

Zastosowanie nalbufiny w anestezjologii pediatrycznej

The use of nalbuphine in paediatric anaesthesia

Anna Kubica-Cielińska, Marzena Zielińska

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Abstract

Nalbuphine is an agonist-antagonist opioid. It causes analgesic and sedative effect and because of ceiling effect it does not cause a respiratory depression. In a perioperative therapy of paediatric patients it may be used for premedication, sedation during diagnostic procedures as well as for postoperative pain treatment. It reverses adverse reactions of other opioids such as itch or urinary retention, not significantly influencing its analgetic properties. After sevoflurane anaesthesia of small children, it reduces the incidences of emergence agitation. Nalbuphine is considered a safe drug, which causes nausea and vomiting less frequently than other opioids. Analgesic effect, the ability to provide moderate sedation and a large margin of safety make that analgesic often used for paediatric patients.

Key words: postoperative analgesia, nalbuphine, children

Słowa kluczowe: analgezja pooperacyjna, nalbufina, dzieci

Anestezjologia Intensywna Terapia 2015, tom XLVII, nr 3, 259–263

Nalbufina jest syntetycznym opioidem z grupy pochodnych fenantrenu o działaniu agonistyczno-antagonistycznym, zbliżonym budową do naloksonu i oksymorfonu. Używana jest do leczenia bólu o słabym i średnim natężeniu. Mechanizm działania nalbufiny polega na agonizmie w stosunku do receptorów KOR (κ) i MOR (μ) i w rezultacie analgezji i sedacji oraz zabezpieczeniu przed zależną od blokady receptorowej niewydolnością oddechową. W przypadku nalbufiny występuje „efekt pułapowy”, co oznacza, że po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu, przy podażu kolejnych dawek nie potencjalizuje się jej działanie przeciwbólowe, ale także nie zwiększa się ryzyko rozwoju niewydolności oddechowej [1]. Powoduje to, że jest ona uznawana za lek o stosunkowo małej zdolności wywołania niewydolności oddechowej. Ten specyficzny mechanizm działania dający silny efekt przeciwbólowy połączony z wywoływaniem umiarkowanej sedacji przy stosunkowo

rzadkich działaniach niepożądanych sprawia, że jest to lek chętnie stosowany w terapii przeciwbólowej u dzieci.

Nalbufina może być podawana drogą parenteralną, słabo natomiast wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie terapeutyczne w osoczu zapewniające skuteczną analgezję wynosi $12 \mu\text{g l}^{-1}$. Jest metabolizowana w wątrobie przez cytochrom P-450, CYP 3A4 oraz 2C19 i rozkładana do N-hydroksycetocyclobutylometylonornalbupfiny i hydroksylowanych pochodnych, wydalanych przez nerki. Mechanizm oczyszczania wątrobowego ściśle koreluje z wielkością przepływu krwi przez wątrobę i zależy od wieku. Jest on mały w okresie noworodkowym, następnie zwiększa się i osiąga maksimum około pierwszego roku życia, a później ulega stopniowemu zmniejszeniu, aż do osiągnięcia przez dziecko wieku dorosłego [2]. Czas połowicznej eliminacji wynosi od 0,9 h dla dzieci w wieku od 1,5 do 8,5 roku, do 1,9 h u młodych dorosłych [3].

Należy cytować anglojęzyczną wersję:

Kubica-Cielińska A, Zielińska M: The use of nalbuphine in paediatric anaesthesia. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 252–256.

Powodowane przez nalbufinę analgezja i sedacja, a także zdolność do wywoływania dysforii są spowodowane pobudzeniem receptora KOR (*kappa*). Natomiast działanie antagonistyczne w stosunku do receptora MOR (*mi*) zmniejsza ryzyko wystąpienia depresji oddechowej spowodowanej przez agonistów opioidowych stosowanych w trakcie operacji, a także, poprzez „efekt pułapowy”, zabezpiecza przed wystąpieniem depresji oddechowej podczas terapii tym lekiem. Dawka wykazująca maksymalne działanie przeciwbólowe wynosi 0,3–0,4 mg kg⁻¹. Przekroczenie jej nie powoduje zwiększenia efektu analgetycznego, ale też nie zwiększa znacząco ryzyka wystąpienia niewydolności oddechowej. Opisano przypadek omyłkowego podania dziesięciokrotnie większej niż należna dawki leku u niemowlęcia, co spowodowało jedynie przedłużenie sedacji, bez wystąpienia niewydolności oddechowej [4]. Uważa się, że lek ten stosowany w dawkach rekomendowanych nie powoduje depresji oddechowej u dzieci. Wielu autorów uznaje ten opioid za lek o bezpiecznym profilu działania [4–6]. Należy jednak zachować ostrożność w jego dawkowaniu u osób, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej, między innymi u dzieci z chorobami nerwowo-mięśniowymi, zaburzoną regulacją ośrodka oddechowego, po urazach czaszkowo-mózgowych lub otrzymujących jednocześnie inne leki mogące powodować depresję oddychania. U tych chorych dawkowanie nalbufiny powinno być ostrożne, starannie miareczkowane, a w trakcie terapii należy stale monitorować podstawowe funkcje życiowe.

