

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF635229>

EDN: ABQBCG



Фармакологическая коррекция боли в интра- и послеоперационном периодах в педиатрической практике

Е.Е. Яковлева^{1,2}, Е.Р. Бычков¹, А.Н. Галустян², Н.А. Курицына², Е.В. Мокренко³,
П.А. Макарова³, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обезболивание наряду с профилактикой инфекционных осложнений — основные задачи периоперационного периода. Известно, что у детей раннего возраста и новорожденных в ответ на интенсивную боль формируется стрессорная реакция. При аналогичных оперативных вмешательствах стресс-реакция, активируемая афферентными импульсами нейронов из места повреждения у новорожденных, является большей по величине, но меньшей по продолжительности, по сравнению со взрослыми. Показано, что эффективная аналгезия во время кардиохирургических операций с применением опиоидов связана с улучшением исходов оперативного вмешательства. Длительная боль высокой интенсивности у новорожденного при неэффективном обезболивании приводит к прогрессированию таких патологических состояний, как гипоксия, метаболический ацидоз, нарушения функции печени и почек, к возрастанию риска развития сепсиса, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, к повышению неонатальной смертности. На сегодняшний момент, возможности традиционных методов аналгезии остаются ограниченными. В связи с этим в качестве основных направлений повышения эффективности обезбоживания в педиатрии применяют различные схемы комбинирования неопиоидных анальгетиков, при необходимости дополняемых опиоидами, а также разрабатывают новые эффективные и безопасные лекарственные средства с анальгетической активностью.

Ключевые слова: боль; периоперационное обезбоживание; новорожденные; фармакологическая коррекция; анальгетики.

Как цитировать

Яковлева Е.Е., Бычков Е.Р., Галустян А.Н., Курицына Н.А., Мокренко Е.В., Макарова П.А., Шабанов П.Д. Фармакологическая коррекция боли в интра- и послеоперационном периодах в педиатрической практике // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2025. Т. 23, № 2. С. 137–144. DOI: 10.17816/RCF635229 EDN: ABQBCG

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF635229>

EDN: ABQBCG

Pharmacologic Management of Pain in Intraoperative and Postoperative Periods in Pediatric Practice

Ekaterina E. Yakovleva^{1,2}, Eugenii R. Bychkov¹, Anna N. Galustyan², Natalia A. Kuritsina²,
Eugenii V. Mokrenko³, Polina A. Makarova³, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Pain management, along with the prevention of infectious complications, is among the primary objectives of the perioperative period. In infants and newborns, intense pain triggers a stress response. In similar surgical interventions, the stress response activated by afferent neuronal impulses from the site of injury in newborns is greater in magnitude but shorter compared with that in adults. Effective analgesia with opioids during cardiac surgery has been shown to improve surgical outcomes. Prolonged, high-intensity pain in a newborn with ineffective analgesia leads to the progression of such pathological conditions as hypoxia, metabolic acidosis, impaired liver and kidney function, an increased risk of sepsis, disseminated intravascular coagulation, and higher neonatal mortality. At present, the capabilities of traditional analgesia methods remain limited. In this regard, the main approaches to improving the efficacy of pain management in pediatric practice include various regimens combining non-opioid analgesics, supplemented with opioids if necessary, as well as the development of new effective and safe pharmacologic agents with analgesic activity.

Keywords: pain; perioperative analgesia; newborns; drug therapy; analgesics.

To cite this article

Yakovleva EE, Bychkov ER, Galustyan AN, Kuritsina NA, Mokrenko EV, Makarova PA, Shabanov PD. Pharmacologic Management of Pain in Intraoperative and Postoperative Periods in Pediatric Practice. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2025;23(2):137–144. DOI: 10.17816/RCF635229
EDN: ABQBCG

