

Лечение боли и страданий должно являться приоритетом для всех клиницистов. В обзорах прошлых лет [1] опубликованы данные, согласно которым обезболивание у детей, начиная с грудного возраста, далеко от совершенства. Проверки в 1970-х и 1980-х гг. [2] показали, что вероятность проведения послеоперационной анальгезии детям, в том числе и грудным, меньше соответствующего показателя у взрослых. В тот период некоторых новорожденных оперировали под минимальным обезболиванием [3], хотя такая практика и подвергалась критике [4].

Исследования, проведенные в последние 15 лет показывают, что новорожденным, грудным детям и детям последующих возрастных групп можно проводить безопасную анальгезию и анестезию, если соблюдать возрастные поправки в методиках и дозах. Хотя в настоящем обзоре основное внимание уделяется лекарственному лечению боли, но следует помнить, что несколько нефармакологических методик, в том числе, гипноз и особые когнитивные бихейвиориальные подходы показали хорошую эффективность у детей с острой или хронической болью [5, 6]. Если перестроить внутрибольничную среду так, что она больше не будет пугающей для ребенка, то, естественно, ослабнут тревога и страх, которые, сами по себе, бывают способны утяжелить боль [7]. Впрочем, наличие нефармакологических подходов не должно быть причиной отказа от подбора анальгетиков.

Развитие ноцицепции

В литературе уже освещались недавние исследования по нейробиологии боли на разных этапах филогенетического развития [8]. Эти исследования показывают, что для детей, родившихся после 26-ой недели гестации, характерна довольно высокая зрелость периферических, спинальных и супраспинальных афферентных путей передачи болевых импульсов [9], и такие дети уже реагируют на повреждение тканей специфическим поведением, а также вегетативными, гормональными и метаболическими сдвигами, указывающими на стресс или дистресс [10], причем у них нисходящие тормозящие пути развиваются позже, чем афферентные пути возбуждения [11].

В нескольких работах [12, 13] изучался вопрос, имеет ли боль у новорожденных какие-либо долговременные поведенческие последствия, если оставить ее без лечения? Новорожденные, которые подвергались обрезанию без анестезии давали более сильную реакцию дистресса при обычной иммунизации в возрасте 4 и 6 месяцев, по сравнению со сверстниками, не подвергшимися обрезанию или перенесшими обрезание под прикрытием местного анестетика [13]. Эти наблюдения представляют несомненный интерес, впрочем, интерпретировать их следует осторожно, ведь нужны подтверждающие работы, а также более длительные контролируемые исследования. Среди детей с недавно выявленным раком, которые не получили достаточного обезболивания при первом взятии костного мозга или при первой люмбальной пункции, дают в дальнейшем более выраженный дистресс на подобные мероприятия, чем дети, у которых при первой процедуре применялся сильный опиоид (оральный трансмукозальный цитрат фентанила) [14].

Учёт аспектов развития при оценке и лечении боли

Дети в возрасте 8 лет и старше могут использоваться теми же визуально-аналоговые шкалами для оценки силы боли, что и взрослые, - такая шкала наносится на линейку, которую следует располагать горизонтально. Для детей от 3 до 8 лет при самооценке силы боли можно пользоваться либо мимическими шкалами (лица на фотографиях [15] или рисунках [16-18] выстроены в ряд, в котором постепенно усиливается мимика дистресса) или шкалы с цветовой аналогией (линейки с нарастающей яркостью красного цвета, обозначающего силу боли) [19]. Сообщалось о высокой степени сходства по параметрам силы боли, полученным с применением шкалы фотографических портретов и шкалы цветовой аналогии у детей в возрасте от 3 до 7 лет после операции [20].

Использование шкал наблюдения за поведением ребенка является основным методом оценки боли у новорожденных, грудных детей и у детей в возрасте от 1 до 4-х лет, а также у детей

с нарушениями развития [21]. В таких шкалах боль оценивается по выражению лица [22], двигательным реакциям со стороны конечностей и туловища, вербальным реакциям или по сочетанию поведенческих и вегетативных изменений [23]. В некоторых подобных методиках термин "дистресс" отражает не только боль, но и страх, а также тревогу [24]. Поведенческие шкалы могут преуменьшить интенсивность продолжительных болей, если сравнивать их результаты с методиками самооценки [20].

