stützer, H., & Roth, B. (2012). Remifentanil/midazolam versus fentanyl/midazolam for analgesia and sedation of mechanically ventilated neonates and young infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.*, 38 (6), 1017-1024.
21. *The British national formulary for children. "Morphine"*. Macmillan, 78th Edition, Hampshire International Business Park, Hampshire, Lime Three Way, Basingstoke, Hampshire, UK, 2019-2020.
22. Wong, D.L., & Baker, C.M. (1988). Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr. Nurs.*, 14 (1), 9-17.
23. Yaksh, T., & Wallace, M. "Opioid, Analgesia, end Pain Managment" *In The Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of the Therapeutics*, Brunton Hilaldandan I.I., Knoolmann B.C. Eds Mc Graw Hill, 13th Edition, USA, New York.
24. Young, T.E., Mangum, B., & Neofax, A. (2010). *A manual of drugs used in neonatal care. 23rd*. Montvale 07645, New Jersey, USA: Thomson Reuters;

Отримано 01.12.2021

Прийнято до друку 02.12.2021

Електронна адреса для листування: farmaluru@gmail.com