Submitted: 18.08.2024

Accepted: 22.11.2024

Published online: 30.06.2025

ОСОБЕННОСТИ НОЦИЦЕПЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Ноцицепция (нейрональные процессы кодирования и распространения болевых импульсов) включает 4 последовательных фазы: трансдукцию, трансмиссию, модуляцию и перцепцию [1]. Формирование данных процессов в онтогенезе определяет особенности восприятия боли в периоде новорожденности [2]. Структуры, ответственные за восприятие боли и передачу болевого импульса, развиваются с 6-й недели внутриутробного развития. Большинство нейромедиаторов ноцицептивной системы обнаруживается на 12–14-й неделе гестации [3]. У новорожденного реакция на болевой раздражитель более выраженная и продолжительная, плотность болевых рецепторов больше, чем у взрослых, тактильные и проводящие волокна располагаются ближе друг к другу [4]. Ключевыми особенностями неонатальной системы восприятия боли являются гипералгезия и низкий порог восприятия боли (показано, что чувствительность к боли уменьшается с увеличением гестационного возраста), быстрое «привыкание» к повторяющемуся болевому раздражителю и истощение компенсаторных механизмов, минимальная выраженность внешних проявлений боли [5]. У недоношенных новорожденных ноцицептивные импульсы передаются при более слабом раздражении и распространяются быстрее, чем у взрослых [6].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ БОЛИ В ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ

К фармакологическим методам борьбы с болью в послеоперационном периоде относится мультимодальный подход и комбинированная фармакотерапия с применением неопиоидных и опиоидных анальгетиков, а также местных анестетиков [7]. Преимуществами **наркотических анальгетиков** (НА) считают их способность к обезболиванию, практически не имеющую ограничений, седативный эффект, относительную гемодинамическую стабильность при капельном введении, обратимость побочных эффектов. При одинаковой клинической эффективности в рекомендуемых дозах у морфина более выражены седативный и вазодилатирующий эффект, по сравнению с фентанилом. Фентанил оказывает меньшее влияние на гемодинамику. Однако необходимость длительного применения НА увеличивает вероятность возникновения толерантности и приводит к необходимости увеличения дозы препарата. Наряду с активацией антиноцицептивной системы опиоидные анальгетики вызывают сенситизацию, основанную на активации возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата и аспартата) [8].

Фармакологическая активность μ -опиоидных рецепторов связана с активацией глутаматной передачи.

Повышение тока ионов Ca^{2+} в NMDA-рецепторном комплексе приводит к увеличению синаптической активности. Таким образом опиоидные анальгетики индуцируют отсроченную дозозависимую гипералгезию и аллодинию. Несмотря на свою высокую эффективность, опиоидные анальгетики имеют серьезные недостатки: даже при непродолжительном применении может развиваться толерантность, приводящая к уменьшению их обезболивающего эффекта и требующая повышения дозы препарата [9]. Согласно исследованиям, послеоперационное использование опиоидов может сопровождаться увеличением осложнений и стоимости лечения [8, 10]. Толерантность и лекарственная зависимость, связанные с применением опиоидов уже с первых дней применения, свидетельствуют о небезопасности данной группы лекарственных средств [11, 12].

С целью послеоперационной аналгезии наиболее широко применяемыми в клинической практике опиоидными анальгетиками являются фентанил, морфин и трамадол. При терапии боли умеренной интенсивности используется комбинированная аналгезия — трамадол (в дозе 1–2 мг/кг 4–6 раз в сутки) и неопиоидный анальгетик.

Трамадол относится к сильнодействующим наркотическим анальгетикам, при этом проявляет низкий аффинитет к μ -опиоидным рецепторам, подавляет обратный захват норадреналина и серотонина, относящихся к сигнальным молекулам антиноцицептивной передачи. Среди нежелательных реакций трамадола часто отмечают рвоту и головокружение, однако данный препарат в меньшей степени, по сравнению с другими опиоидами, оказывает влияние на дыхание. При сравнении послеоперационного обезбоживания у новорожденных фентанилом [в дозе 1–2 мкг/(кг×ч)] и трамадолом [в дозе 0,1–0,2 мг/(кг×ч)] в первые 72 ч после операции эффективность препаратов была схожей при отсутствии преимуществ аналгезии с применением фентанила [13].