Во время проведения хирургических операций и в условиях интенсивной терапии целесообразно документировать физиологические реакции на боль, хотя эти реакции могут быть неспецифичными. Например, тахикардия может вызываться не только болью, но и гиповолемией или гипоксемией. Следовательно, трудно бывает оценить силу боли у новорожденных, грудных детей и у детей в возрасте от 1 до 4-х лет, а также у детей со значительными нарушениями развития. Если клиническая картина не позволяет сделать определенных выводов, следует прибегнуть к применению мер, нивелирующих стресс, к которым относятся создание комфорта, питание и анестезия, при этом по эффекту можно судить о причине дистресса.

Общие аспекты фармакологии разных периодов детства

По мере развития организма, происходят изменения фармакокинетики и фармакодинамики. Тенденции развития некоторых физиологических параметров в различные возрастные периоды суммированы в табл. 1. Многие из этих тенденций определяются тем, что различные печеночные системы, ответственные за метаболизм разных лекарств, созревают с разной скоростью [25].

У новорожденных отмечается довольно низкий клиренс (на единицу веса тела) многих лекарственных веществ, по сравнению с детьми последующих возрастных групп и взрослыми, и главная причина такого различия состоит в неполной зрелости печеночных ферментных систем на момент рождения. Наоборот, по сравнению со взрослыми, дети в возрасте 2-6 лет имеют больший клиренс (нормализованный по весу) многих лекарств. Более высокая продуктивность метаболизма с участием цитохрома P-450 у этих детей, по сравнению со взрослыми, объясняется, в основном, большей массой печени на килограмм веса у детей, а не большей катализирующей способностью самого фермента [26]. Повышенные показатели клиренса у детей 2-6 лет, по сравнению со взрослыми, могут означать, что у детей должен быть укороченный интервал между дозами лекарства. Например, лекарственная форма морфина с постепенным его высвобождением, которая взрослым дается 2 раза в день, у детей должна назначаться три раза в день [27].

Генетическая вариабельность метаболизма у разных людей может усиливать или уменьшать анальгетические эффекты лекарств. Например, генетически обусловленное отсутствие подтипа 2D6 цито-хрома P-450 (а именно этот подтип превращает кодеин в морфин) может привести к неэффективности кодеина как анальгетика [28].

В первые недели жизни усиливаются почечный кровоток, гломерулярная фильтрация и тубулярная секреция, а в возрасте 8-12 месяцев эти показатели достигают уровня, наблюдаемого у взрослых. Клиренс лекарств через почки может быть особенно низок у недоношенных сразу после рождения [29].

С возрастом меняется построение тела. Доля веса тела, приходящаяся на воду, больше у новорожденных, чем у детей последующих возрастных групп. У новорожденных более значительную долю массы тела составляют ткани с высоким уровнем перфузии, в том числе, головной мозг, сердце и другие внутренние органы, и сравнительно небольшая доля представлена мышцами и жировой клетчаткой. У новорожденных довольно низка концентрация плазменных белков, связывающихся с лекарствами, к числу этих белков относятся O₄-кислый гликопротеин и альбумин. Что касается лекарств, имеющих высокую связываемость с белками, низкая концентрация белков в плазме у новорожденных может приводить к увеличению фракции свободного (несвязанного) лекарства, и, следовательно, к усилению как полезного действия, так и токсичности препарата.

Возрастные изменения содержания липидов в головном мозге и связываемости лекарств с белками могут влиять на распределение лекарств по организму, в частности, - на показатели содержания препарата в спинномозговой жидкости и в головном мозге относительно концентрации в крови, что не зависит от изменений проницаемости гематоэнцефалического

барьера. Проникновение лекарства в центральную нервную систему определяется не только пассивной диффузией, но и работой специфических веществ-переносчиков, которые могут либо не пропустить вещество, либо обеспечить его вход в мозг. К этим переносчикам относятся Р-гликопротеины [30].

На детей приходится довольно малая доля рынка фармацевтических компаний, ведь эти компании долгое время неохотно проводили клинические исследования в сфере педиатрии [31]. Естественно, что педиатрические исследования необходимы для определения реакции детей на лекарства и выявления токсических эффектов, зависящих от возраста. В последние 7 лет была принята серия федеральных законов и рекомендаций, которые поощряют клинические испытания у детей, и, наконец, в 2000 г. вышло "окончательное постановление", которое действует на момент написания настоящей статьи. Испытания среди детей обязательны для любого лекарства, которое расценивается Управлением по лекарствам и продуктам питания США как потенциально клинически полезное для достаточно большого числа новорожденных, грудных и детей старше 1 года, а также подростков.