Inne działania niepożądane nalbufiny to senność, nudności, wymioty, dysforia i zaczerwienienie skóry. Występują one jednak stosunkowo rzadko, Bressole i wsp. [2] stwierdzili senność u 32%, nudności u 13,6% i retencję moczu u 13,6% osób otrzymujących nalbufinę po fundoplikacji laparoskopowej z powodu refluksu żołądkowo-przełykowego [2]. Nalbufina wywiera słaby wpływ na perystaltykę przewodu pokarmowego. Rzadziej niż inne opioidy powoduje nudności i wymioty [4]. Nie ma wpływu na mięsień wypieracz pęcherza moczowego [7], nie powinna więc powodować problemów z opróżnianiem pęcherza. Duże dawki, podawane w bolusach mogą być przyczyną zaburzeń dysforycznych — zwłaszcza u starszych dzieci. Aby tego uniknąć, należy lek miareczkować i nie przekraczać jednorazowo dawki 5 mg [4]. Nalbufina nie ma potencjału uzależniającego, natomiast należy pamiętać, że u chorych uzależnionych od opioidów jej działanie antagonistyczne na receptor MOR (*mi*) może wywołać cechy zespołu z odstawienia. Porównując nalbufinę z morfiną, trzeba podkreślić jej mniejszą siłę działania przeciwbólowego i brak możliwości nieograniczonego eskalowania dawki z uwagi na wspomniany wcześniej „efekt pułapowy”, ale także znacznie mniejsze zagrożenie wystąpieniem działań niepożądanych (depresja oddechowa, nud-

ności i wymioty, świąd skóry czy retencja moczu). Wykazuje ona także mniejszy niż morfina wpływ na układ sercowo-naczyniowy [2]. W porównaniu z tramadolem, nalbufina wykazuje porównywalną siłę działania przeciwbólowego, powoduje silniejszą i dłużej trwającą sedację. Jej podaż nieco rzadziej towarzyszą nudności i wymioty, a ponadto zwraca uwagę większa stabilność analgezji w przypadku stosowania ciągłego wlewu dożylnego [8–10].

Nalbufina to lek znany i stosowany od wielu lat w leczeniu bólu, również u dzieci. W Polsce jest dostępna od 2013 roku i zarejestrowana do terapii bólu u osób w wieku powyżej 18. miesiąca życia. Nie jest zamieszczona w wykazie środków odurzających i substancji psychotropowych, może więc być przechowywana z pozostałymi lekami i ordynowana na zwykłych zasadach.