Для лечения сильной боли препаратами выбора являются морфин и фентанил. **Морфин** — алкалоид опиума, высокоэффективный наркотический анальгетик, применяющийся в послеоперационном периоде, для обезбоживания при различных манипуляциях и у пациентов с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Результаты рандомизированного контролируемого исследования [14], включающего 898 детей 23–32 нед. гестации, получавших морфин в сравнении с плацебо, продемонстрировали, что морфин оказывает значимый анальгетический эффект, но не улучшает отдаленные результаты: не уменьшает продолжительность ИВЛ, тенденцию к артериальной гипотензии, сроки пребывания на парентеральном питании [15, 16]. В нашей стране морфин разрешен для эпидурального введения и с этой целью чаще используется интраоперационно. Сегодня существует мнение, что применение морфина необходимо ограничить, а в качестве обязательного условия его назначения нужно рассматривать отсутствие артериальной гипотензии вследствие

возможного повышения риска внутрижелудочкового кровотечения у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела [17]. Показано, что применение морфина в неонатальном периоде может приводить к уменьшению массы тела и ухудшению когнитивных функций ребенка [18, 19].

Фентанил чаще всего применяется во время и после оперативного вмешательства, при проведении процедуры ИВЛ и характеризуется быстрым наступлением эффекта и относительно небольшой продолжительностью действия (30–90 мин). Внутривенное болюсное введение фентанила может приводить к ригидности грудной клетки у 4% новорожденных [20]. Данного эффекта можно избежать, вводя препарат медленно или применяя миорелаксанты. Считается, что фентанил в меньшей степени, чем морфин, способствует развитию гемодинамической нестабильности, поэтому ему отдают предпочтение при шоке [18]. Суточная доза препарата определяется интенсивностью боли, ответом на обезболивание, выраженностью нежелательных реакций и составляет у детей 0,5 мкг/(кг×ч), после болюсного введения в дозе 0,5 мкг/кг [7, 21].

В настоящее время существует общепринятая концепция, заключающаяся в том, что наиболее эффективная терапия неонатальной боли, позволяющая улучшить исходы в хирургии новорожденных — это применение мультимодального подхода, который включает немедикаментозные средства и фармакологические препараты. Важно избегать широкого использования опиоидов и применять системное обезболивание в сочетании с местной и/или проводниковой анестезией до, во время и после оперативного вмешательства. Преимущество использования мультимодального подхода лечения боли основано на теории задействования различных антиноцицептивных механизмов, позволяющих достигнуть максимально эффективного обезболивания, избегая при этом применения повышенных доз и побочных эффектов каждого из лекарственных средств.

Для такого неопиоидного анальгетика, как кетамин, характерна выраженная аналгезия с возможностью сохранения самостоятельного дыхания, мышечного тонуса и рефлексов. Кетамин используется для вводного наркоза, для самостоятельного обезболивания при кратковременных операциях, обработки ожоговых поверхностей и вызывает кратковременную аналгезию, амнезию и седацию. Эффективен в монотерапии или в комбинации с бензодиазепинами. Кетамин оказывает влияние на глутаматную передачу, взаимодействуя с NMDA-рецепторами, уменьшая интенсивность процессов потенциации и суммации болевых импульсов, повышает активность антиноцицепции путем воздействия на моноаминергическую трансмиссию, а также усиливает анальгетическое действие наркотических препаратов [8, 18, 22, 23]. Наиболее значимые побочные эффекты кетамина — галлюцинации (яркие, часто кошмарные сновидения, психомоторное возбуждение) после наркоза,

гиперсаливация, апноэ, ларингоспазм. Эффективность и долгосрочная безопасность кетамина у новорожденных исследованы мало, опубликованы данные о его нейротоксичности, что ограничивает применение кетамина у детей [24].

Габапентин — антиконвульсант, применяющийся для лечения нейропатической боли, оказывающий влияние на процессы аллодинии и гипералгезии, имеющие место у пациентов после оперативного вмешательства [25]. Антиноцицептивный эффект габапентина связан с подавлением активации $\alpha 2\delta$ -субъединиц потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов нейронов задних рогов спинного мозга, ингибированием глутаматной передачи и предотвращением развития wind-up-феномена [8, 26, 27]. Препарат применяется у взрослых, в педиатрической практике с целью лечения нейропатической боли габапентин не одобрен.

Показано, что **магния сульфат** является одним из препаратов с анальгетической активностью, связанной с влиянием на NMDA-глутаматные рецепторы, способным потенцировать обезболивающий эффект наркотических анальгетиков и уменьшать выраженность толерантности к опиоидам [28]. Эффективность магния сульфата зависит от различных факторов: исходная концентрация ионов Mg^{2+} в плазме, доза и продолжительность введения препарата, тяжесть состояния пациента и объем оперативного вмешательства [8].

