

УДК: 616-053.31-009.7-08:612.648:613.952

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У  
НОВОРОЖДЕННЫХ.  
ЧАСТЬ II. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ  
МЕТОДЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Л.Д. Танцюра

Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
имени П.Л.Шупика МЗ Украины  
(г. Киев, Украина)

**Резюме.** Для лечения болевого синдрома у пациентов всех возрастных категорий широко используют ненаркотические анальгетики, однако убедительных доказательств эффективности как нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так и парацетамола, для купирования боли у новорожденных детей нет. Жаропонижающие и обезболивающие свойства парацетамола и НПВП обусловлены угнетением активности циклооксигеназы и ингибированием синтеза простагландинов. Однако ацетаминофен отличается от НПВП отсутствием противовоспалительных свойств. Дополнительным механизмом действия парацетамола является влияние его активных метаболитов на каннабиноидную систему организма с результирующим уменьшением тревожности, двигательной активности, мышечного тонуса, снижением температуры тела, уменьшением проявления болевого синдрома. Кроме этого, центральный ноцицептивный эффект парацетамола связывают с его воздействием на серотонинергическую систему, а также влиянием на передачу ноцицептивного сигнала на уровне спинного мозга. При сочетании с морфином парацетамол обладает опиоидсберегающим, или спаринг-эффектом. Токсическое влияние парацетамола на клетки печени вызвано его активными метаболитами, которые истощают запасы глутатиона печени, связываются со структурными элементами гепатоцитов, что ведет к некрозу и гибели клеток с последующим развитием печеночной недостаточности. У новорожденных детей снижена активность ферментов, которые способствуют образованию токсичных метаболитов, поэтому у них редко развивается ацетаминофен-индуцированное повреждение печени. Показана взаимосвязь между приемом парацетамола в раннем детском возрасте и риском возникновения бронхиальной астмы или других atopических заболеваний. Использование наркотических анальгетиков может сопровождаться респираторной депрессией, нарушениями гемодинамики, угнетением перистальтики кишечника. В качестве долгосрочных последствий болевого синдрома в неонатальном периоде отмечают нарушение цикла сон-бодрствование, развитие гипералгезии и гиперчувствительности, возникновение когнитивных расстройств. Воздействие морфина и повторяющаяся боль способствуют возникновению идентичных изменений: нарушения поведения и ограничение способности к обучению. Эти эффекты могут быть минимизированы, когда боль и морфин воздействуют одновременно. Изучаются нейтропротективные свойства дексмедетомидина, высокоселективного агониста  $\alpha$ -2-адренорецепторов, который в сочетании с наркотическими анальгетиками может минимизировать анестетик-индуцированный апоптоз и сократить негативное влияние наркотических анальгетиков на развивающийся мозг ребенка.

**Ключевые слова:** боль; новорожденные; анальгезия; парацетамол; ацетаминофен; морфин.

### Ненаркотические анальгетики

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (индометацин, ибупрофен) – группа препаратов, обладающих жаропонижающими, обезболивающими и противовоспалительными свойствами. НПВП ингибируют синтез простагландинов путем угнетения действия циклооксигеназы. При использовании ингибиторов синтеза простагландинов увеличивается риск развития легочной гипертензии, изменяется скорость мозгового кровотока, снижается скорость клубочковой фильтрации, угнетается функция тромбоцитов [1]. Препараты данной группы используют для закрытия гемодинамически значимого открытого артериального протока. Однако убедительных доказательств эффективности НПВП для купирования болевого синдрома у детей менее 3-х месяцев жизни нет [1].

Парацетамол (ацетаминофен) имеет анальгетические, антипиретические и практически не обладает противовоспалительными свойствами. Механизм действия парацетамола продолжает изучаться. Обсуждается первичная локализация его действия: угнетение синтеза простагландинов или влияние активных метаболитов парацетамола на каннабиноидные рецепторы организма. Учитывая его свойства, разумно

предположить, что парацетамол угнетает синтез циклооксигеназы, однако его действие все же отличается от действия НПВП, в частности, отсутствием противовоспалительных свойств. Ацетаминофен не ингибирует синтез тромбосана и не влияет на агрегацию тромбоцитов. Парацетамол не имеет существенного влияния на периферии, его действие проявляется в основном в центральной нервной системе.