NALBUFINA W LECZENIU BÓLU POOPERACYJNEGO U DZIECI

Operacja to dla każdego dziecka duży stres, a towarzyszący uszkodzeniu tkanek ból jest odczuciem niepożądanym. Udowodniono, że odczuwanie bólu przez dzieci w okresie pooperacyjnym wiąże się z większą częstością występowania powikłań okołoperacyjnych, dłuższym pobytem w szpitalu i gorszym gojeniem się ran. Źle leczone dolegliwości bólowe mogą być przyczyną zmiany prognozy odczuwania bólu w życiu późniejszym lub zaburzeń emocjonalnych. W postępowaniu okołoperacyjnym u małych dzieci należy także uwzględnić specyfikę psychiki i stopnia rozwoju małego pacjenta – brak możliwości zrozumienia przez niego sytuacji, w której się znalazł, i niechęć do współpracy. Konieczność zapewnienia dziecku maksymalnego komfortu zarówno w czasie operacji, jak i przez cały okres po niej, skłania do poszukiwania metod skutecznej i bezpiecznej analgezji pooperacyjnej. Obecnie przychyła się do koncepcji leczenia bólu przy wykorzystaniu wszystkich możliwych metod analgezji: regionalnej — począwszy od ostrykiwania rany operacyjnej poprzez rozmaite techniki znieczulenia regionalnego, aż po znieczulenie przewodowe ciągłe; analgezji farmakologicznej, wykorzystującej synergistyczne działanie przeciwbólowe leków o różnym mechanizmie działania i rozmaitych preparatów wspierających, o działaniu sedującym, przeciwłękowym, przeciwwymiotnym i nasennym oraz analgezji niefarmakologicznej – obejmującej wszystkie te działania, których celem jest stworzenie dziecku przyjaznej, empatycznej atmosfery i zapewnienie dostępu do zajęć lub zabaw, które zajmują jego uwagę. Wśród tych ostatnich najistotniejsze jest zapewnienie stałej obecności rodziców. Towarzystwo bliskich powoduje uspokojenie dziecka, poprawia jego komfort i zmniejsza zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe [11, 12].

Z uwagi na zdolność do wywoływania umiarkowanej sedacji i silne działanie przeciwbólowe nalbufina jest jednym

z rekomendowanych leków do stosowania w leczeniu bólu pooperacyjnego u dzieci powyżej 18 miesiąca życia [13]. Nadaje się do terapii bólu po zabiegach powodujących dolegliwości o natężeniu umiarkowanym do dużego zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi czy analgezą regionalną. Nie jest natomiast wystarczająco silnym analgetykiem w monoterapii bólu po takich zabiegach jak torakotomia, rozległe zabiegi brzuszne czy ortopedyczne.

Nalbufina może być podawana dożylnie, domięśniowo, podskórnice oraz doszypikowo. Z uwagi na niepewne i zmienne wchłanianie z przewodu pokarmowego nie powinna być podawana drogą enteralną. Podana dożylnie pojedyncza dawka zaczyna działać w przeciągu 2–3 minut, osiąga maksymalny efekt przeciwbólowy po około 10 minutach, a działanie przeciwbólowe utrzymuje się przez 120–300 min. Podawanie leku drogą domięśniową u dzieci nie powinno być stosowane z uwagi na towarzyszący dodatkowy ból oraz niepewne wchłanianie z mięśni, a co za tym idzie, trudną do określenia skuteczność działania przeciwbólowego.

W leczeniu bólu pooperacyjnego nalbufina może być stosowana w postaci pojedynczych bolusów w dawce $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$, powtarzanych w miarę potrzeby co 3–6 h. Jeżeli powtarzane bolusy są niewystarczające, lub dziecko wymaga zbyt częstej podaży kolejnych dawek, należy rozważyć zastosowanie nalbufiny w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, co zapewnia stabilną i skuteczną analgezę pooperacyjną. U osób poddawanych operacjom związanym z większym urazem tkanek lub z koniecznością przymusowego unieruchomienia po zabiegu, czy we wszystkich przypadkach, gdzie umiarkowana sedacja dziecka może być korzystna dla przebiegu okresu pooperacyjnego, należy zastosować nalbufinę w ciągłym wlewie dożylnym w dawce $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ bezpośrednio po zabiegu operacyjnym. W przypadku braku zadowalającej analgezji szybkość wlewu można zwiększać aż do dawki $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ [4].

Innym sposobem stosowania nalbufiny jest jej podawanie w systemie podaży kontrolowanej przez chorego (PCA, *patient-controlled analgesia*) [14]. Ta metoda zapewnia stabilny poziom analgezji, a możliwość aplikowania leku w przypadku zwiększonych dolegliwości bólowych jest bardzo dobrze rozumiana i akceptowana przez starsze

dzieci. Podstawowe dawkowanie leku dla pompy PCA to: podstawowy wlew leku w dawce $0,02 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, dawka pojedynczego bolusa leku $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$, okres karencji pomiędzy kolejnymi bolusami leku wynosi 5 min. Maksymalna dawka w ciągu 2 godzin nie powinna przekraczać $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$ [4]. Schemat dawkowania nalbufiny w terapii bólu pooperacyjnego u dzieci przedstawiono w tabeli 1.

Podczas stosowania nalbufiny w terapii bólu pooperacyjnego należy pamiętać o występowaniu „efektu pułapowego”. Brak redukcji bólu pomimo zastosowania maksymalnej dawki, w kombinacji z analgetykami nieopiodowymi lub analgezą regionalną może świadczyć o osiągnięciu maksymalnych możliwości łagodzenia bólu i wtedy konieczna może być zmiana opioidu. Włączenie do terapii opioidu będącego czystym agonistą receptora MOR (*mi*), po leczeniu lekiem o charakterze agonistyczno-antagonistycznym, wiąże się na ogół z koniecznością zastosowania pierwotnie większej dawki leku celem wyparcia antagonisty z miejsca receptorowego. Należy zatem ostrożnie miareczkować dawkę początkową, aż do osiągnięcia satysfakcjonującego efektu analgetycznego.

INNE ZASTOSOWANIA NALBUFINY

Wszyscy anestezjodolodzy znieczulający dzieci stykają się z problemem pooperacyjnego pobudzenia dzieci po znieczuleniu sewofluranem. Problem ten dotyczy zwłaszcza małych dzieci, w wieku przedszkolnym. Przyczyna tego zjawiska nie jest do końca wyjaśniona, ale ocenia się, że pobudzenie po znieczuleniu sewofluranem może występować nawet u ponad 30% dzieci poddawanych znieczuleniu ogólnemu z użyciem sewofluranu do procedur niechirurgicznych [15, 16]. Częstotliwość występowania pobudzenia po znieczuleniu można zmniejszyć dzięki podaży propofolu, ketaminy lub nalbufiny w końcowej fazie znieczulenia [15, 17, 18]. Udowodniono, że zastosowanie nalbufiny w dawce $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ pod koniec znieczulenia skuteczniej od ketaminy zmniejsza występowanie pobudzenia i niepokoju po znieczuleniu, nie wydłużając okresu budzenia [18].

Działanie sedujące i uspokajające jest bardzo korzystne w przypadku stanów nagłych i w medycynie ratunkowej. U ранnego, niespokojnego i cierpiącego dziecka pojedyncza dawka $0,1\text{--}0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ nalbufiny redukuje natężenie bólu i powoduje uspokojenie. Należy jednak zachować

Tabela 1. Dawkowanie nalbufiny w leczeniu bólu pooperacyjnego u dzieci

Dawka pojedyncza	$0,2 \text{ mg kg}^{-1}$	Powtarzana co 3–6 h
Wlew ciągły	$0,1\text{--}0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$	Ciągły wlew dożylny
Pompa PCA	Wlew podstawowy $0,02 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ Pojedynczy bolus $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$ Karencja pomiędzy kolejnymi bolusami 5 min Maksymalna dawka w ciągu 2 godzin $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$	

PCA (*patient-controlled analgesia*) — system podaży kontrolowanej przez chorego

ostrożność u dzieci niestabilnych hemodynamicznie lub po urazach czaszkowo-mózgowych, gdyż są one szczególnie narażone na wystąpienie niewydolności oddechowej. U takich dzieci zaleca się miareczkowanie dawki leków przeciwbólowych i stałe monitorowanie podstawowych funkcji życiowych. Działanie przeciwbólowe i sedujące może być wykorzystane w premedykacji u osób z bólem przedoperacyjnym (urazy, złamania, schorzenia ostre). Zastosowanie w premedykacji nalbufiny w dawce 0,1–0,2 mg kg⁻¹ zapewnia redukcję bólu oraz sedację i uspokojenie.

Agonistyczno-antagonistyczny mechanizm działania daje dodatkową możliwość zastosowania nalbufiny — przeciwdziałanie niepożądanym objawom wywoływanym przez inne opioidy, bez zniesienia ich działania przeciwbólowego. Obiecujące są doniesienia o tym, że nalbufina, oprócz naloksonu, naltreksonu i droperidolu, jest skuteczna w zapobieganiu występowania i leczenia świądu, będącego działaniem niepożądanym po stosowaniu opioidów drogą dożylną lub dokanałową [19, 20], chociaż niektórzy autorzy nie potwierdzają jej skuteczności w leczeniu już występującego świądu [21]. Nalbufina łagodzi inne działania niepożądane opioidów — odwraca zatrzymanie moczu spowodowane dożylnym lub zewnątrzoponowym podaniem morfiny, bez odwracania jej działania przeciwbólowego [22, 23], odwraca depresję oddechową spowodowaną przez opioidy [24–27]. Niestety, jest zbyt mało danych, aby odpowiednio ocenić jej wpływ na spowodowaną opioidami dysfunkcję przewodu pokarmowego [28].

Nalbufina to lek, który może być stosowany w trakcie znieczulenia ogólnego do mało bolesnych procedur zabiegowych [29–31] oraz dla utrzymania sedacji w trakcie lub po operacji u chorego znieczulonego przewodowo [32–34]. Wielu autorów donosi o skuteczności jej działania jako leku stosowanego w sedacji do niebolesnych procedur diagnostycznych związanych z koniecznością długotrwałego unieruchomienia dziecka, jak na przykład badanie tomografii komputerowej czy rezonans magnetyczny. Zastosowanie sedacji przy użyciu nalbufiny w dawce 0,1 mg kg⁻¹ w połączeniu z midazolamem (0,1 mg kg⁻¹) i wlewem ciągłym propofolu w dawce 5 mg kg⁻¹ h⁻¹ umożliwia bezpieczne przeprowadzenie dziecka przez badanie rezonansem magnetycznym [35, 36].

Nalbufina jest również skuteczna w leczeniu bólu nie związanego z operacją czy urazem. Z uwagi na swój profil bezpieczeństwa może być wykorzystywana w terapii bólu u dzieci cierpiących z powodu oparzeń [37], chorób nowotworowych lub hematologicznych. Jest skuteczna w leczeniu epizodów bólowych u osób z anemią sierpowatokrwiową. Opisano mniejszą częstość występowania epizodów ACS (*acute chest syndrome*) u chorych na anemię sierpowatokrwiową, u których ból leczono nalbufiną, w porównaniu z innymi opioidami [38–40].

Nie ma zbyt wielu doniesień na temat zastosowania nalbufiny w grupie wiekowej dzieci poniżej 18. miesiąca życia, te, które są dostępne, opisują jednak skuteczne i bezpieczne zastosowanie tego opioidu w niemowląt i noworodków zarówno w okresie okołoperacyjnym jak i w sedacji do bolesnych procedur czy podczas wentylacji mechanicznej w trakcie leczenia na oddziale intensywnej terapii noworodka [30, 41–43].

PODSUMOWANIE

Nalbufina jest opioidem działającym agonistyczno-antagonistycznie, o umiarkowanym działaniu sedującym i średniej sile działania przeciwbólowego. Zapewnia satysfakcjonującą analgezję po małych i średnich zabiegach. Wykazuje korzystny efekt addycyjny z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi oraz analgezją regionalną. Skuteczna analgeza i zdolność do wywoływania umiarkowanej sedacji oraz korzystny profil bezpieczeństwa powoduje, że jest to lek chętnie wykorzystywany w leczeniu bólu pooperacyjnego u dzieci. Może być stosowana w okresie okołoperacyjnym w premedykacji, w sedacji do drobnych zabiegów czy procedur diagnostycznych. Jej działanie przeciwbólowe i uspokajające może być wykorzystane w medycynie ratunkowej oraz w leczeniu bólu nowotworowego. Jest lekiem o szerokim marginesie bezpieczeństwa, a w rekomendowanych dawkach nie powoduje niewydolności oddechowej. Rzadziej niż inne leki opioidowe bywa przyczyną nudności czy wymiotów, może nawet przeciwdziałać niepożądanym skutkom ubocznym związanym ze stosowaniem innych opioidów. Doskonale uzupełnia listę leków analgetycznych, jakie można stosować w leczeniu bólu u dzieci.

PODZIĘKOWANIA

1. Praca nie była finansowana.
2. Autorki wygłaszały wykłady na temat terapii bólu pooperacyjnego u dzieci sponsorowane przez firmę AOP Orphan.

Piśmiennictwo

1. *Camagay IT, Gomez QJ*: Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride in pediatric patients: preliminary study. *Philippine Journal of Anaesthesiology* 1982; 6: 10–19.
2. *Bressolle F, Khier S, Rochette A et al.*: Population pharmacokinetics of nalbuphine after surgery in children. *Br J Anaesth* 2011; 106: 558–565. doi: 10.1093/bja/aer001.
3. *Jaillon P, Gardin ME, Lecocq B et al.*: Pharmacokinetics of nalbuphine in infants, young healthy volunteers, and elderly patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 226–233.
4. *Schultz-Machata AM, Becke K, Weiss M*: Nalbuphin in der kinderanästhesie. *Anaesthesist* 2014; 63: 135–143. doi: 10.1007/s00101-014-2293-z.
5. *Berg AA van den, Honjol NM, Prabhu NV et al.*: Analgesics and ENT surgery. A clinical comparison of the intraoperative, recovery and postoperative effects of buprenorphine, diclofenac, fentanyl, morphine, nalbuphine, pethidine and placebo given intravenously with induction of anaesthesia. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 533–543.
6. *Krishnan A, Tolhurst-Cleaver CL, Kay B*: Controlled comparison of nalbuphine and morphine for post-tonsillectomy pain. *Anaesthesia* 1985; 40: 1178–1181.

7. Malinovsky J-M, Le Normand L, Lepage J-Y et al.: The urodynamic effects of intravenous opioids and ketoprofen in humans. *Anesth Analg* 1998; 87: 456–461.
8. Moyao-Garcia D, Hernandez-Palacios JC, Ramirez-Mora JC, Nava-Ocampo AA: A pilot study of nalbuphine versus tramadol administered through continuous intravenous infusion for postoperative pain control in children. *Acta Biomed* 2009; 80: 124–130.
9. Schäffer J, Pipenbrock S, Kretz FJ, Schönfeld C: Nalbuphin und tramadol zur postoperativen schmerzbehandlung bei kindern. *Anaesthesist* 1986; 35: 408–413.
10. van den Berg AA, Montoya-Pelaez LF, Halliday EM, Hassan I, Baloch MS: Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults: a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 186–194.
11. Kobylarz K: Sufentanyl w anestezjologii i intensywnej terapii dziecięcej. Postępy znieczulenia w chirurgii jednego dnia. aMedica Press 2009; 43–46.
12. Kobylarz K, Szlachta-Jeziorno I: Ból u dzieci. In: *Wordliczek J, Dobrogowski J (ed.): Leczenie bólu*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2011: 423–457.
13. Manowska M, Bartkowska-Sniatkowska A, Zielińska M et al.: The consensus statement of the Paediatric Section of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy on general anaesthesia in children under 3 years of age. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2013; 45: 119–133. doi: 10.5603/AIT.2013.0027.
14. Dongmin S, Sukhwa K, Chong Sung K, Hee-Soo K: Postoperative pain management using intravenous patient-controlled analgesia for pediatric patients. *J Craniofac Surg* 2001; 12: 129–133.
15. Uezono S, Goto T, Ichinose F, Ishiguro Y, Motita S: Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients. *Anaesth Analg* 2000; 91: 563–566.
16. Sander-Kiesling A, Schwarz G, Vicenzi M et al.: Side-effects after inhalational anaesthesia for pediatric cerebral magnetic resonance imaging. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 429–437.
17. Abu-Shahwan I, Chowdhary K: Ketamine is effective in decreasing the incidence of emergence agitation in children undergoing dental repair under sevoflurane general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 846–850.
18. Dalens BJ, Pinard AM, Letourneau DR, Albert NT, Truchon RJY: Prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia for pediatric cerebral magnetic resonance imaging by small doses of ketamine or nalbuphine administered just before discontinuing anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102: 1056–1061.
19. Kjelberg F, Tramer MR: Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 346–357.
20. Kolm A, Ferraz AA, Modolo NS et al.: Prevention of itching after spinal sufentanyl: effects of droperidol, nalbuphine, ondansetron and the association of them. *Rev Bras Anesthesiol* 2006; 56: 28–33.
21. Nakatsuka N, Minogue SC, Lim J et al.: Intravenous nalbuphine 50 microg x kg(-1) is ineffective for opioid induced pruritus in pediatrics. *Can J Anaesth* 2006; 53: 1103–1110.
22. Parker RK, Holtmann B, White PF: Patient controlled epidural analgesia: interactions between nalbuphine and hydromorphone. *Anesth Analg* 1997; 84: 757–763.
23. Malinovsky JM, Lepage JY, Karam G, Pinaud M: Nalbuphine reverses urinary effects of epidural morphine: a case report. *J Clin Anesth* 2002; 14: 535–538.
24. Hammond JE: Reversal of opioid-associated late-onset respiratory depression by nalbuphine hydrochloride. *Lancet* 1984; 2: 1208.
25. Latasch L, Probst S, Dudziak R: Reversal by nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl. *Anesth Analg* 1984; 63: 814–816.
26. Moldenhauer Ce, Roach GW, Finlayson DC et al.: Nalbuphine antagonism ventilatory depression following high-dose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 62: 647–650.
27. Balley Pl, Clark NJ, Pace NL et al.: Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression: nalbuphine versus naloxone. *Anesth Analg* 1987; 66: 1109–1114.
28. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB: Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD006332. doi: 10.1002/14651858.CD006332.pub2.
29. Milnes AR, Maupome G, Cannon J: Intravenous sedation in pediatric dentistry using midazolam, nalbuphine and droperidol. *Pediatr Dent* 2000; 22: 113–119.
30. Görbe E, Vámos R, Joó GJ et al.: Perioperative analgesia of infants during the therapy for retinopathy of prematurity. *Med Sci Monit* 2010; 16: 186–189.
31. Alibeu JP, Rozand F, Badji R, Bouillet F: Perioperative evaluation of nalbuphine in pediatric thoracic and abdominal surgery. *Cah Anesthesiol* 1995; 43: 51–53.
32. Brenner L, Kettner SC, Marhofer P et al.: Caudal anaesthesia under sedation: a prospective analysis of 512 infants and children. *Br J Anaesth* 2010; 104: 751–5. doi: 10.1093/bja/aeq082.
33. Schmitz A, Salgo B, Weiss M, Dillier CM, Frotzler A, Gerber AC: Intrathecal opioid medication for perioperative analgesia in severely handicapped children undergoing spinal operations. *Anaesthesist* 2010; 59: 614–620. doi: 10.1007/s00101-010-1733-7.
34. Dadure C, Bringuier S, Mathieu O et al.: Continuous epidural block versus continuous psoas compartment block for postoperative analgesia after major hip or femoral surgery in children: a prospective comparative randomized study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29: 610–615. doi: 10.1016/j.annfr.2010.05.033.
35. Machata AM, Willschke H, Kabon B et al.: Propofol-based sedation regimen for infants and children undergoing ambulatory magnetic resonance imaging. *Br J Anaesth* 2008; 101: 239–243. doi: 10.1093/bja/aen153.
36. Machata AM, Kabon B, Willschke H, Prayer D, Marhofer P: Upper airway size and configuration during propofol-based sedation for magnetic resonance imaging: an analysis of 138 infants and children. *Paediatr Anaesth* 2010; 20: 994–1000.
37. Tourtier JP, Raynaud L, Murat I, Gall O: Audit of protocols for treatment of paediatric burns in emergency departments in the Île de France. *Burns* 2010; 36: 1196–200. doi: 10.1016/j.burns.2010.07.004.
38. Buchanan ID, Woodward M, Reed GW: Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Paediatr Blood Cancer* 2005 15; 45: 716–24.
39. Lewing K, Britton K, DeBaun M, Woods G: The impact of parenteral narcotic choice in the development of acute chest syndrome in sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: 255–260. doi: 10.1097/MPH.0b013e31820994d0.
40. Galeotti C, Courtois E, Carbajal R: How French paediatric emergency departments manage painful vaso-occlusive episodes in sickle cell disease patients. *Acta Paediatr* 2014; 103: e548–54. doi: 10.1111/apa.12773.
41. Jacqz-Aigrain E, Debillon T, Daoud P: Population pharmacokinetics of nalbuphine in neonates. *Paediatr Perinat Drug Ther* 2003; 5: 190–198.
42. Walter-Nicolet E, Zanichelli C, Coquery S, Cimerman P: Implementation of a specific premedication protocol for tracheal intubation in the delivery room. Practice in two level-III hospitals. *Arch Pediatr* 2014; 21: 961–967. doi: 10.1016/j.arcped.2014.02.006.
43. Carbajal R: Pain in neonates: pharmacological treatment. *Arch Pediatr* 2006; 13: 211–224.

Adres do korespondencji:

lek. Anna Kubica-Cielińska
 Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej
 USK we Wrocławiu
 ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
 e-mail: annacielińska@gmail.com

Otrzymano: 23.09.2014 r.

Zaakceptowano: 17.12.2014 r.