Сахароза (глюкоза) в настоящее время обычно применяется во время коротких манипуляций, которые сопровождаются слабой или средней интенсивностью. Максимальный эффект достигается при введении препарата за 2 мин до болезненной манипуляции, его продолжительность — около 4 мин. Показана эффективность сахарозы с целью обезболивания у новорожденных при таких манипуляциях, как пункция вены, внутримышечная инъекция [29]. Анализ анальгетического эффекта глюкозы при ее пероральном применении также показал эффективность препарата у новорожденных, и в том числе недоношенных, пациентов [30].

У новорожденных пациентов выбор анальгетиков зависит от объема перенесенного оперативного вмешательства, гестационного и постконцептуального возраста, тяжести состояния, необходимости в длительной респираторной поддержке, индивидуальных особенностей восприятия боли, а также наличия противопоказаний к некоторым группам лекарственных средств, например нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС). Значимую роль играют неонатальные особенности, оказывающие непосредственное влияние на фармакодинамику и фармакокинетику анальгетиков, такие как: концентрация фетального альбумина со значительно меньшим сродством к фармакологическим агентам, уровень белков сыворотки крови и возможность увеличения свободной плазменной фракции ксенобиотиков и их нежелательных эффектов, более высокие показатели, по сравнению со взрослыми, несвязанного

билирубина, способного вытеснять лекарственные препараты из связи с альбуминами, склонность к ацидозу, в результате чего может изменяться степень ионизации молекул фармакологических веществ и др. [31]. Доказано, что включение НПВС в схему обезболивания позволяет сократить использование опиоидов и добиться хорошего обезболивающего эффекта в периоперационном периоде [32].

Парацетамол — один из наиболее часто применяемых анальгетиков у новорожденных в связи с его высокой эффективностью и оптимальным профилем безопасности [33]. При пероральном введении парацетамол назначают в дозах 10 мг/кг каждые 6 ч или 15 мг/кг каждые 8 ч. При этом необходимо учитывать, что клиренс ксенобиотиков у новорожденных снижен [34]. Имеются ограниченные данные о внутривенном введении препарата у новорожденных, рекомендуемые дозы включают нагрузочную дозу 20 мг/кг и затем поддерживающую терапию 10 мг/кг каждые 6 ч [35]. Суммарные суточные дозы для новорожденных в возрасте до 1 мес. составляют 50–60 мг/(кг×сут) и 60–75 мг/(кг×сут) для детей в возрасте 1–3 мес. [36]. Ректально парацетамол следует вводить в дозе 20 мг/кг каждые 6–8 ч. В низких дозах он безопасен для применения у новорожденных, но следует отметить редкие побочные эффекты, включающие гепато- и нефротоксичность [37]. Парацетамол также может применяться в сочетании с морфином. Такая комбинация имеет минимальные побочные эффекты и снижает потребность в опиоидном анальгетике [38]. Необходимо помнить, что следует избегать одновременного приема НПВС с антикоагулянтами, стероидами и нефротоксичными средствами. Наиболее частые нежелательные эффекты НПВС — кровотечения, желудочно-кишечные расстройства, печеночные и почечные токсические эффекты [39].

Эпидуральная анестезия практикуется у новорожденных с весом от 700 г и более в возрасте от нескольких часов жизни и более при различного рода оперативных вмешательствах, в качестве элемента мультимодального обезболивания или монотерапии в послеоперационном периоде (у детей с атрезией пищевода и тонкой кишки, трахеопищеводным свищом, омфалоцеле и гастрошизисом, диафрагмальной грыжей, кишечной непроходимостью). Механизм действия анестетика в данном случае связан с проникновением препарата в субарахноидальное пространство и с последующей блокадой болевых импульсов [40]. Токсические эффекты эпидурального введения опиатов у новорожденных и грудных детей встречаются намного реже, чем у взрослых и детей старшего возраста, особенно при введении анестетиков с низкой концентрацией раствора [41–44]. Таким образом, применение эпидуральной анестезии не оказывает влияния на церебральную перфузию у новорожденных и снижает риск нейротоксичности анестетиков, так как дает возможность не использовать анестетики центрального действия [45, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени существует мало традиционных методов анальгезии. Сохраняется высокая потребность в ограничении применения наркотических анальгетиков в интра- и послеоперационном периодах. В связи с этим, основными направлениями повышения качества обезболивания является внедрение в клиническую практику разнообразных методик комбинированной анальгезии, включающих опиоидные и неопиоидные препараты, а также разработка новых эффективных и безопасных лекарственных средств с анальгетической активностью.