Большинство лекарств выпускается в формах, предназначенных для применения среди взрослых, и расчет их доз или разведении в педиатрической практике может привести к ошибкам. К распространенным ошибкам в расчете доз для педиатрии [32] относятся случаи, когда путают миллиграммы и микрограммы, неправильно понимают десятичные доли, принимают дневную дозу за разовую (например, предписана доза 100 мг на килограмм в день, разделенная на дозы, следующие с 6-часовым интервалом, а вместо этого каждые 6 часов дают дозу 100 мг на килограмм).

Парацетамол, аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты

В педиатрии применение аспирина начало сокращаться в 1970-е годы, после сообщений о том, что он имеет отношение к развитию гепатогенной энцефалопатии Рея [33]. Аспирин остается в практике, как препарат, эффективный при ревматологических нарушениях, а также как препарат, ингибирующий адгезию тромбоцитов. При сравнении аспирина и ибупрофена при артрите у детей обнаружено, что оба препарата одинаково эффективны, но предписания по приему ибупрофена соблюдались более дисциплинированно, и у него отмечалось меньше побочных эффектов [34]. Аспирин рекомендуется применять в дозе 10-15 мг/кг каждые 4 часа per os. Терапевтические концентрации аспирина в плазме для контроля лихорадки составляют 15-20 мг на децилитр. Рекомендации по дозировке аспирина, парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) суммированы в табл. 2.

Парацетамол (ацетаминофен) потеснил аспирин и стал самым часто применяемым антипиретиком и легким анальгетиком у детей. Концентрации в плазме, эффективные для контроля лихорадки и для анальгезии [35] составляют 10-20 мкг/мл. Рекомендуется доза 10-15 мг/кг, применяемая каждые 4 ч. Ректальное введение характеризуется замедленным и переменным всасыванием, при этом разовая доза 35-45 мг/кг обычно позволяет достичь терапевтических концентраций в плазме [36], при этом клиренс удлинен. Последующие ректальные дозы должны быть меньше (например, 20 мг/кг), а интервал между дозами должен быть, по меньшей мере 6-8 ч, то есть больше, чем при приеме внутрь [36, 37]. Разовые ректальные дозы в 20 мг/кг обеспечивают нетоксичные концентрации в плазме у недоношенных новорожденных [38].

Ежедневная суммарная доза парацетамола при пероральном или ректальном применении не должна превышать 100 мг/кг в день у детей старше 1 года, 75 мг/кг у грудных детей, 60 мг/кг для новорожденных, включая недоношенных, родившихся после 32 недели, и 40 мг/кг для недоношенных новорожденных, чей гестационный возраст составлял 28-32 нед. Адекватным режимом дозирования для недоношенного новорожденного, чей гестационный возраст составил 30 нед, считается 20 мг/кг каждые 12 часов. Превышение рекомендуемых доз приводило к печеночной недостаточности как у грудных детей, так и у детей последующих возрастных групп.

НПВП широко применяются у детей. В систематических обзорах показано, что у взрослых разные НПВП мало отличаются друг от друга по обезболивающему эффекту, причем инъекционный путь введения не дает существенного преимуществ перед приемом внутрь [39]. Фармакокинетические исследования нескольких НПВП у детей продемонстрировали, что с учетом

веса, у детей, по сравнению со взрослыми, клиренс и объем распределения выше, а периоды полувыведения такие же [40].

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и почек от коротких курсов ибупрофена или парацетамола у детей бывают довольно редко [41]. В некоторых исследованиях, в которых парацетамол сравнивался с НПВП, не обнаружено разницы в эффективности обезболивания [42], в то время как в других исследованиях получена лучшая анальгезия от применения НПВП [43]. НПВП могут увеличивать риск кровотечения после тонзиллэктомии [44]. НПВП обеспечивают хорошую послеоперационную анальгезию, при этом дети имеют меньшую потребность в опиоидах, чем в группах контроля, в которых не давались НПВП [45].

Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2) [46] были разработаны как препараты, которые сохраняют обезболивающие и противовоспалительные эффекты НПВП, но не имеют такого риска раздражения слизистой желудка и кровотечения из него. В литературе мало работ по применению ингибиторов COX-2 у детей [47], в качестве примера можно привести работу по нимезулиду (nimesulide) [48], который не применяется в США. Необходимы дополнительные крупномасштабные исследования для оценки действенности, экономической эффективности и по соотношению риска и полезного эффекта препаратов данной группы.