Простагландинсинтетаза, или циклооксигеназа, является ферментом, ответственным за метаболизм арахидоновой кислоты в нестабильный простагландин  $H_2$  (предшественник других простагландинов, тромбосана  $A_2$  и простациклина) (рис. 1). Существует две формы фермента: циклооксигеназа-1, или конститутивная форма, которая постоянно функционирует в организме и циклооксигеназа-2, или индуцибельная форма, которая начинает синтезироваться и работать при определенных условиях, например, при воспалении. Циклооксигеназа содержит два активных центра: циклооксигеназный центр превращает арахидоновую кислоту в простагландин  $G_2$ , и пероксидазный центр трансформирует простогландин  $G_2$  в простагландин  $H_2$ . Парацетамол вмешивается в процесс образования простагландинов

на уровне пероксидазного центра. Кроме этого, предполагают, что парацетамол угнетает активность циклооксигеназы-3, которая находится в

центральной нервной системе. С этим механизмом действия связывают отсутствие противовоспалительного эффекта парацетамола [2].

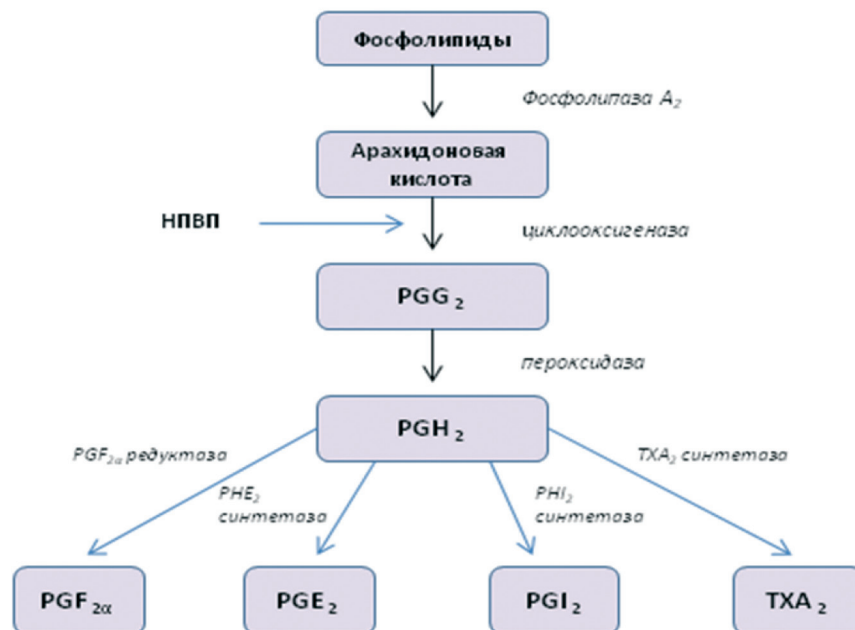


Рис.1. Схема метаболизма арахидоновой кислоты.

Ингибирующее влияние на синтез простагландинов не полностью объясняет анальгетические свойства парацетамола. Обезболивающий эффект парацетамола связан с угнетением синтеза оксида азота (NO), который, в свою очередь, является нейромедиатором, обеспечивает проведение ноцицептивного сигнала на уровне спинного мозга [2].

Согласно результатам недавних исследований было показано, что парацетамол может оказывать свое действие опосредовано, через другие дополнительные механизмы, а именно, через модуляцию эндогенной каннабиноидной системы организма. Один из активных метаболитов ацетаминофена (arachidonoylphenolamine или AM404) ингибирует захват анандамида, увеличивая, тем самым концентрацию эндогенных каннабиноидов. Анандамид является наиболее важным представителем группы данных соединений. Эффекты анандамида сходны с действием экзогенных каннабиноидов, находящихся в составе травянистого растения Cannabis из семейства коноплевых. Эндогенная каннабиноидная

система обычно находится в неактивном состоянии. Ее активируют стресс и боль. Поэтому основной ее функцией является восстановления организма после боли и стресса. При активации эндогенной каннабиноидной системы происходит уменьшение тревожности, двигательной активности, мышечного тонуса, снижение температуры тела, уменьшение проявления болевого синдрома. Каннабиноидные рецепторы локализируются во многих центральных и периферических структурах, участвующих в процессах восприятия и проведения ноцицептивных сигналов. Существует предположение о том, что парацетамол является пролекарственным соединением, а его активные метаболиты воздействуют на каннабиноидные рецепторы и фермент простагландинсинтазу H<sub>2</sub> [2].

Кроме этого, центральный ноцицептивный эффект парацетамола связывают с его воздействием на серотонинергическую систему [2]. Основные локализации действия парацетамола представлены на рис. 2.



Рис.2. Основные механизмы действия парацетамола.

Ацетаминофен часто используют для лечения боли у пациентов всех возрастных категорий, однако данных, свидетельствующих об эффективном обезболивающем эффекте у новорожденных, немного. Согласно результатам ряда исследований был показан недостаточный анальгетический эффект после перорального и ректального назначения препарата для купирования болевого синдрома при некоторых болезненных манипуляциях, в частности, вакуум-экстракции [3], циркумцизио [4] и уколе пятки [5]. Эти данные отличаются от результатов использования парацетамола у грудных детей и детей старшего возраста, у которых при использовании ацетаминофена документирован достаточный анальгетический эффект. Окончательно причина таких различий пока неизвестна. Возможно, это связано с недостаточной концентрацией препарата в крови, видом раздражителя и причиной, вызвавшей болевую реакцию, а также способами оценки боли.

Обезболивающее действие парацетамола зависит от дозы, пути введения и типа болевого раздражителя. По результатам исследований было доказано, что для достижения анальгетического эффекта необходима концентрация парацетамола в плазме крови 10 мг/л, что достигается путем внутривенного введения парацетамола в нагрузочной дозе 20 мг/кг. Поддержание указанной концентрации способствует уменьшению проявления боли на 3,4 единицы (при оценке степени выраженности болевого синдрома по шкалам). Идентичная концентрация парацетамола необходима для достижения анальгетического эффекта у детей более старшего возраста [6].

При сочетании с морфином парацетамол обладает опиодсберегающим или спаринг-эффектом, т.е. эффектом снижения дозы, когда при использовании двух препаратов, применение одного способствует уменьшению дозы второго препарата [7]. Так, у детей после обширных оперативных вмешательств внутривенное назначение парацетамола сокращало потребность в наркотических анальгетиках и уменьшало риск респираторной депрессии [8].

Вопросы безопасности и переносимости парацетамола в основном связывают с гепатотоксичностью и гемодинамическим эффектом. Токсическое влияние на клетки печени вызвано не самим препаратом, а его метаболитами, в частности, N-ацетил-p-бензолквинониминном (N-acetyl-p-benzoquinone imine) (NAPQI). NAPQI истощает запасы глутатиона печени (выполняет функцию антиоксиданта), связывается со структурными элементами гепатоцитов, что ведет к некрозу и гибели клеток с последующим развитием печеночной недостаточности [2,9]. У новорожденных детей снижена активность ферментов, которые способствуют образованию NAPQI, поэтому у них редко развивается ацетаминофен-индуцированное повреждение печени [10]. При изучении профиля безопасности было показано, что применение парацетамола в течение 48–72 часов хорошо переносится и не вызывает осложнений [11].

В качестве одного из побочного эффектов парацетамола было обнаружено умеренное снижение частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления после внутривенного введения препа-

рата. Изменения гемодинамики были зафиксированы у детей с уже имеющейся артериальной гипотензией. При этом величина среднего артериального давления снижалась меньше цифрового значения равного гестационному возрасту в неделях [12].

Согласно данным ряда эпидемиологических исследований была показана взаимосвязь между приемом парацетамола в раннем детском возрасте и риском возникновения бронхиальной астмы или других atopических заболеваний в последующие периоды жизни [13,14]. Основной механизм, с помощью которого ацетаминофен может нанести вред дыхательной системе, заключается в уменьшении антиоксидантной защиты вследствие угнетения синтеза глутатиона в дыхательных путях. Это приводит к увеличению количества кислородных радикалов в дыхательных путях, где они могут оказать свое негативное воздействие: повреждение тканей, спазм элементов гладкой мускулатуры, увеличение реактивности бронхов, увеличение проницаемости сосудов, выброс медиаторов воспаления, нарушение функции бета-адренорецепторов. Указанные эффекты могут способствовать развитию астмы и воспалению в дыхательных путях [15,16].

### Наркотические анальгетики

Фармакокинетика опиатов у новорожденных детей значительно отличается от таковой детей старшего возраста. Большой объем распределения, сниженная белковосвязывающая способность и скорость клубочковой фильтрации способствуют увеличению свободной фракции наркотического вещества в плазме крови. Особенности фармакокинетики, острота и тяжесть заболевания, незрелость гематоэнцефалического барьера создают условия для более высокого риска развития осложнений. Наиболее частым негативным свойством опиатов является респираторная депрессия. Происходит угнетение дыхательного центра, уменьшается его чувствительность к напряжению углекислого газа в крови, что вызывает снижение частоты дыхания, дыхательного объема, минутного объема вентиляции. Поэтому перед введением наркотических анальгетиков новорожденному ребенку необходимо обеспечить респираторную поддержку [17].

Развитие артериальной гипотензии при использовании опиатов связано с гистаминоподобным эффектом, который в большей степени выражен у морфина, чем у синтетических опиатов. Угнетение гемодинамики проявляется снижением ударного объема, сердечного выброса, и как результат – снижением доставки кислорода органам и тканям, что приводит к развитию гипоксемии. Кроме этого, наркотические анальгетики угнетают перистальтику кишечника, тем самым удлиняя сроки начала и выхода на полный объем энтеральных кормлений [17].

На частоту и риск возникновения осложнений влияют суммарная доза наркотического анальгетика, его сочетание с другими препаратами, длительность инфузии и скорость введения, а также общий клинический статус ребенка. Поэтому для профилактики возникновения негативных эффектов опиатов следует использовать невысокие дозы при болюсном введении, отдавать предпочтение медленной скорости инфу-

зии, помнить, что при сочетании наркотических анальгетиков с бензодиазепинами создается более высокий риск возникновения артериальной гипотензии и респираторной депрессии.

Зачастую седативные и обезболивающие препараты используют при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Однако на сегодняшний день не рекомендовано рутинное назначение морфина и фентанила во время обеспечения респираторной поддержки ввиду отсутствия доказанного позитивного влияния на катамнез этих детей [18]. Поэтому назначать опиаты необходимо индивидуально, с учетом клиники и тяжести состояния, при этом польза от назначения наркотических анальгетиков должна перевешивать риски вероятных осложнений.

Фентанил в 80–100 раз сильнее морфина, у него менее выражен гистаминоподобный эффект, поэтому может быть препаратом выбора при гиповолемии. При быстром болюсном введении существует риск возникновения ригидности грудной клетки с развитием острой гипоксии, поэтому фен-

танил необходимо вводить медленно, в течение 3–5 мин. Для купирования данного осложнения используют налоксон или мышечные релаксанты. При необходимости планового обезболивания используют инфузию фентанила в дозе 1–3 мкг/кг•час. Использование фентанила может сопровождаться развитием тахифилаксии (быстрое снижение лечебного эффекта при длительном применении), что требует увеличения дозы [17].

Тем не менее, во время плановой интубации трахеи для купирования негативных эффектов ларингоскопии зачастую все-таки используют анальгетики [19]. Обеспечение анальгезии необходимо для купирования боли, которая возникает при механическом воздействии, а также для профилактики возникновения / усугубления системной и легочной гипертензии, которые могут возникать как результат увеличения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), которое, в свою очередь является результатом существенного выброса катехоламинов в ответ на болевой раздражитель (рис. 3).



Рис.3. Физиологический ответ на интубацию трахеи / ларингоскопию.

Однако понимание необходимости обезболивания новорожденных в отделении интенсивной терапии (ОИТ) сочетается с появляющимися доказательствами негативного влияния анальгетиков на последующее развитие ребенка. Эта проблема является одной из наиболее обсуждаемой среди медицинских работников, оказывающих интенсивную помощь новорожденным. Острая боль провоцирует стрессовую реакцию организма с неблагоприятными физиологическими последствиями в виде нарушения вентиляции, увеличения внутригрудного и артериального давления, вазоконстрикции в жизненно важных органах. Такие острые реакции могут способствовать развитию внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции [20,21].

В качестве долгосрочных последствий болевого синдрома в неонатальном периоде отмечают нарушение цикла сон-бодрствование, развитие гипералгезии и гиперчувствительности, возник-

новение когнитивных расстройств. Поэтому минимизация частоты болезненных манипуляций является одним из наиболее очевидных способов уменьшить боль у новорожденных детей в ОИТ.

Несмотря на очевидные доказательства, подтверждающие преимущества обезболивания у новорожденных, параллельно появляются результаты доклинических и клинических исследований, свидетельствующие о том, что морфин влияет на гибель нейронов и микроглии [22,23]. В ходе экспериментальных исследований было показано, что морфин изменяет экспрессию белков апоптоза в различных зонах головного мозга как у животных, так и у человека. На выраженность процесса и область повреждения влияет доза и длительность применения морфина [24,25].

Однако результаты данных исследований следует интерпретировать с осторожностью, поскольку животные, которым вводился морфин, не испытывали боль и не имели состояний / за-



болеваній, характерних для дітей в ОИТ. Но при наличии боли и стресса морфин может оказывать протективное влияние против апоптоза нервных клеток. Воздействие морфина и повторяющаяся боль способствуют возникновению идентичных изменений: нарушение поведения и ограничение способности к обучению. Эти эффекты могут быть минимизированы, когда боль и морфин действуют одновременно [23,26].

При изучении катамнеза детей, которые в неонатальном периоде жизни получали морфин, было зафиксировано нарушение социальной адаптации и двигательной активности, но существенной разницы в IQ или успеваемости в сравнении с детьми, которые не получали морфин, не обнаружено [27,28]. На сегодняшний день нет убедительных доказательств негативного влияния использования морфина в неонатальном периоде на последующее развитие ребенка, но все же некоторые тонкие поведенческо-социальные изменения зафиксированы.

#### Дексметомидин

Дексметомидин является высокоселективным агонистом  $\alpha$ -2-адренорецепторов с седативным, анксиолитическим, анальгетическим и анестетическим свойствами [29]. Наиболее часто его используют как средство для седации, которое не вызывает клинически значимой респираторной депрессии. Кроме этого, по результатам ряда исследований сообщается о нейропротективных свойствах дексметомидина [30,31,32]. Было

показано, что дексметомидин ослабляет анестетик-индуцированный нейроапоптоз [31]. Поэтому, в сочетании с наркотическими анальгетиками дексметомидин может минимизировать их негативное влияние на развивающийся головной мозг [32]. В исследованиях на животных было показано, что дексметомидин предотвращает оксидантный стресс, воспаление и гибель клеток в головном мозге новорожденного, подвергнутого гипероксии [33].

Несмотря на отсутствие показаний фирмой-производителем, в последнее время растет количество сообщений об использовании дексметомидина у детей и новорожденных [34,35]. При использовании дексметомидина было показано сокращение длительности ИВЛ у недоношенных детей. А это является немаловажным фактором влияния на развитие бронхолегочной дисплазии [34].

Публикуемые экспериментальные данные и результаты обсервационных исследований свидетельствуют о позитивных эффектах применения дексметомидина у новорожденных и детей более старшего возраста. Однако на момент подготовки статьи официальных показаний его использования в педиатрии и неонатологии нет, отсутствуют рекомендации по применению препарата у данной категории пациентов фирмой-производителем. Тем не менее, дексметомидин является многообещающим нейропротективным средством у новорожденных, в том числе и недоношенных детей.

#### Литература

1. Mayock D.E. Pain and sedation in the NICU / D.E. Mayock, C.A. Gleason // *Neoreviews*. – 2013. – Vol.14. – P.22–31.
2. Anderson B.J. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action / B.J. Anderson // *Ped Anesth*. – 2008. – Vol.18. – P.915–921.
3. Effects of rectally administered paracetamol on infants delivered by vacuum extraction / R.A Van Lingen, C.M. Quak, H.T. Deinum [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2001. – Vol.94. – P.73–78.
4. Howard C.R. Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision: the effect on pain / C.R. Howard, F.M. Howard, M.L. Weitzman // *Pediatrics*. – 1994. – Vol.93. – P.641–646.
5. Shah V. Randomised controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonates / V. Shah, A. Taddio, A. Ohlsson // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 1998. – Vol.79. – P.209–211.
6. The paracetamol concentration-effect relation in neonates / K. Allegaert, G. Naulaers, S. Vanhaesebrouck [et al.] // *Paediatr Anaesth*. – 2013. – Vol.23. – P.45–50.
7. Wong I. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children / I. Wong, C. St John-Green, S.M. Walker // *Pediatr Anesth*. – 2013. – Vol.23. – P.475–49.
8. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial / I. Ceelie, S.N. de Wildt, M. van Dijk [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol.309. – P.149–154.
9. Human hepatic CYP2E1 expression during development / E.K. Johnsrud, S.B. Koukouritaki, K. Divakaran [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2003. – Vol.307. – P.402–7.
10. Cuzzolin L. Drug metabolizing enzymes in the perinatal and neonatal period: differences in the expression and activity / L. Cuzzolin // *Curr Drug Metab*. – 2013. – Vol.14. – P.167–73.
11. Pacifici G.M. Clinical pharmacology of paracetamol in neonates: a review / G.M. Pacifici, K. Allegaert // *Current Therapeutic Research*. – 2015. – Vol.77. – P.24–30.
12. Allegaert K. Haemodynamics of intravenous paracetamol in neonates / K. Allegaert, G. Naulaers // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2010. – Vol.66. – P.855–858.
13. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study / A.J. Lowe, J.B. Carlin, C.M. Bennett [et al.] // *BMJ*. – 2010. – Vol.341. – P.4616.
14. The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort / K. Wickens, R. Beasley, I. Town [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2011. – Vol.41. – P.399–406.
15. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma / H. Farquhar, A. Stewart, E. Mitchell [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2010. – Vol. 40. – P.32–41.
16. Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro / S. Dimova, P.H. Hoet, D. Dinsdale [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol*. – 2005. – Vol. 37(8). – P.1727–1737.

17. Hall R.W. Anesthesia and Analgesia in the NICU / R.W. Hall // *Clin Perinatol.*– 2012.– Vol.39(1).–P.239–254.
18. Bellu R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation / R. Bellu, K.A. de Waal, R. Zanini // *Cochrane Database Syst Rev* CD004212.
19. Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee // *Paediatr Child Health.*– 2011.– Vol.16(3).–P.159–64.
20. Taddio A. The effects of early pain experience in neonates on pain responses in infancy and childhood / A. Taddio, J. Katz // *Paediatr. Drugs.*– 2005.– Vol.7.–P.245–257.
21. Bouza H. The impact of pain in the immature brain / H.J. Bouza // *Matern. Fetal Neonatal Med.*– 2009.– Vol.22.–P.722–732.
22. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons / S. Hu, W.S. Sheng, J.R. Lokensgard [et al.] // *Neuropharmacology.*– 2002.– Vol.42.–P.829–836.
23. The Neurodevelopmental impact of neonatal morphine administration / S. Attarian, L.C. Tran, A. Moore [et al.] // *Brain Sci.*–2014.– Vol.4.–P.321–334.
24. Morphine could increase apoptotic factors in the nucleus accumbens and prefrontal cortex of rat brain's reward circuitry / S.N. Katebi, Y. Razavi, S. Zeighamy Alamdary [et al.] // *Brain Res.*–2013.– Vol.1540.–P.1–8.
25. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons / S. Hu, W.S. Sheng, J.R. Lokensgard [et al.] // *Neuropharmacology.*– 2002.– Vol.42.– P.829–836.
26. Effects of repetitive exposure to pain and morphine treatment on the neonatal rat brain / L. Duhrsen, S.H.P. Simons, M. Dzierko [et al.] // *Neonatology.*– 2013.– Vol.103.–P.35–43.
27. Does neonatal morphine use affect neuropsychological outcomes at 8 to 9 years of age? / J. De Graaf, R.A. van Lingen, A.J. Valkenburg [et al.] // *Pain.*– 2013.– Vol.154.–P.449–458.
28. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: Five-year follow-up of a randomized controlled trial / J. De Graaf, R.A. van Lingen, S.H. Simons [et al.] // *Pain.*– 2011.– Vol.152.–P.1391–1397.
29. Ramsay M.A.E. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent / M.A.E. Ramsay, D.L. Luteran // *Anesthesiology.*– 2004.– Vol.101(3).–P.787–790.
30. Dexmedetomidine provides neuroprotection: impact on ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain / X. Duan, Y. Li, C. Zhou C. [et al.] // *Acta Anaesth Scand.*– 2014.– Vol.58 (9).–P.1121–1126.
31. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats / R.D. J. Sanders, Xu, Y. Shu [et al.] // *Anesthesiology.*– 2009.– Vol.110 (5).–P.1077–1085.
32. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain / R.D. Sanders, P. Sun, S. Patel [et al.] // *Acta Anaesth Scand.*– 2010.– Vol. 54 (6).–P.710–716.
33. Neuroprotective effect of dexmedetomidine on hyperoxia-induced toxicity in the neonatal rat brain / M. Siffringer, C. von Haefen, M. Krain [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity.*–2015.
34. Successful use of dexmedetomidine for sedation in a 24-week gestational age neonate / K. O'Mara, P. Gal, J. L. Ransom [et al.] // *The Annals of Pharmacotherapy.*– 2009.– Vol.43 (10).–P.1707–1713.
35. Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates / K. O'Mara, P. Gal, J. Wimmer [et al.] // *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics.*– 2012.– Vol.17 (3).–P.252–262.

**БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ У НОВОНАРОДЖЕНИХ.  
ЧАСТИНА II. ФАРМАКОЛОГІЧНІ МЕТОДИ  
ЗНЕБОЛЕННЯ**

*Л.Д. Танцюра*

**Національна медична академія післядипломної  
освіти імені П.Л.Шупика  
(м. Київ, Україна)**

**Резюме.** Для лікування больового синдрому у пацієнтів всіх вікових категорій широко використовують ненаркотичні анальгетики, проте переконливих доказів ефективності як нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), так і парацетамолу, для купірування болю у новонароджених дітей немає. Жарознижувальні й знеболювальні властивості парацетамолу та НПЗП обумовлені пригніченням активності циклооксигенази і інгібуванням синтезу простагландинів. Однак, ацетамінофен відрізняється від НПЗП відсутністю протизапальних властивостей. Додатковим механізмом дії парацетамолу є вплив його активних метаболітів на канабіноїдну систему організму з результатом зменшення тривожності, рухової активності, м'язового тону, зниженням темпе-

**PAIN IN NEWBORNS. PART II.  
PHARMACOLOGICAL METHODS  
FOR PAIN RELIEF**

*L.D. Tantsiura*

**National Medical Academy of Postgraduate  
Education named after P.L. Shupyk  
(Kyiv, Ukraine)**

**Summary.** For the treatment of pain in patients of all age categories are widely used non-narcotic analgesics, but convincing evidence of efficacy, both non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and paracetamol for the relief of pain in newborn does not exist. Antipyretic and analgesic properties of paracetamol and NSAIDs are due to inhibition of cyclooxygenase activity and the inhibition of prostaglandin synthesis. However, acetaminophen differs from NSAIDs absence of anti-inflammatory properties. An additional mechanism of action of paracetamol is the impact of its active metabolites in the endogenous cannabinoid system with a resulting decrease in anxiety, motor activity, muscle tone, decreased body temperature, decreasing symptoms of pain. In addition, the central nociceptive effect

ратури тіла, зменшенням проявів больового синдрому. Крім цього, центральний ноціцептивний ефект парацетамолу пов'язують з його впливом на серотонінергічну систему, а також впливом на передачу ноціцептивного сигналу на рівні спинного мозку. При поєднанні з морфіном парацетамол має опіодзберігаючий, або спаринг-ефект. Токсичний вплив парацетамолу на клітини печінки викликаний його активними метаболітами, що виснажують запаси глутатіону печінки, зв'язуються зі структурними елементами гепатоцитів, що спричиняє некроз і загибель клітин з подальшим розвитком печінкової недостатності. У новонароджених дітей знижена активність ферментів, які сприяють утворенню токсичних метаболітів, тому в них рідко розвивається ацетаменофен-індуковане пошкодження печінки. Показаний взаємозв'язок між прийомом парацетамолу в ранньому дитячому віці і ризиком виникнення бронхіальної астми або інших atopічних захворювань. Використання наркотичних анальгетиків може супроводжуватися респіраторною депресією, порушеннями гемодинаміки, пригніченням перистальтики кишечника. У якості довгострокових наслідків больового синдрому в неонатальному періоді відзначають порушення циклу сон-неспанья, розвиток гіпералгезії і гіперчутливості, виникнення когнітивних розладів. Вплив морфіну і повторювана біль сприяють виникненню ідентичних змін: порушення поведінки і обмеження здатності до навчання. Ці ефекти можуть бути мінімізовані, коли біль і морфін впливають одночасно. Вивчаються нейтропротективні властивості дексмедетомідина, високоселективного агоніста  $\alpha$ -2-адренорецепторів, який у поєднанні з наркотичними анальгетиками може мінімізувати анестетик-індукований апоптоз і скоротити негативний вплив наркотичних анальгетиків на мозок дитини.

**Ключові слова:** біль; новонароджені діти; анальгезія; ацетамінофен; парацетамол; морфін.

of paracetamol is associated with its effects on serotonergic system and the influence on the transmission of nociceptive signal at the level of spinal cord. When combined with morphine, paracetamol has sparing effect. The toxic effect of paracetamol on liver cells caused by its active metabolites, which depletes the liver from glutathione, and directly damages cells in the liver, which leads to necrosis and cell death, and the subsequent development of liver failure. In newborn activity of enzymes that contribute to the formation of toxic metabolites is decreased, so they rarely develop acetaminophen-induced liver damage. It shows the relationship between the intake of paracetamol in infancy and the risk of asthma or other atopic diseases. The use of narcotic analgesics may be accompanied by respiratory depression, impaired hemodynamic, inhibition of intestinal motility. As the long-term effects of pain in the neonatal period the altered sleep-wake cycles, the development of hyperalgesia and hypersensitivity and cognitive disorders was observed. Both neonatal morphine exposure and repetitive pain have been shown to cause identical disorders: behavioral changes and abnormal learning. It is study the neuroprotective effects of dexmedetomidine, highly selective agonist of  $\alpha$ -2 adrenergic receptors, which in combination with narcotic analgesics may minimize anesthetic-induced apoptosis and to reduce the negative influence of narcotic analgesics in the child's developing brain.

**Key words:** pain; neonates; analgesia; paracetamol; acetaminophen; morphine.