Обезболивание наряду с профилактикой инфекционных осложнений — основные задачи периоперационного периода [47]. Известно, что у детей раннего возраста и новорожденных в ответ на интенсивную боль формируется стрессорная реакция [48]. При аналогичных оперативных вмешательствах стресс-реакция, активируемая афферентными импульсами нейронов из места повреждения у новорожденных, является большей по величине, но меньшей по продолжительности, по сравнению со взрослыми. Показано, что эффективная анальгезия во время кардиохирургических операций с применением опиоидов связана с улучшением исходов оперативного вмешательства [15]. Длительная боль высокой интенсивности у новорожденного при неэффективном обезболивании приводит к прогрессированию таких патологических состояний, как гипоксия, метаболический ацидоз, нарушения функции печени и почек, к возрастанию риска развития сепсиса, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, к повышению неонатальной смертности [8, 49–51]. На сегодняшний момент, возможности традиционных методов анальгезии остаются ограниченными. В связи с этим в качестве основных направлений повышения эффективности обезболивания в педиатрии применяют различные схемы комбинирования неопиоидных анальгетиков, при необходимости дополняемых опиоидами, а также разрабатывают новые эффективные и безопасные лекарственные средства с анальгетической активностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.Е. Яковлева, Е.Р. Бычков, А.Н. Галустян, Н.А. Курицына, Е.В. Мокренко, П.А. Макарова — формирование идеи и направленности исследований, разработка и дизайн методологии, формулировка ключевых целей и задач, написание текста статьи; П.Д. Шабанов — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими

лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFO

Author contributions: E.E. Yakovleva, E.R. Bychkov, A.N. Galustyan, N.A. Kuritsina, E.V. Mokrenko, P.A. Makarova: conceptualization, methodology, project administration, writing—original draft; P.D. Shabanov:

conceptualization, methodology, data curation, writing—original draft. All the authors approved the version of the draft to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, and a member of the editorial board participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain®*. 2008;137(3):473–477. doi: 10.1016/j.pain.2008.04.025
- Loginova IA. Pain and analgesia in neonatology. *Medical journal*. 2010;(2):8–14. (In Russ.) EDN: RSKJEB
- Committee on Fetus and Newborn; Committee on Drugs; Section on Anesthesiology; et al. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics*. 2000;105(2):454–461. doi: 10.1542/peds.105.2.454
- Posternak GI, Tkachova MYu, Fetisov NN, Manischenkov SN. Development of the nociceptive system in a newborn infant. *Emergency medicine*. 2013;(2):41–43. EDN: QAUHTR
- Zhirikova YuV, Kucherov Yul, Stepanenko SM. Pain in neonates: prevalence, diagnostics, prevention and treatment. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(4):37–41. EDN: PBXYJH
- Zabolotski DV, Koriachkin VA, Ulrikh GE. Postoperative analgesia in children. Are there any methods available today? *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2017;11(2):64–72. doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-2-64-72 EDN: YUFIDJ
- Ul'rikh GE, Zabolotskiy DV. Postoperative analgesia in children. What standards should we use? *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2015;9(2):40–45. doi: 10.17816/RA36258 EDN: TWRAPB
- Ovechkin AM, Efremenko IV. Postoperative pain relief: the role of drugs that affect the NMDA receptor complex. *Russian journal of pain*. 2011;(1):31–37. (In Russ.) EDN: NTRBZJ
- Chia Y-Y, Liu K, Wang J-J, et al. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anesth*. 1999;46:872–877. doi: 10.1007/BF03012978
- Wheeler M, Oderda JM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain*. 2002;3(3):159–180. doi: 10.1054/jpai.2002.123652
- Zhivolupov SA, Litvinenko IV, Samartsev IN, et al. Drug therapy for chronic musculoskeletal pain syndromes: the concept of adjuvant analgesics and the prospect of its implementation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):105–111. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-105-111 EDN: GONYLA
- Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Arbelaez Ariza CE. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and metaanalysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766–781. doi: 10.1093/pm/pnz216
- Couto Alencar AJ, Sanudo A, Ramos Sampaio VG, et al. Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(1):F24–F29. doi: 10.1136/adc.2010.203851
- Anand KJS, Hall RW, Desai N, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1673–1682. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16251-X
- Anand KJS, Hickey PR. Halothane–morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med*. 1992;326(1):1–9. doi: 10.1056/NEJM199201023260101
- Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, et al. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics*. 2005;115(5):1351–1359. doi: 10.1542/peds.2004-1398
- Perlman JM. Morphine, hypotension, and intraventricular hemorrhage in the ventilated premature infant. *Pediatrics*. 2005;115(5):1416–1418. doi: 10.1542/peds.2005-0501
- Fomichev MB. *Respiratory distress in newborns*. Ekaterinburg; 2017. (In Russ.)
- Ferguson SA, Ward WL, Paule MG, et al. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. *Neurotoxicol Teratol*. 2012;34(1):47–55. doi: 10.1016/j.ntt.2011.10.008
- Fahnenstich H, Steffan J, Kau N, Bartmann P. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in pre-

term and term infants. *Crit Care Med.* 2000;28(3):836–839. doi: 10.1097/00003246-200003000-00037

21. Apfel CC, Bacher A, Biedler A, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting: Results of the International Multicenter Protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic strategies in a controlled clinical trial of a 2×2×2×2 factorial design (IMPACT). *Der Anaesthesist.* 2005;54:201–209. doi: 10.1007/s00101-005-0803-8

22. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, et al. Small-dose S (+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 2001;92(5):1290–1295. doi: 10.1097/0000539-200105000-00040

23. Laulin J-P, Maurette P, Corcuff J-B, et al. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg.* 2002;94(5):1263–1269. doi: 10.1097/0000539-200205000-00040

24. Dong C, Anand KJS. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicol lett.* 2013;220(1):53–60. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.03.030

25. Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *J Am Soc Anesthesiol.* 2001;95(1):241–249. doi: 10.1097/0000542-200107000-00034

26. Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian journal of pain.* 2018;(4):5–41. EDN: VOUACX

27. Clinical Guidelines. Pain syndrome at children requiring palliative medical care (Part 1). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2017;4(2):100–110. (In Russ.) EDN: YUR0UT

28. Begon S, Pickering G, Eschaliere A, Dubray C. Magnesium increases morphine analgesic effect in different experimental models of pain. *J Am Soc Anesthesiol.* 2002;96(3):627–632. doi: 10.1097/0000542-200203000-00019

29. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, et al. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD001069. doi: 10.1002/14651858.CD001069.pub5

30. Bueno M, Yamada J, Harrison D, et al. A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res Manag.* 2013;18(3):153–161. doi: 10.1155/2013/956549

31. Isakov YuF, Volodin NN, Geraskina AV. *Neonatal surgery.* Moscow; 2011. (In Russ.)

32. Basse L, Raskov HH, Jakobsen DH, et al. Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br J Surg.* 2002;89(4):446–453. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.02044.x

33. Guay J, Nishimori M, Kopp S. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD001893. doi: 10.1002/14651858.CD001893.pub2

34. Shah V, Taddio A, Ohlsson A. Randomised controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79(3):F209–F211. doi: 10.1136/fn.79.3.F209

35. Allegaert K, Palmer GM, Anderson BJ. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(6):575–580. doi: 10.1136/adc.2010.204552

36. Cuzzolin L, Antonucci R, Fanos V. Paracetamol (acetaminophen) efficacy and safety in the newborn. *Curr Drug Metab.* 2013;14(2):178–185. doi: 10.2174/138920013804870637

37. Anderson BJ, Woollard GA, Holford NHG. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(2):125–134. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00231.x

38. Anand KJS. Pain panacea for opiophobia in infants? *JAMA.* 2013;309(2):183–184. doi: 10.1001/jama.2012.208359

39. Hall RW, Anand KJS. Pain management in newborns. *Clin Perinatol.* 2014;41(4):895–924. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.010

40. Bosenberg AT, Cronje L, Thomas, et al. Ropivacaine plasma levels and postoperative analgesia and infants during 48–72 h continuous epidural infusion following major surgery. *Paediatr Anaesth.* 2003;13:851–852.

41. Volchkov VA, Ignatov YuD, Strashnov VI. *Pain syndromes in anesthesiology and resuscitation.* Moscow: MEDpress-inform; 2006. 318 p. EDN: QLMZYL (In Russ.)

42. Sichkar SY, Afukov II. Epidural anesthesia in newborns and infants with surgical diseases. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2015;5(2):47–54. doi: 10.17816/psaic157 EDN: UCDNBP

43. Bosenberg AT. Epidural analgesia for major neonatal surgery. *Paediatr Anaesth.* 1998;8(6):479–483. doi: 10.1046/j.1460-9592.1998.00322.x

44. Uguralp S, Mutus M, Koroglu A, et al. Regional anesthesia is a good alternative to general anesthesia in pediatric surgery: Experience in 1,554 children. *J Pediatr Surg.* 2002;37(4):610–613. doi: 10.1053/jpsu.2002.31619

45. Beck CE, Sümpelmann R, Nickel K, et al. Systemic and regional cerebral perfusion in small infants undergoing minor lower abdominal surgery under awake caudal anaesthesia: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37(8):696–700. doi: 10.1097/EJA.0000000000001150

46. Posternak GI, Tkacheva MYu, Fetisov NN, Manishchenkov SN. Formation of the nociceptive system in a newborn child. *Emergency Medicine.* 2013;(2):41–43. EDN: QAUHTR

47. Anand KJS, Sippell WG, Green AA. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet.* 1987;329(8527):243–248. doi: 10.1016/S0140-6736(87)90065-1

48. Bromage PR, Shibata HR, Willoughby HW. Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax. *Surg Gynecol Obstet.* 1971;132(6):1051–1056.

49. Anand KJS, Aranda JV, Berde CB, et al. Analgesia and anesthesia for neonates: study design and ethical issues. *Clin Ther.* 2005;27(6):814–843. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.06.021

50. Franck LS, Cox S, Allen A, Winter I. Parental concern and distress about infant pain. *Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(1):71–75. doi: 10.1136/fn.89.1.F71

51. Goldman RD, Koren G. Biologic markers of pain in the vulnerable infant. *Clin Perinatol.* 2002;29(3):415–425. doi: 10.1016/S0095-5108(02)00014-3

ОБ АВТОРАХ

***Яковлева Екатерина Евгеньевна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-0270-0217;
eLibrary SPIN: 6728-7340; e-mail: eeiakovleva@mail.ru

Бычков Евгений Рудольфович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Галустян Анна Николаевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9679-632X; eLibrary SPIN: 3303-7650;
e-mail: dr.galustyan@gmail.com

Курицына Наталия Андреевна; eLibrary SPIN: 4361-7365;
e-mail: bely25193@yandex.ru

Мокренко Евгений Владимирович, д-р мед. наук, профессор;
eLibrary SPIN: 7315-5961; e-mail: mokrenko@newstom.ru

Макарова Полина Анатольевна; ORCID: 0009-0008-0923-4555;
eLibrary SPIN: 3096-3159; e-mail: polya.makarova.2000@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Ekaterina E. Yakovleva**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg,
197376, Russia; ORCID: 0000-0002-0270-0217;
eLibrary SPIN: 6728-7340; e-mail: eeiakovleva@mail.ru

Eugenii R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Anna N. Galustyan, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-9679-632X; eLibrary SPIN: 3303-7650;
e-mail: dr.galustyan@gmail.com

Natalia A. Kuritsina; eLibrary SPIN: 4361-7365;
e-mail: bely25193@yandex.ru

Eugenii V. Mokrenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
eLibrary SPIN: 7315-5961; e-mail: mokrenko@newstom.ru

Polina A. Makarova; ORCID: 0009-0008-0923-4555;
eLibrary SPIN: 3096-3159; e-mail: polya.makarova.2000@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru