

# **Формуляр лікарських засобів Асоціації дитячої паліативної медицини**

**4е видання**

**2017**



### **Під редакцією**

Доктора Сатбіра Сінгха Джассала (Кавалер Ордену Британської Імперії)  
Медичного директора хоспісу для дітей та молоді Rainbows  
Лафборо

### **Головний фармацевт**

Аніта Ейндоу  
Старший фармацевт  
Відділу з інформації про аптечні лікарські препарати  
Дитячого фонду Елдер Хей національної служби охорони здоров'я  
Ліверпуль

### **Також приймали участь**

Доктор Анна-Каренія Андерсон  
Консультант з педіатричної паліативної медицини  
Королівський фонд Марсден національної служби охорони здоров'я  
Хоспіс Shooting star chase, Суррей

Доктор Лінда Брук  
Макмілланський консультант з педіатричної паліативної допомоги  
Команда фахівців з паліативної допомоги дитячої лікарні Елдер Хей,  
Ліверпуль

Доктор Патрік Каррагер  
Медичний директор Асоціації дитячих хоспісів Шотландії CHAS  
Шотландія

Хелен Крукс  
Ведучий фармацевт CHAS  
Шотландія

Доктор Фіселла Крейг  
Консультант з паліативної допомоги  
Дитяча лікарня Грейт-Ормонд-Стріт,  
Лондон

Доктор Мері Девінс  
Педіатр-консультант з особливим інтересом до педіатричної паліативної медицини  
Нашої дитячої лікарні Lady's у Крамліні та також пологовий дім для жінок та немовлят  
на вулиці Кумб,  
Дублін,  
Ірландія

Доктор Річард Найн  
Консультант і ведучий клінічний лікар педіатричної паліативної допомоги  
У дитячій лікарні, Кардіфф  
Професор-консультант університету Південного Вельсу

Доктор Емілі Харроп  
Консультант з педіатричної паліативної допомоги,  
Домашні хоспіси Хелен та Дугласа для дітей та молоді,  
Оксфорд

Доктор Марк Хантер  
Медичний директор  
Фонд дитячого хоспісу Акорнс  
Бірмінгем

Доктор С'юзі Лепвуд  
Голова з досліджень, освіти та професійного розвитку, а також старший лікар-фахівець,  
Хоспісів Хелен та Дугласа для дітей та молоді,  
Оксфорд

Доктор Рене Маккалах  
Консультант з педіатричної паліативної медицини  
Лікарня Грейт-Ормонд-Стріт, Лондон  
Домашні хоспіси Хелен та Дугласа для дітей та молоді,  
Оксфорд

Доктор Майкл Міллер  
Консультант на пенсії з педіатричної медицини у хоспісі Мартін Хаус для дітей та молоді  
Бостон Спа, Йоркшир

Доктор Фаузія Паізе  
Неонатолог-консультант  
Ліверпульський жіночий фонд національної служби охорони здоров'я  
Ліверпуль

### **Експертна оцінка**

Керен Бромблі  
Медсестра-консультант з паліативної допомоги дітям та молоді  
Домашні хоспіси Хелен та Дугласа для дітей та молоді,  
Оксфорд

Доктор Сіобхан Галлагер  
Педіатр-консультант  
Університетська лікарня Лімерік (UHL) / громадські послуги Мід-Вест при міністерстві  
охорони здоров'я  
Ірландія

Фіона Рейд  
Дитяча медсестра у Діані  
CHAS  
Шотландія

Переклад українською мовою Сіренко О.П.  
Наукова редакція: к.мед.н., доцент Пеньков А.Ю., д.мед.н., професор Ріга О.О.

## Вступ

Перші два видання формуляр лікарських засобів асоціації дитячої паліативної медицини викликали значний інтерес мабуть через те, що це був перший раз, коли всю існуючу інформацію стосовно призначення паліативної медицини дітям було зібрано в один том. Третє видання було опубліковано у 2015 році, та головним чином базувалось воно на ранніх виданнях, через те, що вони містили важливі зміни у застосуванні певних медичних засобів, таким чином було проведене істотне переписування та оновлення ключових посилань. Ресурс почали розглядати як послідовний, заснований на доказах, документ, та його вже було перекладено на різні мови, в тому числі на російську, зараз працюють над виданням на іспанській мові.

Третє видання також містило важливі коригування щодо клонідину, кодеїну, домперидону та метоклопраміду, а також чіткі посилання на заяви Агентства з регулювання лікарських засобів і медичних виробів MHRA з метою підтвердження. Що особливо важливо, воно також надає деталі з призначення метадону, але з важливими застереженнями стосовно додавання, що вимагає додаткової підготовки та підтримки, щоб здійснювати це безпечно.

Разом з численними паперовими копіями, та майже 200 безкоштовними завантаженнями Формуляру лікарських засобів асоціації дитячої паліативної медицини на місяць, та з розвитком додатку, стає зрозумілим, що зараз він є дуже цінним ресурсом. Таким чином, на наступне видання формуляру чекають з нетерпінням, а тим паче, що певну його частину буде присвячено призначенням для новонароджених.

Як і раніше, мені хотілось би подякувати Доктору Сат Джассалу за координування та редагування створення 4ого видання. Разом з фармацевтами, Анітою Еіндоу та Хелен Крукс, моя подяка також великій кількості практикуючих лікарів, які активно переглядали певні області, та членам Асоціації дитячої паліативної медицини, які дали експертну оцінку.

Асоціація дитячої паліативної медицини рада підтримувати це оновлення та ми очікуємо, що його будуть і далі розглядати в якості головного довідкового інструменту та він буде активно застосовуватись під час призначення медичних засобів немовлятам, дітям та молоді, з потребами у паліативній допомозі та на термінальній стадії хвороби.

**Доктор Пі Джей Каррагер (patcarragher@chas.org.uk)**  
Голова Асоціації дитячої паліативної медицини

## Зміст

Вступ.....	4
Введення .....	6
Скорочення .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Формуляр.....	9
Додаток 1: Морфінова еквівалентність разової дози [2, 3, 6].....	122
Додаток 2: Сумісність засобів для підшкірних ін'єкцій .....	122
Алфавітний покажчик .....	123
Джерела .....	125

## Введення

Ласкаво просимо до четвертого видання Формуляру лікарських засобів асоціації дитячої паліативної медицини. Навіть, за короткий проміжок часу між публікаціями двох видань відбулося багато важливих змін у застосуванні певних лікарських засобів. Велику кількість ліків було докладно переписано та були оновлені посилання. Нові ліки було додано та додаткові показання було включено для багатьох ліків. Згідно зі зворотнім зв'язком ми додали багато нової інформації стосовно дозування та керування болем у новонароджених.

Ми вирішили, що замість того, щоб створювати довгі монографії стосовно кожного медичного препарату, ми сфокусуємося на ключових практичних моментах, відносно певних препаратів. Ми сфокусувалися на застосуванні у паліативній допомозі і включили тільки специфічне використання та виключили краще відомі та більш загальні призначення, виходячи з того, що іншу інформацію легше знайти в інших національних формулярах. Ми включили примітку про статус ліцензування для кожного препарату.

Для кожного окремого препарату докази цитуються з науково-дослідних робіт (якщо такі є) стосовно застосування. Ми також додали посилання на джерела, з яких було взято дозування препаратів. У багатьох випадках докази із застосування певних препаратів були або слабкими або екстрапольованими відносно дозування для дорослих. В деяких випадках дозування базоване на клінічному консенсусі. Хоча це не обов'язково є кращим шляхом для того, щоб давати ліки дітям, ми приймали до уваги той факт, що вивчення застосування препаратів на немовлятах та дітях особливо у галузі паліативної допомоги є важким, і все ще знаходиться на стадії становлення у цій маленькій галузі, яка швидко розвивається [1].

Ми включили тільки ті препарати, шляхи введення та призначення, які зазвичай застосовуються у дитячій паліативній допомозі у Великобританії. Ліки представлено тут у алфавітному порядку за генеричними назвами. Ми настійно рекомендуємо практикуючим лікарям не робити призначення поза своєю компетенцією, та якщо є сумніви, консультиватись зі зростаючою кількістю лікарів зі спеціалізованим досвідом у дитячій паліативній медицині. Для певних препаратів, більш високі дози можуть бути рекомендовані фахівцями у галузі, що знаються на їхньому застосуванні.

Ми сподіваємось, що з часом наші колеги зі всього світу будуть здійснювати комунікацію з нами стосовно того, як ми можемо вдосконалити цей формуляр. Будь ласка, повідомляйте нам про будь-які упущення або доповнення, які, на вашу думку, ми маємо додати до формуляру, надсилаючи листи за електронною адресою [arpm@togetherforshortlives.org.uk](mailto:arpm@togetherforshortlives.org.uk).

Сподіваємось, що для складання інших формулярів у книжках та лікарнях будуть брати за основу цей формуляр лікарських засобів в галузі неонатальної та дитячої паліативної медицини. Усі найголовніші дитячі паліативні формуляри, що застосовуються у Сполученому Королівстві вже погодилися прийняти стиль та зміст цього формуляру лікарських засобів.

Цей формуляр надається безкоштовно та всі учасники працюють з метою покращити дитячу паліативну медицину у всьому світі. Ви можете вільно робити стільки копій, скільки забажаєте, але, будь ласка, не змінюйте їх, на займайтеся плагіатом та не намагайтесь копіювати будь-яку частину роботи і підписувати її своїм ім'ям. Якщо ви

Формуляр лікарських засобів АДПМ

бажаєте використовувати цю працю якимось особливим чином, зв'яжіться з нами для схвалення ([sat.jassal@gmail.com](mailto:sat.jassal@gmail.com)).

## Скорочення

RE = науково обґрунтований факт

SR = науково необґрунтований факт

CC = опубліковані докази відсутні, засновано на клінічному консенсусі

EA = факт (науковий або клінічний консенсус) стосовно дорослих

SC = підшкірно

IV = внутрішньовенно

IM= внутрішньом'язово

CSCI = безперервна підшкірна інфузія

CGA = скоригований гестаційний вік

Взагалі (та за наявності), цей формуляр для паліативної терапії містить ті ж самі дозування, що містяться у Британському Національному довіднику (BNF)[2], Британському національному довіднику для дітей (BNFC) [3], Довіднику для новонароджених [4], рекомендаціях ВООЗ стосовно фармакологічного лікування персистивного болю у дітей з медичними захворюваннями [5], Довіднику з паліативної допомоги [6] та Медичних засобах для дітей [7]. Читачам поза межами Великобританії радимо консультиватись з місцевими рекомендаціями з призначення ліків у додаток до цього формуляра.

*Автори доклали багато зусиль, аби перевірити всю актуальну інформацію та літературу включно до вересня 2016 року, але інформація стосовно дозування, призначення, протипоказання та побічні ефекти ліків змінюються з часом у зв'язку з отриманням нових даних. Лікар, який здійснює призначення зобов'язаний перевіряти цю інформацію за актуальною специфікацією виробника та ми наполягаємо на тому, щоб читач робив це перед тим, як вводити будь-який з препаратів, що містяться в документі. В додаток, паліативна допомога застосовує ряд препаратів для призначення шляхом, який не є ліцензованим виробником. У Великобританії таке неліцензоване застосування дозволено, але за розсудом та під відповідальністю того, хто робить призначення.*



Охороняється авторським правом  
© АРРМ.

## Формуляр

### **Ацетазоламід**

Застосування:

- Епілепсія
- Підвищений внутрішньочерепний тиск – зменшити продукцію спинномозкової рідини у разі наявності обструктивних причин, як альтернатива стероїдам
- Потенційна ГАМК-рецептор медійована анальгезія на спинальному рівні

Дозування та шляхи введення:

#### Епілепсія

Внутрішньо або повільне внутрішньовенне введення:

- **Новонароджені** : спочатку 2,5 мг/кг 2-3 рази на день, потім 5-7 мг/кг 2-3 рази на день (підтримуюча доза)
- **Діти 1 місяць – 11 років**: спочатку 2,5 мг/кг 2-3 рази на день, потім 5-7 мг/кг 2-3 рази на день, макс. 750 мг на день (підтримуюча доза)
- **Діти 12-18 років**: 250 мг 2-4 рази на день макс. 1 г на день.

НЕ застосовувати IM / SC, адже він є дуже болісним через лужний показник рН

#### Підвищений внутрішньочерепний тиск

Внутрішньо або шляхом повільного внутрішньовенного введення: 8 мг/кг три рази на день, збільшувати, у разі необхідності макс. до 100 мг/кг/день

Примітки:

- Ліцензовано для підвищеного внутрішньочерепного тиску та епілепсії у дитячому віці. Також застосовується поза ліцензією від глаукоми.
- Ацетазоламід може принести симптоматичну користь у разі обструкції спинномозкової рідини.
- Це може бути корисним у випадках неоперабельних пухлин головного мозку, викликаючи обструкцію дренажу спинномозкової рідини, замість звичайного об'ємного утворення у порожнині черепа (у разі чого пульс-терапія стероїдними гормонами може бути більш доречною).
- Були також поради стосовно ГАМК-рецептор медійованої терапії на спинальному рівні, як наслідок інгібіції карбоангідради.
- Може викликати порушення електролітів у разі подовженого застосування (може коригуватись гідрокарбонатом калія). Випадки шлунково-кишкових порушень, пов'язаних з парестезією при більш високих дозах.
- Має значну лікарську взаємодію з іншими лікарськими препаратами.
- Лікарська форма: таблетки по 250 мг; або капсули з модифікованим вивільненням по 250 мг; Діамокс Ін'єкція (натрієва сіль, порошок для приготування) 500 мг; Діамокс.

Обґрунтування: [3, 8-10] СС

## **Адреналін** (для місцевого використання) (також відомий, як епінефрин)

Застосування:

Незначні зовнішні кровотечі.

Обструкція верхніх дихальних шляхів (внаслідок запалення/набряку)

Дозування та шляхи введення:

Для кровотечі: намочити марлю у розчині 1:1000 (1 мг/мл) та прикласти прямо до місця кровотечі і залишити до 10 хвилин.

Для обструкції верхніх дихальних шляхів: шляхом вдихання розпиленого розчину **1 місяць - 11 років**: 400 мікрограмів/кг (макс: 5 мг на дозу). Можна повторити через 30 хвилин. Клінічний ефект 2-3 години. Розчин 1:1000 (1 мг/мл) розбавлений з 0,9% натрію хлориду, інгаляційно за допомогою небулайзеру..

Обґрунтування: [2, 3] СС

## **Альфентаніл**

Застосування:

- Синтетичний ліпофільний опіоїдний анальгетик короткої дії похідний від фентанілу.
- Використовується як анальгетик особливо під час операції та для пацієнтів, що отримують інтенсивну терапію та штучну вентиляцію легенів (доповнення до анестезії).
- Альтернативний опіоїд, якщо не переносить інші сильні опіоїди; корисний при нирковій недостатності, якщо є нейротоксичність до морфіну, або 4-5 ступінь тяжкої ниркової недостатності.
- Корисний при приступах неконтрольованого болю та болю, що викликаний процедурами.

Дозування та шляхи введення:

**Як анальгетик особливо під час операції та для пацієнтів, що отримують інтенсивну терапію та штучну вентиляцію легенів(доповнення до анестезії). ЗВЕРНУТИСЬ ДО ФАХІВЦЯ ЗА ПОРАДОЮ**

Шляхом IV/SC болюсу (**ці дозування передбачають наявність штучної вентиляції легенів**)

- **Новонароджені**: 5-20 мікрограмів/кг початкова доза, (повільний болюс протягом 30 секунд) до 10 мікрограмів/кг додаткові дозування,
- **від 1 місяця до 17 років**: 10-20 мікрограмів/кг початкова доза, (повільний болюс протягом 30 секунд) до 10 мікрограмів/кг додаткові дози.

Шляхом безперервної IV або SC інфузії (**ці дози передбачають наявність штучної вентиляції легенів**)

- **Новонароджені:** 10-50 мікрограмів/кг довше 10 хвилин потім 30-60 мікрограмів/кг/година,
- **Від 1 місяця до 17 років:** 50-100 мікрограмів/кг ударна доза більше 10 хвилин, потім 30-60 мікрограмів/кг/година, як безперевну інфузію.

**Альтернативний опіоїд, якщо є непереносимість інших сильних опіоїдів; корисний при нирковій недостатності, якщо є нейротоксичність до морфіну, або 4-5 ступінь тяжкої ниркової недостатності. ЗВЕРНУТИСЬ ДО ФАХІВЦЯ ЗА ПОРАДОЮ**

Дозування мають базуватись на опіоїдній еквівалентності, дотримуючись безпечних та практичних коефіцієнтів конверсії.

Пероральний морфін до альфентанілу CSCI: 1/30<sup>a</sup> від 24-годинного загального дозування перорального морфіну, наприклад пероральний морфін 60 мг/24 години = альфентаніл 2 мг/24 години CSCI.

CSCI/IV морфін до CSCI альфентанілу: 1/15<sup>a</sup> від 24-годинного загального дозування CSCI/IV морфіну, наприклад, морфін 30 мг/24 години CSCI/IV = альфентаніл 2 мг/24 години CSCI.

CSCI діаморфіну до CSCI альфентанілу: 1/10<sup>a</sup> від 24-годинного загального дозування діаморфіну, наприклад, діаморфін 30 мг/24 години = альфентаніл 3 мг/24 години CSCI.

Якщо конверсія викликана токсичністю попереднього опіоїду, меншого дозування альфентанілу може бути достатньо аби забезпечити адекватну анальгезію.

Ті, що не отримували опіоїдів Дорослі: CSCI 500 мікрограм - 1 мг на добу

**Приступ неконтрольованого болю ЗВЕРНУТИСЬ ДО ФАХІВЦЯ ЗА ПОРАДОЮ**

SC / сублінгвально / буккально

Запропонувати 1/6<sup>y</sup> до 1/10<sup>oi</sup> від загального дозування CSCI. Однак, існує слабкий зв'язок між ефективним дозуванням у разі потреби та регулярною фоновою дозою. Альфентаніл має короткий період дії (~30 хвилин) та, навіть, з оптимально титрованим дозуванням у разі потреби, може знадобитись часте дозування (навіть, кожні 1-2 години). Дозування та частоту введення слід регулярно переглядати.

**Біль, викликаний процедурами ЗВЕРНУТИСЬ ДО ФАХІВЦЯ ЗА ПОРАДОЮ**

SC / сублінгвально / буккально

- **Дорослі:** 250-500 мікрограмів разове дозування
- **Дитина:** 5 мікрограмів/кг разове дозування

Давати дозу за 5 хвилин до події, яка ймовірно спричинить біль; повторити у разі потреби

Примітки:

- Альфентаніл для ін'єкцій ліцензований для використання у дітей, як анальгетичний додаток, для використання до або під час анестезії. Застосування для полегшення болю у паліативній допомозі не є ліцензованим. Буккальний, сублінгвальний або інтраназальний шляхи введення альфентанілу для доступу випадкового/неконтрольованого болю не є ліцензованим призначенням та шляхом введення. Розчин для ін'єкцій може застосовуватись для буккального, сублінгвального або інтраназального введення (не ліцензовано).
- Не вистачає інформації/обґрунтування стосовно анальгетичних дозувань у паліативній допомозі, особливо для дітей. Дозування у більшості випадків екстрапольовані від запропонованих еквіанальгетичних дозувань з іншими опіоїдами.
- Ефективність: в 10-20 разів сильніше, ніж парентеральний морфін, приблизно 25% від ефективності фентанілу.
- Дуже ефективний серед пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (не потрібне жодне зменшення дози). Може потребувати зменшення дози у разі тяжкої печінкової недостатності.
- З метою уникнути надмірного дозування у дітей, що страждають на ожиріння, доза може потребувати розрахування на основі ідеальної ваги для зросту, а не фактичної ваги.
- Фармакокінетика: період напіввиведення є подовженим у новонароджених, таким чином може накопичуватись у разі тривалого застосування. Коефіцієнт очищення може бути збільшеним від 1 місяця до 12 років віку, таким чином, можуть бути необхідними більші дози для інфузії.
- Протипоказання: не вводити одночасно з ІМАО (інгібіторами моноаміноксидази) або впродовж двох тижнів після їхнього припинення.
- Взаємодія: рівні альфентанілу підвищуються інгібіторами Цитохрому Р450.
- Побічні ефекти містять пригнічення дихання, гіпотонію, гіпотермію, ригідність м'язів (якою можна керувати за допомогою нервово-м'язових блокуючих препаратів).
- Для SC або IV інфузії, альфентаніл сумісний з 0.9% NaCl або 5% глюкозою, в якості розчинника. Для CSCI альфентаніл стає сумісним з більшістю лікарських засобів, застосованих у шприцевому інфузійному насосі. Як діаморфін, високі дози альфентанілу можуть розчинятись у невеликій кількості розчинника, що є дуже корисним для SC введення.
- Лікарська форма: ін'єкції (500 мікрограмів/мл в ампулі 2 мл або 10 мл); ін'єкції для проведення інтенсивної терапії (5 мг/мл в ампулі 1 мл, яку треба розвести перед застосуванням). Назальний спрей з пристосуванням для буккального / сублінгвального застосування (5 мг/5 мл пляшечка, як спеціальний заказ у лікарні Торбей: кожне розпилювання постачає 0,14 мл = 140 мікрограмів альфентанілу).
- Перелік 2 наркотичних засобів

Обґрунтування: [2, 6, 7, 11-13]

EA (доказів немає), RE (для педіатричних відділень інтенсивної терапії), SC (для паліативних відділень поза відділення інтенсивної терапії)

## Амітриптилін

Застосування:

- Невропатичний та функціональний абдомінальний біль.

Дозування та шляхи введення:

Через рот:

- **Діти 2–11 років:** початкова доза 200 мікрограм/кг (максимально 10 мг) дається один раз на день на ніч. Дозу можна поступово збільшувати, у разі потреби, до запропонованого максимуму в 1 мг/кг/доза два рази на день (під наглядом фахівця).
- **Діти 12–17 років:** початкова доза 10 мг на ніч поступово збільшувати, у разі необхідності, кожні 3-5 днів до запропонованого початкового максимуму 75 мг/день.  
Більші дози до 150 мг/день у поділених дозах можуть застосовуватись за порадою фахівця.

Примітки:

- Не ліцензовано для застосування у дітей з невропатичним болем.
- Анальгетичний ефект навряд чи буде помітним впродовж декількох днів. Потенційно поліпшуються сон та апетит, що можуть передувати анальгетичному ефекту.
- Взаємодія ліків: не вводити одночасно з MAOIs (інгібіторами моноаміноксидази) або через 2 тижні після їхнього припинення. Обережно з одночасним застосуванням ліків, що пригнічують або індукують ферменти CYP2D6.
- Протипоказано при тяжкій печінковій недостатності та аритміях.
- Головні побічні ефекти, що обмежують застосування у дітей, включають: закреп, сухість у роті та сонливість.
- Рідина може вводитись через зонд для ентерального годування.
- Лікарська форма: таблетки (10 мг, 25 мг, 50 мг) та розчин для перорального застосування (10 мг/ 5 мг, 25 мг/5 мл, 50 мг/5 мл).

Обґрунтування: [2, 3, 14-18]

## Апрепітант

Застосування:

- Запобігання та лікування нудоти та блювоти, пов'язаних з помірно- або високоеметогенною хіміотерапією

Дозування та шляхи введення:

Внутрішньо:

- **Діти від 6 місяців до 11 років:** 3 мг/кг (макс. 125 мг) як разова доза в перший день (за 1 годину до початку хіміотерапії), потім разова доза 2 мг/кг (макс. 80 мг) на другий та третій день
- **Діти >12 років:** разова доза 125 мг в перший день (за 1 годину до початку хіміотерапії), потім разова добова доза 80 мг на другий та третій день

Апрепітант застосовується у комбінації з кортикостероїдом (зазвичай, дексаметазоном) та антагоністами 5-НТЗ, наприклад, ондансетроном.

Примітки:

- Апрепітант ліцензований для профілактики гострої та відстроченої нудоти та блювоти, пов'язаних з помірно- або високоеметогенною хіміотерапією у дорослих, дітей та немовлят від 6 місяців
- Апрепітант це селективний антагоніст з високою спорідненістю до NK<sub>1</sub>-рецепторів
- Апрепітант є субстратом, помірним інгібітором та індуктором системи ізоензимів CYP3A4. Він також є індуктором CYP2C9 і таким чином має потенціал до взаємодії з іншими ліками, які також метаболізуються цими ферментними системами, включаючи ріфампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, ітраконазол, кларітроміцин, варфарин та дексаметазон. Будь ласка, зверніть увагу на те, що цей перелік є неповним – звертайтеся за консультацією.
- Розповсюджені побічні ефекти включають гикавку, диспепсію, діарею, закреп, анорексію, астенію, головний біль та запаморочення
- Лікарська форма: капсули по 80 мг та 125 мг. Порошок для пероральних суспензій (25 мг/мл) був нещодавно підтверджений Європейською агенцією з лікарських засобів, але в даний момент немає дати запуску у Великобританії. Тим часом, доступна екстемпоральна форма для внутрішнього застосування.

Обґрунтування: [2, 6, 19-24]

## Клізма з арахісовим маслом

Застосування:

- Пом'якшувач калу
- Закупорка калу

Дозування та шляхи введення:

Ректальне введення

- **Діти 3-6 років:** 45-65 мл, у разі необхідності (~1/3 до 1/2 клізми),
- **Діти 7-11 років:** 65 мл - 100 мл у разі необхідності (~1/2 до 3/4 клізми),
- **Діти 12 років та старше:** 100-130 мл у разі необхідності (~3/4 – 1 клізма).

Примітки:

- **Увага: через те, що арахісова олія отримується з арахісу, не застосовуйте у дітей, що мають алергію на арахіс.**
- Зазвичай, застосовується як стримуюча клізма, щоб пом'якшити закупорений кал. Можна влити та залишити на ніч, щоб пом'якшити кал.
- Підігрійте клизму перед застосуванням, потримавши її у теплій воді.
- Введення може викликати місцеве подразнення.
- Ліцензовано для застосування серед дітей.
- Лікарська форма: клизма, 130 мл арахісової олії для разового застосування в одноразових упаковках.

Обґрунтування: [2, 3, 7] СС

## Аспірин

Застосування:

- Від легкого до помірного болю.
- Лихоманка.

Дозування та шляхи введення:

Внутрішньо:

- **> 16 років:** Початкова доза 300 мг кожні 4–6 годин, у разі необхідності. Дозу можна збільшувати у разі необхідності максимально до 900 мг кожні 4-6 годин (максимум 4 г/день).

Примітки:

- Протипоказано для дітей, через ризик розвитку синдрому Рея.
- Обережно застосовувати у випадках астми, попередній виразковій хворобі, тяжкій печінковій або нирковій недостатності.
- Може застосовуватись у низькій дозі з поради фахівця для дітей з певними серцевими станами.
- Лікарська форма: таблетки (75 мг, 300 мг), розчинні таблетки (75 мг, 300 мг), гастрорезистентні таблетки (75 мг, 300 мг) та супозиторії (150 мг доступні у виробників, що виготовляють за спецзаказами або у спеціалізованих компаній-імпортерів).

Обґрунтування: [2]

## Атропін

Застосування:

- Передсмертний хрип
- Гіперсалівація

Дозування та шлях введення:

Шляхом сублінгвального введення

- **Дитина 5-18 років:** розчин для закапування очей 0,5-1%, 1-2 краплі раз або два рази на день

Примітки:

- Застосовувати тільки тоді, коли глікопірроніум або гіосцин недоступні або неефективні.
- Не ліцензований для даного стану.
- Спостерігати за появою антихолінергічних побічних ефектів.
- Застосовувати очні краплі.
- Лікарська форма: очні краплі 0.5% або 1%.

Обґрунтування: [2, 25-28] СС

## Баклофен

Застосування:

- Хронічна тяжка спастичність скелетних м'язів
- Вважається невропатичним агентом третьої лінії

- Гикавка (переконливі докази щодо дорослих, жодних стосовно дітей)

Дозування та шляхи введення:

Внутрішньо:

- **Початкова доза для дітей до 18 років:** 300 мікрограм/кг/день 4 рази на день (максимальна разова доза 2,5 мг), що поступово підвищується з тижневими інтервалами до звичайної підтримуючої дози 0,75-2 мг/кг/день в рівних дозах з наступними максимальними денними дозами:
- **Діти 1 місяць - 7 років:** максимальна загальна денна доза 40 мг/день,
- **Діти 8-18 років:** максимальна загальна денна доза 60 мг/день,

Примітки:

- Перегляньте лікування, якщо ефекту не було отримано впродовж 6 тижнів після досягнення максимальної дози.
- Для тяжкої гикавки, яку важко зупинити – слід користуватись нижчою межею діапазону дозувань, збалансованою проти небажаних додаткових ефектів баклофену.
- Існують дуже обмежені клінічні дані стосовно використання баклофену у дітей до одного року. Під час застосування препарату в даній групі хворих лікар має в кожному випадку проаналізувати переваги та ризики терапії.
- Спостерігайте та переглядайте зменшення тону м'язів та потенційні побічні ефекти на ковтання та захист дихальних шляхів.
- Уникати різького припинення застосування препарату.
- Інtrateкальне застосування має здійснюватись виключно спеціалістом.
- Ризик токсичності при нирковій недостатності; застосовуйте менші пероральні дози та збільшуйте інтервал дозувань у разі необхідності.
- Протипоказано у разі активної виразкової хвороби в анамнезі.
- Введення під час або після їжі може зменшити подразнення шлунку.
- Може вводиться через зонд для ентерального годування. Застосовуйте рідку лікарську форму для малих доз, розбавляйте перед застосуванням, аби знизити в'язкість. Розгляньте можливість розбавляти таблетки у воді для більш високих дозувань, завдяки вмісту сорбітолу у рідкій формі.
- Лікарська форма: таблетки (10 мг) та розчин для перорального застосування (5 мг/5 мл).

Обґрунтування: [2, 3, 16, 29-36]

## Бетанехол

Застосування:

- Затримання сечі, спричинене застосуванням опіоїдів

Дозування та шляхи введення:

Внутрішньо:

- **Діти від 1 року:** 0,6 мг/кг/день в 3 або 4 дози. Максимальна разова доза має становити 10 мг.
- **Дозування для дорослих:** 10-25 мг 3-4 рази на день. Іноді може відчуватись необхідність у тому, щоб почати терапію з дози розміром 50 мг.

Підшкірно:

- **Діти від 1 року:** 0,12 до 2 мг/кг/день в 3-4 дози. Максимальна разова доза 2,5 мг,
- **Дозування для дорослих:** 2,5 до 5 мг на дозу 3-4 рази на день.



Примітки

- Безпека та ефективність бетанехола у дітей не були встановлені (бетанехол не ліцензований для застосування у дітей).
- Бажано приймати за годину до або через дві години після прийому їжі, з метою зменшити потенціал для нудоти та блювоти.
- Протипоказано при гіпертиреоїдизмі, пептичній виразці, астмі, хворобах серця та епілепсії.
- Таблетки можна розламати та розчинити у воді для введення через зонд для ентерального годування; доступна екстемпоральна форма для внутрішнього застосування.
- Лікарська форма: таблетки 10 мг та 25 мг ліцензовані у Великобританії, інші засоби, що мають сильний вміст активної речовини доступні у компаній-імпортерів та НЕліцензовані у Великобританії

Обґрунтування: [16, 37, 38]

## Бісакодил

Застосування:

- Закреп

Дозування та шляхи введення:

Внутрішньо:

- **Діти 4–17 років:** 5-20 мг раз на день; (рекомендовано приймати на ніч) регулювати відповідно до реакції.

Ректально (супозиторії):

- **Діти 2–17 років:** 5-10 мг раз на день; регулювати відповідно до реакції.

Примітки:

- Таблетки починають діяти через 10–12 годин. Супозиторії діють через 20–60 хвилин; супозиторії мають перебувати у безпосередньому контакті зі слизовою стінкою.
- Стимулюючий проносний засіб.
- Подовжене та надмірне споживання може призвести до порушення електролітного балансу.
- Лікарська форма: шлунково-резистентні таблетки (5 мг) та супозиторії (5 мг, 10 мг).

Обґрунтування: [2, 3]

## Бупренорфін

Застосування:

- Від помірного до сильного стійкого болю

Дозування та шляхи введення:

Сублінгвально (початкові дози; ми рекомендуємо починати з найнижчої рекомендованої дози діапазону):

- **Вага тіла дитини 16–25 кг:** 100 мікрограмів кожні 6–8 годин,
- **Вага тіла дитини 25–37,5 кг:** 100–200 мікрограмів кожні 6–8 годин,
- **Вага тіла дитини 37,5–50 кг:** 200–300 мікрограмів кожні 6–8 годин,
- **Вага тіла дитини більше 50 кг:** 200–400 мікрограмів кожні 6–8 годин.

Трансдермальний пластир:

- Шляхом титрування або як призначено відповідно до поточних потреб у опіоїдах.

### Бупренорфінові пластирі *приблизно* еквівалентні наступним дозам морфіну для внутрішнього добового застосування

сіль морфіну 12 мг/день  $\equiv$  пластир *BuTrans*® '5' 7-денний

сіль морфіну 24 мг/день  $\equiv$  пластир *BuTrans*® '10' 7-денний

сіль морфіну 48 мг/день  $\equiv$  пластир *BuTrans*® '20' 7-денний

сіль морфіну 84 мг/день  $\equiv$  пластир *Transtec*® '35' 4-денний

сіль морфіну 126 мг/день  $\equiv$  пластир *Transtec*® '52.5' 4-денний

сіль морфіну 168 мг/день  $\equiv$  пластир *Transtec*® '70' 4-денний

Примітки:

- Сублінгвальні таблетки не ліцензовані для застосування у дітей < 6 років.
  - Пластирі не ліцензовані для застосування у дітей.
  - Має як агоністичні так і антагоністичні властивості та може спровокувати синдром відміни, включаючи біль, у дітей, залежних від високих доз інших опіоїдів.
  - При сублінгвальному застосуванні тривалість дії становить 6-8 годин.
  - Обережно при печінковій недостатності та потенційній взаємодії з іншими лікарськими засобами, в тому числі антиретровірусними засобами.
  - Лікарська форма: таблетки (200 мікрограмів, 400 мікрограмів) для сублінгвального застосування. Таблетки можна ділити навпіл.  
ЗВЕРНУТИ УВАГУ: існують сильніші таблетки для сублінгвального застосування, але вони призначаються, як додаток під час лікування залежності від опіоїдів. Будьте обережними під час призначення.  
Лікарська форма: декілька брендів (та непатентованих) пластирів з 72-годинним, 96-годинним та 7-денним профілем визволення. Будьте обережним при призначенні та дозуванні. Можна розрізати тільки пластирі з матричною системою:
1. *BuTrans*®, *Butec*®, *Panitaz*®, *Reletrans*®— застосовувати кожні 7 днів. Існують у формі 5 (5 мікрограмів/год на 7 днів), 10 (10 мікрограмів/год на 7 днів), 15 (15 мікрограмів/год на 7 днів) та 20 (20 мікрограмів/год на 7 днів)
  2. *TransTec*®, *Vupreaze*®— застосовувати кожні 96 годин. Існує у формі 32,5 (32,5 мікрограмів/год на 96 годин), 52,5 (52,5 мікрограмів/год на 96 годин), та 70 (70 мікрограмів/год на 96 годин).
  3. *Naractasin*® – застосовується кожні 72 години.

Існує у формі 35 (35 мікрограмів/год на 72 години), 52,5 (52,5 мікрограмів/год на 72 години) та 70 (70 мікрограмів/год на 72 години)

Для пластирів, системна анальгезуюча концентрація зазвичай досягається через 12–24 годин, але рівні продовжують підвищуватись протягом 32–54 годин. При переході з:

- морфіну, що застосовується внутрішньо кожні 4 години – давати регулярні дози перші 12 годин після прикріплення пластиря
  - морфіну пролонгованої дії, що приймається через кожні 12 годин – прикріпіть пластир та дайте одночасно останню дозу
  - морфіну пролонгованої дії, що приймається кожні 24 години - прикріпіть пластир через 12 годин після останньої дози пролонгованої дії
  - безперервної підшкірної інфузії – продовжити застосування шприцевого інфузійного насосу впродовж 12 годин після прикріплення пластиря.
- Ефекти тільки частково змінюються налоксоном.
  - Швидкість всмоктування засобу з пластиря залежить від температури, таким чином слід звертати увагу на лихоманку або підвищену зовнішню температуру, наприклад гарячі ванни: можливе випадкове передозування з пригніченням дихання.
  - Пластирі застосовуються як легкий спосіб базової аналгезії з використанням малих доз опіоїдних анальгетиків при стабільній клінічній картині, наприклад при важких неврологічних порушеннях.
  - Режим 3 CD (CD немає реєстрації).

Обґрунтування: [2, 3, 6, 39-41]

## Карбамазепін

Застосування:

- Невропатичний біль.
- Розлади руху.
- Протисудомний засіб.

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо:

- **Діти 1 місяць–11 років:** початкова доза в 5 мг/кг вночі або 2,5 мг/кг два рази на день, збільшувати у разі необхідності на 2,5–5 мг/кг кожні 3–7 днів; звичайна підтримуюча доза 5 мг/кг 2–3 рази на день. Застосовувалось дозування до 20 мг/кг/день у рівних частинах.
- **Діти 12–17 років:** початкова доза 100–200 мг 1–2 рази на день; повільно збільшувати до звичайної підтримуючої дози в 200–400 мг 2–3 рази на день. Максимум 1,8 г/день у рівних частинах.

Ректально:

- **Діти від 1 місяця до 17 років:** застосовувати приблизно на 25% більше, ніж для пероральної дози (максимальна разова доза 250 мг) до 4 разів на день.

Примітки:

- Не ліцензовано для застосування для дітей з невропатичним болем.
- Може спричинити серйозні розлади крові, печінки, а також шкіри. Батьків слід навчити, як розпізнавати ознаки таких станів, особливо лейкопенії.
- Можливі взаємодії з іншими лікарськими засобами, в тому числі хіміотерапевтичними засобами.
- Може викликати гіпералгію при раптовому припиненні.
- Виявляється, що пацієнти, які приймають карбамазепін окремо або у комбінації з фенітоїном потребують більше фентанілу, ніж ті, що не приймають таких антиепілептичних засобів. Як виявляється, карбамазепін збільшує продукування більш потужного метаболіту кодеїну, норморфіну. Карбамазепін зменшує концентрацію трамадолу, зменшує концентрацію оксикодону та передбачається, що він зменшуватиме концентрацію та ефективність бупренорфіну.
- Препарати різних фірм можуть відрізнитись за біодоступністю, тож намагайтесь не міняти лікарську форму та виробника.
- Супозиторії 125 мг є приблизно еквівалентними таблеткам 100 мг.
- Рідину для перорального застосування, що була введена ректальним шляхом, слід затримати щонайменше на 2 години, якщо можливо, але вона може викликати проносний ефект.
- Для введення через зонд для ентерального годування використовуйте рідку форму препарату. Розбавте з рівною кількістю води одразу перед введенням. Якщо давати дози більше 400 мг/день, слід ділити їх на 4 рівні дози. Дози вище 800 мг/день можуть викликати метеоризм через вміст сорбітолу у рідині.
- Лікарська форма: таблетки (100 мг, 200 мг, 400 мг), рідина (100 мг/5 мл), супозиторії (125 мг, 250 мг), та таблетки модифікованого визволення (200 мг, 400 мг).

Обґрунтування: [3, 16, 42-47]

## Целекоксиб

Застосування:

- Біль, запальний біль, біль у кістках, одубілість. Не застосовується, як препарат першої лінії
- Доза, базується на методиці лікування ювенільного ревматоїдного артриту

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо:

- **Діти старше 2 років:**
  - Вага 10-25 кг: 2-3 мг/кг/доза два рази на день (макс. 50 мг два рази на день або 100 мг/день)
  - Вага більше 25 кг: 100 мг два рази на день

#### Примітки

- Целекоксиб є селективним інгібітором циклооксигенази-2
- Не ліцензований у Великобританії для застосування для дітей
- Застосування будь-яких НПЗП (в тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2) може, в тому чи іншому ступені бути пов'язаним з невеликим збільшенням ризику тромбоутворення (наприклад, інфаркт міокарда або інсульт) незалежно від базових факторів ризику серцево-судинної системи та тривалості застосування НПЗП; однак, найбільшому ризику підлегли ті, хто приймає великі дози впродовж тривалого терміну. Застосування інгібіторів ЦОГ-2 асоціюється з підвищеним ризиком тромботичних ефектів.
- Усі НПЗП асоціюються зі значною шлунково-кишковою токсичністю. Інгібітори ЦОГ-2 асоціюються з нижчим ризиком серйозних побічних ефектів зі сторони верхньої частини шлунково-кишкового тракту, ніж неселективні НПЗП.
- Жодної різниці у переносимості або ефективності еторикоксибу, напроксену та целекоксибу не було виявлено.
- Обережно застосовувати у пацієнтів з нирковою недостатністю та уникати застосування при тяжкій нирковій недостатності.
- Обережно застосовувати при печінковій недостатності.
- Целекоксиб взаємодіє з великою кількістю загальноживаних ліків, зверніться до Британського національного довідника (поточна версія он-лайн).
- Капсули можна відкрити та їх вміст можна розмішати з м'якою їжею безпосередньо перед введенням. Для введення за допомогою зонда для ентерального годування, капсулу можна відкрити та її вміст перемішати з водою, щоб сформувати молочну суспензію. Для дози в 50 мг, приблизно поділити на половину вміст 100 мг капсули, щоб краще розрахувати дозу в 50 мг. Однак, через те, що капсули маленького розміру, це важко зробити чітко.
- Лікарська форма: капсули 100 мг, 200 мг.

Обґрунтування: [2, 48-55] SR

## Хлоральгідрат

Застосування:

- Безсоння
- Збудженість
- Судоми при тяжкій епілептичній енцефалопатії (звернутись за порадою до лікаря)
- Дистонічна буря (звернутись за порадою до лікаря)
- Новонароджені; седація для безболісних процедур

Дозування та шляхи введення:

Через рот або ректально:

- **Новонароджені:** початкова доза 30 мг/кг як разова доза на ніч. Можна збільшити до 45 мг/кг на ніч або за потребою,
- **Новонароджені для седації для безболісних процедур у педіатричному відділенні інтенсивної терапії:** 30–50 мг/кг 45–60 хвилин перед процедурою; дози до 100 мг/кг можуть застосовуватись під моніторингом дихання. Почніть з

25 мг/кг/дозу кожні 6 годин, можна збільшити до 50 мг/кг/дозу. Можна давати 15 мг/кг/доза кожні 4 години, якщо седація потрібна частіше.

- **Діти від 1 місяця до 11 років:** початкова доза 30 мг/кг, як разова доза на ніч. Можна збільшити до 50 мг/кг на ніч, або у разі необхідності. Максимальна разова доза 1 г,
- **Діти 12–17 років:** початкова доза 500 мг, як разова доза на ніч, або у разі потреби. Дозу можна збільшити, якщо необхідно, до 1-2 г. Максимальна разова доза становить 2 г.

Примітки:

- Не ліцензований при тривожності у малюків <2 років від безсоння
- Внутрішнє застосування: змішати з достатньою кількістю соку, води, або молока, щоб зменшити подразнення шлунку та замаскувати неприємний смак.
- Для ректального застосування використовуйте пероральний розчин або супозиторії (доступний у виробників «засобів спеціального призначення»).
- Накопичується внаслідок тривалого застосування та його застосування слід уникати у разі тяжкої ниркової або печінкової недостатності.
- Лікарська форма: таблетки (хлорал бетаїн 707 мг = хлоралгідрат 414 мг— Welldorm®), пероральний розчин (143,3 мг/5 мл—Welldorm®; 200 мг/5 мл, 500 мг/5 мл обидва доступні у виробників «засобів спеціального призначення» або у спеціалізованих компаній-імпортерів), супозиторії (доступні з різною міцністю 25 мг, 50 мг, 60 мг, 100 мг, 200 мг, 500 мг у виробників «засобів спеціального призначення»).

Обґрунтування: [3, 4, 7, 56-64]

## Хлорпромазин

Застосування:

- Гикавка
- Нудота та блювота внаслідок термінальної хвороби (де інші ліки не підходять)
- Делірій зі збудженням наприкінці життя

Дозування та шляхи введення:

*Гикавка*

Внутрішньо:

- **Діти 1–5 років:** 500 мікрограмів/кг кожні 4–6 годин, пристосовувати у відповідності до реакції (максимум 40 мг на день),
- **Діти 6–11 років:** 10 мг 3 рази на день, пристосувати у відповідності до реакції (максимум 75 мг на день),
- **Діти 12–17 років:** 25 мг 3 рази на день (або 75 мг вночі), пристосовувати у відповідності до реакції, вищі дози можна застосовувати у спеціалізованих відділеннях.

*Нудота та блювота при термінальній хворобі (де інші ліки не підходять)*

Внутрішньо:

- **Діти 1–5 років:** 500 мікрограмів/кг кожні 4–6 годин; максимально 40 мг на день,
- **Діти 6–11 років:** 500 мікрограмів/кг кожні 4–6 годин; максимально 75 мг на день,
- **Діти 12–17 років:** 10–25 мг кожні 4–6 годин.

Глибока внутрішньом'язова ін'єкція:

- **Дитина 1–5 років:** 500 мікрограмів/кг кожні 6–8 годин; максимально 40 мг на день,
- **Дитина 6–11 років:** 500 мікрограмів/кг кожні 6–8 годин; максимально 75 мг на день,
- **Дитина 12–17 років:** спочатку 25 мг потім 25–50 мг кожні 3–4 години поки блювота не припиниться.

Примітки:

- Не ліцензований для дітей проти гикавки, яку не можна зупинити
- Обережно давати дітям з печінковою недостатністю (може спричинити кому), нирковою недостатністю (почніть з маленької дози; підвищена чутливість головного мозку), серцево-судинними хворобами, епілепсією, (та станами, що провокують розвиток епілепсії), депресією, міастенією.
- Обережність також необхідна при тяжких респіраторних хворобах та у дітей, що мали жовтяницю в анамнезі або ті, що мають дискразію крові (беріть аналіз крові, якщо з'являється інфекція невідомої етіології або лихоманка).
- Фотосенсибілізація може розвинути з більш високими дозами; дітям слід уникати прямого сонячного світла.
- Нейролептики можуть бути протипоказані при пригніченні ЦНС.
- Ризик контактної сенсибілізації; таблетки не слід ламати та слід обережно працювати з розчином.
- Розчин для перорального застосування може вводиться через зонд для ентерального годування
- Лікарська форма: таблетки, вкриті оболонкою (25 мг, 50 мг, 100 мг); розчин для перорального застосування (25 мг/5 мл, 100 мг/ 5 мл); розчин для ін'єкцій (25 мг/мл в ампулах по 1 мл та 2 мл).

Обґрунтування: [2, 3, 65-74]

## Клобазам

Застосування:

- Додаткова терапія при епілепсії
- Включаючи короткострокову «додаткову» терапію загострень пов'язаних з гормональними змінами або інтеркурентною хворобою

Дозування та шляхи введення:

Для перорального застосування:

- **Діти 1 місяць - 5 років:** початкова доза в 125 мікрограмів/кг два рази на день. Збільшувати кожні 5 днів у разі необхідності та в залежності від переносимості

звичайної підтримуючої дози в 250 мікрограмів/кг два рази на день.

Максимальна доза 500 мікрограмів/кг (15 мг разова доза) два рази на день,

- **Діти 6-17 років:** початкова доза 5 мг на день. Збільшувати кожні 5 днів у разі необхідності та в залежності від переносимості звичайної підтримуючої дози в 0,3-1 мг/кг на день. Максимум 60 мг на день. Денні дози до 30 мг можна давати, як разову дозу перед сном, більш високі дози слід ділити.

**Примітки:**

- Не ліцензований для призначення дітям до 6 років.
- Після титрування клобазаму до ефективної дози пацієнтам слід продовжувати своє лікування та слід проявляти обережність, під час зміни лікарської форми
- Переносимість при тривалому застосуванні можна керувати шляхом «перемикання / ротування» бензодіазепінів
- Таблетки можна приймати цілими, подрібненими та розмішаними з яблучним пюре. 10-мг таблетки можна поділити на однакові половинки в 5 мг. Клобазам можна давати з їжею або без їжі. Рідину для перорального застосування можна вводити через зонд для ентерального годування.
- Вік пацієнта та супутні препарати можуть впливати на кінетичну мінливість
- Можливі побічні ефекти ті ж самі, що можна очікувати від бензодіазепінів. Діти більш чутливі до седації та парадоксальних емоційних реакцій.
- Лікарська форма: таблетки (10 мг Frisium<sup>(R)</sup>); таблетки (5 мг – не ліцензовані та доступні на поіменній основі); рідина для перорального застосування (5 мг у 5 мл та 10 мг у 5 мл – обережно з різною міцністю).
- Таблетки Frisium<sup>(R)</sup> є виключенням чорного списку Національної служби охорони здоров'я Великобританії для епілепсії та відпускається тільки за наявності на рецепті відмітки «для особливої категорії пацієнтів». Перелік 4 наркотичних засобів (Наркотичні засоби-Бензодіазепіни).

Обґрунтування: [3, 7, 75-77]

## **Клоназепам**

**Застосування:**

- Тонічно-клонічні судоми
- Часткові судоми
- Кластерні судомні напади
- Міоклонус
- Епілептичний статус (3<sup>ої</sup> лінії, особливо у новонароджених)
- Невропатичний біль
- Неспокійні ноги
- Синдром фатальної задишки
- Тривога та паніка

**Дозування та шляхи введення:**

Внутрішньо (*протисудомні дози: знизити для інших показань*):



- **Діти 1 місяць–11 місяців:** спочатку 250 мікрограмів на ніч протягом 4 ночей, збільшити через 2–4 тижні до звичайної підтримуючої дози 0,5–1 мг вночі (можна ділити на 3 однакові дози, у разі необхідності),
- **Діти 1–4 років:** спочатку 250 мікрограмів на ніч впродовж 4 ночей, збільшувати через 2–4 тижні до звичайної підтримуючої дози в 1–3 мг на ніч (можна ділити на 3 однакові дози, у разі необхідності),
- **Діти 5–11 років:** спочатку 500 мікрограмів на ніч впродовж 4 ночей, збільшувати через 2–4 тижні до звичайної підтримуючої дози в 3–6 мг на ніч (можна ділити на 3 однакові дози, у разі необхідності),
- **Діти 12–17 років:** спочатку 1 мг на ніч впродовж 4 ночей, збільшувати через 2–4 тижні до звичайної підтримуючої дози у 4–8 мг на ніч (можна давати в 3 однакові дози, у разі необхідності).

*Для епілептичного статусу (SR)*

Безперервна підшкірна інфузія:

- **Діти 1 місяць – 17 років:** початкова доза 20-25 мікрограмів/кг/24 години,
- Максимальні початкові дози: 1-5 років: 250 мікрограмів / 24 години; 5-12 років: 500 мікрограмів/24 години
- Збільшувати з інтервалами не менше 12 годин до 200 мікрограмів/кг/24 години (максимально 8 мг/24 години);
- Дози до 1,4 мг/кг/24 години застосовувались при епілептичному статусі у педіатричному відділенні інтенсивної терапії.

Внутрішньовенна ін'єкція впродовж щонайменше 2 хвилин, або інфузія:

- **Новонароджені діти:** 100 мікрограмів/кг внутрішньовенно впродовж, щонайменше, 2 хвилин, повторити через 24 години у разі необхідності (уникати, застосовувати у разі відсутності більш безпечної альтернативи). Застосовується проти судом, що не усуваються за допомогою фенобарбіталу або фенітоїну
- **Діти від 1 місяця до 11 років:** ударна доза 50 мікрограмів/кг (максимально 1 мг) шляхом внутрішньовенного введення, після цього внутрішньовенна інфузія 10 мікрограмів/кг/година відповідно до реакції; максимальна 60 мікрограмів/кг/година,
- **Діти 12-17 років:** ударна доза 1 мг шляхом внутрішньовенної ін'єкції, потім внутрішньовенна інфузія 10 мікрограмів/кг/година у відповідності до реакції; максимальна 60 мікрограмів/кг/година.

Примітки

- Ліцензовано для застосування у дітей з епілептичним статусом та епілепсією. Не ліцензовано для невропатичного болю. Таблетки ліцензовані для дітей.
- Дуже ефективний протисудомний засіб, зазвичай 3<sup>ої</sup> лінії через побічні ефекти та розвиток толерантності.
- Використовуйте нижчі дози при паніці, анкіолізисі, термінальній седації, невропатичному болю та синдромі неспокійних ніг.
- Не застосовуйте при гострій або тяжкій респіраторній недостатності, за виключенням випадків, коли смерть є неминучою. Обережно застосовувати у хворих з хронічними респіраторними захворюваннями.

- Як транквілізатор / седативний препарат, клоназепам в 20 разів потужніший за діазепам (тобто 250 мікрограмів клоназепаму дорівнюється 5 мг діазепаму, для внутрішнього застосування).
- Численні призначення у додаток до протисудомної дії можуть зробити клоназепам особливо корисним у паліативній допомозі дітям з неврологічними розладами.
- Багато дітей з комплексними судомними розладами приймають подвійні денні дози та отримують вищі дози.
- Толерантність при більш тривалому застосуванні можна усунути за допомогою «переключення / ротування» бензодіазепінів
- Дозу можна збільшити на короткі періоди в 3-5 днів з підвищенням кількості судом, наприклад, через вірусні захворювання
- Період напіввиведення тривалістю 20 - 40 годин означає, що може знадобитись до 6 днів, щоб досягти стійкого стану; є ризик накопичення та токсичності зі швидким збільшенням інфузії; роздивіться можливість ударної дози з метою досягти стійкого стану скоріше.
- Уникайте різкого припинення вживання препарату
- Асоціюється з гіперсекрецією слюни та слинотечею.
- Для введення за допомогою зонда для ентэрального годування, таблетки можна розвести у воді або можна розглянути рідку лікарську форму (особливо для зондів з маленьким діаметром)
- Стабільність розведеного клоназепаму сягає 12 годин, таким чином призначаючи слід розглянути можливість 12-годинних інфузій.
- Не застосовуйте зонди із ПВХ під час введення підшкірної інфузії
- Сумісний з більшістю ліків, що широко застосовуються шляхом підшкірної інфузії через шприцевий інфузійний насос.
- Лікарська форма: таблетки (500 мікрограмів, що можна розділити; 2 мг, що можна розділити); рідина (0,5 мг у 5 мл та 2 мг у 5 мл зараз є доступними, як ліцензовані препарати від Rosemont, але не показані дітям через високий вміст алкоголю; інші неліцензовані рідкі форми для перорального застосування доступні у виробників спеціальних препаратів); ін'єкції (1 мг/мл неліцензовані). Перелік 4 наркотичних засобів (Наркотичні засоби-Бензодіазепіни)

Обґрунтування: [3, 4, 35, 44, 75, 78-81]

## **Клонідин**

Застосування:

- Тривога / седація (перед процедурою)
- Біль / седація / опіоїдзберігаючий ефект / запобігання ефектів відміни опіоїдів
- Регіональна анестезія
- Спастичність / дистонія
- Дистонічний статус
- Поведінкові симптоми: роздратованість, імпульсивність, агресія

Дозування та шляхи введення:

*Тривога / седація /перед процедурою:*

*Перорально / інтраназально / ректально:*

- **Новонароджені:** 4 мікрограми/кг перорально (або інтраназально, хоча це визиває відчуття печіння та має недостатньо переваг над пероральним шляхом) та при дозуванні в 5 мікрограмів/кг ректально надає адекватну седацію.
- **Діти >1 місяця:** 4 мікрограми/кг разова доза.  
(рекомендований максимум 150 мікрограмів разова доза).  
Якщо застосовувати, як лікарський засіб для премедикації, давати за 45-60 хвилин до процедури.

*Біль / седація / опіоїдзберігаючий ефект / запобігання ефектів відміни опіоїдів (більшість мають досвід у педіатричному відділенні інтенсивної терапії):*

*Перорально / внутрішньовенно болюсна доза:*

- **Дитина >1 місяця:** початкова доза 1 мікрограм/кг/доза 3-4 рази на день.  
Поступово збільшувати відповідно до потреб та переносимості максимально до 5 мікрограмів/кг/доза чотири рази на день

*Внутрішньовенна інфузія:*

- **Новонароджені від 37 тижнів скоригованого гестаційного віку: (тільки у разі штучної вентиляції легенів)** Спочатку 0,25 мікрограмів/кг на годину, збільшуючи на 0,1 мікрограм/кг в годину доки не буде досягнуто адекватної седації. У більшості випадків знадобиться 1 мікрограм/кг в годину, але дози до 2 мікрограм/кг в годину є іноді необхідними.
- **Діти >1 місяця:** 0,1-2 мікрограм/кг/година.  
Звичайні початкові дози:
  - **Діти <6 місяців:** 0,4 мікрограм/кг/година
  - **Діти >6 місяців:** 0,6 мікрограм/кг/година

При хронічному довготривалому болю, та якщо ефективну дозу для перорального застосування було встановлено, можна розглянути можливість переходу на трансдермальні пластирі, використовуючи розмір пластиря, який забезпечить приблизно еквівалентну денну дозу клонідину (дивіться примітки нижче).

*Регіональна анестезія – тільки в ситуаціях, коли є спеціаліст для введення:*

- **Діти >3 місяців:** 1-2 мікрограм/кг клонідину у комбінації з місцевим анестетиком

*Спастичність / розлади руху:*

*Внутрішньо:*

- **Діти > 1 місяця:** 1-5 мікрограмів/кг/доза три рази на день. Можливо частоту дозування треба буде збільшити та/або розглянути можливість альтернативного шляху введення, якщо внутрішнє введення є неможливим.

*Поведінкові проблеми / тик / синдром Туретта:*

*Внутрішньо:*

- **Діти > 4 років:** перорально: початкова доза, що становить 25 мікрограмів на ніч. Збільшити у разі необхідності через 1-2 тижні до 50 мікрограмів на ніч. Далі дозу можна збільшувати на 25 мікрограмів кожні 2 тижні до рекомендованого максимуму в 5 мікрограмів/кг/день або 300 мікрограмів/день

**При застосуванні пластиря**

- 2,5 мг пластир клонідину доставляє 100 мікрограм/день
- 5 мг пластир клонідину доставляє 200 мікрограм/день
- 7,5 мг пластир клонідину доставляє 300 мікрограм/день

Терапевтичний рівень клонідину у плазмі досягається через 2-3 дня після першого застосування пластиря.

Для застосування на пацієнтах з вагою більше 10 кг.

Переведення пацієнтів на внутрішньовенне або пероральне застосування клонідину:

- Для пацієнтів, внутрішньовенна/ внутрішня доза яких становить менше 150 мікрограм/день, оберіть пластир клонідину з дозуванням 2,5 мг. Потім слідкуйте за поступовим зниженням внутрішньовенної/пероральної дози.
- Для пацієнтів з внутрішньовенним/ внутрішнім дозуванням між 150 мікрограмами та 250 мікрограмів/день, оберіть 5-мг пластир клонідину.

Зменшення внутрішньовенної/пероральної дози:

- В перший день скористайтеся пластиром.
- День 1 введіть 100% внутрішньої/внутрішньовенної дози
- День 2 введіть 50% внутрішньої /внутрішньовенної дози
- День 3 введіть 25% внутрішньої /внутрішньовенної дози [82]
- День 4 пацієнту знадобиться лише пластир

Примітки

- Клонідин є змішаним агоністом альфа-1 та альфа-2 рецепторів (головним чином альфа-2). Здійснює синергетичний знеболюючий ефект з опіоїдами та запобігає появі симптомів відміни опіоїдів. Також корисний своїм седативним ефектом. Ефективність доказано при СПАУ (Синдром порушення активності та уваги), поведінкових проблемах та тиках.
- Не ліцензовано для застосування у дітей
- Призначення клонідину ліцензоване для лікування гіпертензії, тому його можливим побічним ефектом є зниження АТ. Титрувати дозування клонідину в залежності від симптомів та спостерігати за АТ та пульсом на початку лікування та після кожного збільшення дози. При застосуванні довше декількох днів, клонідин слід відмінити повільно, аби запобігти появі гострих симптомів відміни, в тому числі «рикошетній» гіпертензії.
- Обережно застосовувати у пацієнтів з брадиаритмією, хворобою Рейно та іншими оклюзійними периферичними хворобами судин.
- Поширені побічні ефекти включають закреп, нудоту, сухість у роті, блювання, постуральну гіпотонію, запаморочення, розлади сну, головний біль.
- Дія клонідину відмінюється препаратами з альфа-2 антагоністичною активністю, наприклад, трициклічними антидепресантами та антипсихотичними препаратами. Гіпотензивні ефекти можуть посилюватись іншими препаратами, що застосовуються для зниження АТ.
- Пероральна біодоступність 75-100%; як правило, при внутрішньовенному введенні трапляється конверсія 1:1: в якості відправної точки пропонується внутрішнє застосування (головні дані отримані стосовно дорослих; примітка: передбачалось, що пероральна біодоступність може бути нижче серед дітей [83]).
- Є повідомлення стосовно ректального застосування клонідину. Фармакокінетичні дослідження говорять про майже 100% біодоступність при такому введенні. Разові ректальні дози в 2,5-4 мікрограмів/кг були застосовані.

- Початок ефекту: внутрішньо через 30-60 хвилин. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі при пероральному введенні - через 1,5-5 годин; перидуральному введенні - 20 хвилин; трансдермальному - 2 дні.
- Клонідин успішно застосовується у формі підшкірних ін'єкцій та інфузії – звернутись за консультацією до лікаря.
- Розчин для перорального введення може вводиться за допомогою зонда для ентерального годування. В якості альтернативи, якщо необхідна доза відповідає дозуванню, що є в таблетках, таблетки можна розламати та розвести у воді для введення через зонд для ентерального годування. Примітка: 25-мікрограмові таблетки розмішуються з водою гірше ніж 100-мікрограмові таблетки.
- Хронічні стани – для дітей старшого віку застосування трансдермального пластиря можна розглядати після того, як було встановлено ефективну дозу для внутрішнього застосування, що вже є достатнім для того, щоб дозволити приблизну конверсію (1:1) для трансдермального введення.
- Лікарська форма: таблетки: таблетки 25 мікрограмів, 100 мікрограмів; розчин для ін'єкцій 150 мікрограм/мл; трансдермальний пластир 2,5 мг (=100 мікрограмів клонідину на день протягом 7 днів), 5 мг (=200 мікрограмів клонідину на день протягом 7 днів) або 7,5 мг (= 300 мікрограмів клонідину на день протягом 7 днів), (трансдермальні пластирі не ліцензовані у Великобританії – доступні у компаній-імпортерів); розчин для перорального застосування (спеціальний) 50 мікрограм/мл

Обґрунтування: [4, 63, 83-98]

## Ко-дантрамер (дантрон та полксамер 188)

Застосування:

- Закреп тільки при невиліковних хворобах

Дозування та шляхи введення:

Внутрішньо:

Ко-дантрамер 25/200 суспензія 5 мл = одна капсула ко-дантрамеру 25/200 (Дантрон 25 мг полксамер '188' 200 мг):

- **Діти 2–11 років:** 2,5–5 мл на ніч,
- **Діти 6–11 років:** 1 капсула на ніч,
- **Діти 12–17 років:** 5–10 мл або 1–2 капсули на ніч. Дозування можна збільшити до 10-20 мл два рази на день.

Сильна суспензія ко-дантрамеру 75/1000 5 мл = дві сильні капсули ко-дантрамеру 37,5/500:

- **Діти 12–17 років:** 5 мл або 1–2 капсули на ніч.

Примітки

- Ко-дантрамер отримується з дантрону та полксамеру '188'.
- Діє як стимулююче проносне.
- Уникати тривалого контакту зі шкірою у зв'язку з ризиком появи подразнення та екскоріації (уникати при нетриманні сечі або калу / діти у підгузниках).

- Дантрон може пофарбувати сечу у червоний/коричневий колір.
- Дослідження на гризунах вказують на потенційний карциногенний ризик.

Обґрунтування: [2, 3]

## **Ко-дантрузат (Дантрон та натрію докузат)**

Застосування:

- Закреп тільки при невиліковних хворобах

Дозування та шляхи введення:

Внутрішньо:

Ко-дантрузат 50/60 суспензія 5 мл = одна капсула ко-дантрузату 50/60 (Дантрон 50 мг/натрію докузат 60 мг)

- **Діти 6–11 років:** 5 мл або 1 капсула на ніч,
- **Діти 12–17 років:** 5–15 мл або 1–3 капсули на ніч.

Примітки

- Ко-дантрузат виготовляється з дантрону та натрію докузату.
- Діє як стимулююче проносне.
- Уникати тривалого контакту зі шкірою через ризик появи подразнення та екскоріації (уникати при нетриманні сечі та калу / діти у підгузниках).
- Дантрон може пофарбувати сечу у червоний/коричневий колір.
- Дослідження на гризунах вказують на потенційний карциногенний ризик.

Обґрунтування: [2, 3]

## **Кодеїну фосфат**

Комітет з оцінки фармаконадзорних ризиків (PRAC) Європейської агенції з лікарських засобів звернувся з приводу проблем безпеки лікарських засобів, які містять кодеїн, при усуненні болю у дітей у червні 2013 року. Це відбулось вслід за доповідями PRAC стосовно дітей, в яких з'явилися тяжкі побічні ефекти або дітей, що померли після прийому кодеїну з метою полегшення болю. Діти, які є «ультра швидкими метаболізаторами» кодеїну знаходяться під ризиком розвитку тяжкої опіоїдної токсичності у зв'язку зі швидкою та неконтрольованою конверсією кодеїну в морфін.

PRAC рекомендує наступні заходи з мінімізації ризику з метою забезпечити, щоб тільки діти, для яких переваг більше ніж ризиків, отримували лікарські препарати для полегшення болю:

- Препарати, що містять кодеїн, слід застосовувати тільки для боротьби з гострим (недовготривалим) помірним болем у дітей старше 12 років, та тільки якщо його не можна полегшити за допомогою інших анальгетиків, таких як парацетамол або ібупрофен, тому що застосування кодеїну асоціюється з ризиком пригнічення дихання.
- Кодеїн не слід застосовувати для дітей (віком до 18 років) з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів або тих, хто мав операцію з видалення мигдалин або аденоїдів, з метою лікування апное, пов'язаного з порушеннями проходимості дихальних шляхів під час сну, тому що такі пацієнти більш сприйнятливі до респіраторних проблем.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001813.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001813.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Крім того, ВООЗ в даний час повідомляє, що не вистачає даних щоб робити рекомендації стосовно альтернатив кодеїну та рекомендує рухатись прямо від неопіюїдних (Крок 1) до низької дози сильних опіюїдів для керування помірним неконтрольованим болем у дітей.

**Застосування:**

- Від легкого до помірного болю у пацієнтів, що виходячи з попереднього застосування, можуть отримувати користь, коли інші агенти протипоказані або не підходять. Адаже застосування «тільки у разі необхідності» не підходить для керування постійним болем.
- Виражена діарея, коли інші агенти протипоказані або не підходять, з дозуваннями та інтервалами, титрованими до ефекту.
- Засіб від кашлю

**Дозування та шляхи введення:**

Внутрішньо, ректально, підшкірна ін'єкція, або ІМ ін'єкція:

- **Новонароджені:** 0,5–1 мг/кг кожні 4–6 годин,
- **Діти 1 місяць–11 років:** 0,5–1 мг/кг кожні 4–6 годин; максимально 240 мг на день,
- **Діти 12–17 років:** 30–60 мг кожні 4–6 годин; максимально 240 мг на день.

*Як засіб від кашлю у формі **фолькодину** мікстура від кашлю/сироп (Важливо: існують різні міцності)*

- **Діти 6-11 років:** 2,5 мг 3-4 рази на день,
- **Діти 12-17 років:** 5-10 мг 3-4 рази на день.

**Примітки:**

- Не ліцензований для застосування у дітей < 1 року.
- Кодеїн є фактично пролікарським засобом для морфіну, який забезпечує приблизно 1 мг морфіну на кожні 10 мг кодеїну.
- З фармакологічної точки зору, кодеїн не відрізняється від морфіну, тільки він слабше та не завжди є ефективним. Через це ВООЗ рекомендує краще замінити його маленькими дозами морфіну.
- Конверсія до морфіну підлягає широкій фармакогенетичній варіації. 5-34% населення мають дефіцит ферментів, що запобігає активації кодеїну до активного метаболіту, і таким чином він є неефективним у цій групі.
- У осіб, що є ультра-швидкими метаболізаторами може розвинутиись опіюїдна токсичність, яка може загрожувати життю.
- Відносно закріплює у порівнянні з морфіном/діаморфіном, особливо у дітей.
- Ректальне введення є неліцензованим шляхом введення, із застосуванням неліцензованого продукту.
- Не можна вводити внутрішньовенно.
- Розчин кодеїну для внутрішнього застосування може вводитись через зонд для ентєрального годування. Розвести з водою безпосередньо перед введенням. Для введення через еюностомію, розвести 3-4х з водою, щоб зменшити в'язкість.

- Зменшити дозу при нирковій недостатності.
- Лікарська форма: таблетки (15 мг, 30 мг, 60 мг), розчин для перорального застосування (25 мг/5 мл), розчин для ін'єкцій (60 мг/мл), супозиторії різної міцності доступні у виробників «спеціальних препаратів». Фолькодин, як мікстура 2 мг/5 мл, 5 мг /5 мл та 10 мг/5 мл.
- Деякі роздрібні аптеки не продають розчин кодеїну з дозуванням в 25 мг/5 мл. Як правило, вони продають кодеїну фосфат у мікстурі 15 мг/5 мл та краще спитати лікаря, що працює у вашому районі, чи вважає він доцільним призначення такого препарату. **ОБЕРЕЖНО З РІЗНОЮ МІЦНІСТЮ РІДИНИ.**

Обґрунтування: [2-4, 44, 99, 100]

## Циклізин

Застосування:

- Протиблювотний засіб номер один при підвищеному внутрішньочерепному тиску.
- Нудота та блювання у тих випадках, коли більшість інших протиблювотних (метоклопрамід, антагоністи 5НТ3-рецепторів) не допомогли

Дозування та шляхи введення:

Через рот та шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції довше 3–5 хвилин:

- **Діти 1 місяць–5 років:** 0,5–1 мг/кг до 3х разів на день; максимальна разова доза 25 мг,
- **Діти 6–11 років:** 25 мг до 3х разів на день,
- **Діти 12–17 років:** 50 мг до 3х разів на день.

Ректально:

- **Діти 2–5 років:** 12,5 мг до 3х разів на день,
- **Діти 6–11 років:** 25 мг до 3х разів на день,
- **Діти 12–17 років:** 50 мг до 3х разів на день.

Шляхом безперервної внутрішньовенної або підшкірної інфузії:

- **Діти 1 місяць–23 місяці:** 3 мг/кг на добу (максимально 50 мг/24 години),
- **Діти 2-5 років:** 50 мг на добу
- **Діти 6–11 років:** 75 мг на добу,
- **Діти 12–17 років:** 150 мг на добу.

Примітки:

- Антигістамінний, антиму斯卡риновий, протиблювотний засіб
- Таблетки не ліцензовані для застосування для дітей < 6 років.
- Ін'єкція не ліцензована для застосування для дітей.
- Побічні ефекти антиму斯卡ринового засобу включають сухість у роті; млявість, головний біль, втомленість, запаморочення, згущення бронхіальних секретів, нервозність.
- Підвищений седативний ефект, коли приймається з трициклічними антидепресантами, анксиолітиками, інгібіторами моноаміноксидази



- Підвищений антиму斯卡риновий ефект, коли приймається з трициклічними антидепресантами, антиму斯卡риновими засобами, інгібіторами моноаміноксидази
- Теоретично, антагонізує бетагістин, гістамін
- Уникати застосування у пацієнтів, що приймають мідодрин та у дітей з тяжкими хворобами печінки. При тяжкій серцевій недостатності може викликати спад у серцевому викиді. Підвищений ризик перехідного паралічу при внутрішньовенному застосуванні у пацієнтів з нервово-м'язовими розладами
- Швидкий підшкірний або внутрішньовенний болюс може призвести до 'запаморочення' – одним це не подобається, а інших захоплює, що призводить до повторного внутрішньовенного застосування циклізіна.
- Обережно з підшкірною або внутрішньовенною інфузією – кислий рН та може викликати реакції у місці ін'єкції
- Для CSCI або IV інфузії, розведіть тільки з водою для ін'єкцій або 5% декстрозою; несумісний з 0,9 %NaCl, адже випаде в осадок.
- Несумісність з альфентанілом, дексаметазоном, діаморфіном та оксикодоном, що залежить від концентрації
- Супозиторії зберігати охолодженими.
- Таблетки можна подрібнити для внутрішнього застосування. Таблетки недостатньо розчиняються у воді, тільки якщо добре бовтати з 10 мл води впродовж 5 хвилин; отриману суспензію можна одразу ж вводити через зонд для ентерального годування.
- Лікарська форма: таблетки (50 мг), супозиторії (12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг від виробників «спеціальних» засобів) та розчин для ін'єкцій (50 мг/мл).

Обґрунтування: [3, 16, 101, 102]

## Дантролен

Застосування:

- Релаксанти скелетних м'язів.
- Хронічний тяжкий спазм скелетних м'язів або спастичність.

Дозування та шляхи введення:

Дозування дантролену слід будувати повільно

Внутрішньо:

- **Діти 5–11 років:** початкова доза в 500 мікрограмів/кг раз на день; через 7 днів збільшити до 500 мікрограмів/кг/доза 3 рази на день. Кожні 7 днів збільшувати за допомогою наступних 500 мікрограмів/кг/дозу до реакції. Максимальна рекомендована доза становить 2 мг/кг 3–4 рази на день (максимальна повна денна доза 400 мг),
- **Діти 12–17 років:** початкова доза в 25 мг раз на день; через 7 днів збільшити до 25 мг 3 рази на день. Кожні 7 днів збільшувати на 500 мікрограмів/кг/доза до реакції. Максимальна рекомендована доза становить 2 мг/кг 3–4 рази на день (максимальна повна денна доза 400 мг).

Примітки:

- Неліцензований для застосування у дітей.
- Гепатотоксичний ризик, розглянути можливість перевірити функцію печінки до та з регулярними інтервалами впродовж лікування. Протипоказано при печінковій недостатності: уникати при захворюваннях печінки або супутньому використанні гепатотоксичних препаратів.

- Може викликати сонливість, запаморочення, слабкість, нудоту та діарею.
- Обережне застосування у пацієнтів з порушеннями функцій серця та легенів: побічні ефекти включають перикардит, плевральний випіт, пригнічення дихання, загострення серцевої недостатності, тахікардію та зміни у кров'яному тиску.
- Лікарські форми: капсули (25 мг, 100 мг), суспензія для перорального застосування (суспензія за екстемпоральною рецептурою 5 мг/мл).

Обґрунтування: [3, 30, 31, 36, 103, 104]

## Дексаметазон

### Застосування

- Головний біль пов'язаний з підвищеним внутрішньочерепним тиском, викликаним пухлиною.
- Протизапальне при пухлинах головного мозку та інших пухлинах, що викликають тиск на нерви, кістки або викликають обструкцію порожнистих органів.
- Анальгетична роль при компресії нервів, компресії спинного мозку та болю у кістках.
- Протиблювотний або ад'ювантний засіб при високоеметогенних цитотоксичних терапіях.

### Дозування та шляхи введення

Призначати у виді базового дексаметазону

#### *Головний біль пов'язаний з підвищеним внутрішньочерепним тиском*

Внутрішньо або внутрішньовенно:

**Діти 1 місяць–12 років:** 250 мікрограм/кг два рази на день впродовж 5 днів; потім зменшити дозу або припинити.

#### *Полегшити симптоми пухлини головного мозку або іншої пухлини*

Інші численні показання при керуванні раком, наприклад компресія спинного мозку та/або компресія нервів, деякі причини задишки, болю у кістках, обструкції верхньої порожнистої вени і т.д. тільки за умови обговорення зі спеціалізованою командою з надання паліативної медичної допомоги. Високі дози < 16 мг/ 24 години можуть бути рекомендовані.

### *Протиблювотне*

Внутрішньо або внутрішньовенно:

- **Діти < 1 року:** початкова доза в 250 мікрограмів 3 рази на день. Цю дозу можна збільшити у разі необхідності та, якщо вона добре переноситься, до 1 мг 3 рази на день,
- **Діти 1–5 років:** початкова доза 1 мг 3 рази на день. Цю дозу можна збільшити у разі необхідності та, якщо вона добре переноситься, до 2 мг 3 рази на день,
- **Діти 6–11 років:** початкова доза 2 мг 3 рази на день. Цю дозу можна збільшити у разі необхідності та, якщо вона добре переноситься, до 4 мг 3 рази на день,
- **Діти 12–17 років:** 4 мг 3 рази на день.

Примітки:

- Не ліцензовано для застосування у дітей в якості протиблювотного засобу.
- Дексаметазон має підвищену глюкокортикоїдну, але незначну мінералокортикоїдну активність, тож особливо добре підходить для протизапальної терапії високими дозами.
- Дексаметазон можна давати один раз на добу кожного ранку у більшості показань; це знижує вірогідність безсоння та збудження викликаних кортикостероїдами
- Дексаметазон має пероральну біодоступність >80%; його можна конвертувати при SC або IV інфузії з розрахунку 1:1
- Дексаметазон 1 мг = дексаметазону фосфат 1,2 мг = дексаметазону натрія фосфат 1,3 мг.
- Дексаметазон 1 мг = 7 мг преднізолон (протизапальна еквівалентність).
- Дексаметазон має тривалу дію.
- Проблеми збільшення ваги та кушингоїдної зовнішності є важливими проблемами особливо у дітей. Тому спеціалісти всіх підрозділів застосовують імпульсні режими дозування, замість тривалого застосування. Режими відрізняються в залежності від умов та підрозділів. Зверніться за порадою до лікаря за місцем лікування.
- Інші побічні ефекти включають: діабет, остеопороз, м'язову атрофію, виразку шлунку та поведінкові проблеми та збудження, але й надмірне загострення а також лабільність настрою (сльозливість, фізична агресія).
- Дексаметазон можна різко припинити, якщо його приймають впродовж короткого періоду (<7 днів), в іншому випадку рекомендована поступова відміна.
- Таблетки можна розвести у воді, якщо немає рідини для перорального застосування. Розчин для перорального застосування або таблетки, розчинені у воді, можна вводити за допомогою зонда для ентерального годування.
- Лікарські форми: таблетки (500 мікрограмів, 2 мг), розчинні таблетки 2 мг, 4 мг, 8 мг, розчин для перорального застосування (2 мг/5 мл 10 мг/5 мл та 20 мг/5 мл та ін'єкція у вигляді дексаметазону натрія фосфату (еквівалентний 3,8 мг/мл базового дексаметазону або 3,3 мг/мл базового дексаметазону).

Обґрунтування: [7, 72, 105-108]

## Діаморфін

Застосування:

- Від помірного до інтенсивного болю
- Задишка

Дозування та шляхи введення:

Зазвичай конвертують дозу попередньої анестезії в еквіваленту пероральну дозу морфіну (ЕПМ).

Застосовуйте наступні **початкові** дози у пацієнтів, що не приймали раніше опіоїдів. Встановлена максимальна доза стосується лише **початкової** дози.

*Гострий або хронічний біль*

Шляхом безперервної підшкірної або внутрішньовенної інфузії

- **Новонароджені:** початкова доза 60 мікрограмів/кг/24 години, яку можна збільшити у разі необхідності до рекомендованого максимуму в 150 мікрограмів/кг/24 години,
- **Діти 1 місяць-18 років:** 150-600 мікрограмів/кг/24 години (початковий максимум становить 10 мг/24 години) пристосований відповідно до реакції.

Шляхом IV /SC або IM ін'єкції:

- **Новонароджені:** 15 мікрограмів/кг кожні 6 годин у разі необхідності, пристосовано відповідно до реакції,
- **Діти 1-2 місяці:** 20 мікрограмів/кг кожні 6 годин у разі необхідності, пристосовано відповідно до реакції,
- **Дитина 3-5 місяців:** 25-50 мікрограмів/кг кожні 6 годин у разі необхідності, відповідно до реакції,
- **Діти 6-11 місяців:** 75 мікрограмів/кг кожні 4 години у разі необхідності, пристосовано відповідно до реакції,
- **Діти 1-11 років:** 75-100 мікрограмів/кг кожні 4 години, у разі необхідності, пристосовано відповідно до реакції. Рекомендована початкова максимальна доза становить 2,5 мг,
- **Діти 12-17 років:** 75-100 мікрограмів/кг кожні 4 години, у разі необхідності, пристосовано відповідно до реакції. Рекомендована початкова максимальна доза становить 2,5-5 мг.

Інтраназальним або буккальним шляхом:

- **Новонароджені:** 50 мікрограмів/кг/доза кожні 6-8 годин
  - **Діти більше 10 кг:** 50-100 мікрограмів/кг; максимальна разова доза 10 мг.
- Розчин для ін'єкцій може застосовуватись інтраназальним або буккальним шляхами або за допомогою назального спрею (Ayendi<sup>(R)</sup>), що є зараз доступним та ліцензованим для застосування у дітей від 2 років (вага від 12 кг) для усунення інтенсивного гострого болю.

720 мікрограмів/натискання

- 12-17 кг: 2 розпилення як разова доза
- 18-23 кг: 3 розпилення як разова доза
- 24-29 кг: 4 розпилення як разова доза

1600 мікрограмів/натискання

- 30-39 кг: 2 розпилення як разова доза
- 40-49 кг: 3 розпилення як разова доза

*Неконтрольований біль*

Буккально, підшкірно та внутрішньовенно

- При неконтрольованому болю застосовувати 5-10% від повної денної дози діаморфіну кожні 1-4 години, в міру необхідності.

*Задишка*

Буккально, підшкірно та внутрішньовенно

- **Новонароджені:** 10 мікрограмів/кг/доза

- **Діти 1 місяць -11 років:** дозування таке ж як від болю, але у розмірі 25-50% від дозування при неконтрольованому приступі болю

Примітки:

- Ін'єкція діаморфіну ліцензована для лікування невиліковно-хворих дітей.
- Для інтраназального або буккального введення діаморфіну застосовуйте порошок для ін'єкцій, розведений у воді для ін'єкцій (неліцензований шлях введення) або можна застосувати назальний спрей (ліцензований для застосування при усуненні тяжкого гострого болю від двох років)
- Для новонароджених інтервал дозувань слід подовжити від 6 до 8 годин, в залежності від функції нирок та слід обережно перевіряти дозування, через підвищену чутливість до опіоїдів на першому році життя.
- При поганій функції нирок, інтервал дозувань може бути подовженим, або опіоїди давати тільки за необхідністю та титрувати у залежності від симптомів. Розгляньте можливість переходу на фентаніл.
- Для CSCІ розбавте з водою для ін'єкцій, тому що трапляється несумісність через концентрацію з 0,9% фізіологічним розчином з більше ніж 40 мг/мл.
- Діаморфін може вводиться як підшкірна інфузія міцністю до 250 мг/мл
- Ін'єкція морфіну швидко заміняє діаморфін, тому що єдиною перевагою діаморфіну над морфіном є його краща розчинність, коли необхідні високі дози і це рідко буває проблемою при педіатричних дозах.
- Спрей має істотний об'єм та короткий термін зберігання. Це може зробити важким застосування спрею на практиці.
- Лікарська форма: розчин для ін'єкцій (ампули по 5 мг, 10 мг, 30 мг, 100 мг, 500 мг); назальний спрей 720 мікрограмів/натискання та 1600 мікрограмів/натискання (Ayendi Nasal Spray<sup>(R)</sup>).
- Перелік 2 наркотичних засобів

Обґрунтування: [2, 3, 7, 44, 109-111]

## Діазепам

Застосування:

- Короткотривале полегшення тривоги
- Збудженість
- Приступ паніки
- Полегшення м'язового спазму
- Лікування епілептичного статусу.

Дозування та шляхи введення

*Короткотривале полегшення тривоги, приступів паніки та збудження*

Внутрішньо:

- **Діти 2–11 років:** 0,5-2 мг 3 рази на день,
- **Діти 12–18 років:** початкова доза в 2 мг 3 рази на день, збільшувати у разі необхідності та при гарній переносимості максимально до 10 мг 3 рази на день.

*Полегшення м'язового спазму*

Внутрішньо:

- **Діти 1–11 місяців:** початкова доза 250 мікрограмів/кг два рази на день,
- **Діти 1–4 років:** початкова доза 2,5 мг два рази на день,
- **Діти 5–11 років:** початкова доза 5 мг два рази на день,
- **Діти 12–17 років:** початкова доза 10 мг два рази на день; максимальна загальна денна доза становить 40 мг.

*Епілептичний статус*

Внутрішньовенна ін'єкція впродовж 3–5 хвилин:

**Новонароджені:** 300-400 мікрограмів/кг, як разова доза, повторити через 10 хвилин, у разі необхідності

**Діти 1 місяць – 11 років:** 300-400 мікрограмів/кг (макс. 10 мг) повторити через 10 хвилин у разі необхідності

**Діти 12–17 років:** 10 мг повторити через 10 хвилин, у разі необхідності

Ректально (ректальний розчин):

- **Новонароджені:** 1,25–2,5 мг повторити один раз через 10 хвилин, у разі необхідності,
- **Діти 1 місяць–1 рік:** 5 мг повторити один раз через 10 хвилин, у разі необхідності,
- **Діти 2–11 років:** 5–10 мг повторити один раз через 10 хвилин, у разі необхідності,
- **Діти 12–17 років:** 10-20 мг повторити один раз через 10 хвилин, у разі необхідності

Примітки

- Не застосовувати у при тяжкій дихальній недостатності, за виключенням випадків, коли смерть неминуча
- Ректороманоскоп не ліцензований для застосування для дітей < 1 року.
- Застосовувати обережно при захворюваннях печінки легкого-помірного ступенів тяжкості та у дітей зі слабкими м'язами, пригніченням дихання або апное сну.
- Метаболізується групою ферментів печінки з родини цитохрому P450 – потенціал для взаємодії з будь-якими супутніми медичними препаратами, що індукують або інгібують цю групу ферментів. Може відбутись посилення депресорного ефекту, якщо діазепам приймають у комбінації з такими засобами, як нейролептики, антипсихотики, транквілізатори, антидепресанти, снодійні, анальгетики, анестетики, барбітурати та седативні антигістамінні препарати
- Може викликати дозозалежну сонливість та порушення психомоторних і когнітивних навичок
- Має майже 100% біодоступність, коли приймається внутрішньо або ректально
- Початок дії ~ через 15 хвилин після перорального введення та через 1-5 хвилин після внутрішньовенного введення. У разі застосування розчину для ректального введення, діазепам швидко всмоктується зі слизової оболонки прямої кишки та сягає максимальної концентрації у сироватці впродовж 17 хвилин.
- Довгий період напів-виведення з плазми - 24-48 годин з активним метаболітом, нордіазепамом, що має період напів-виведення із плазми 48-120 годин
- Розчин для перорального введення може вводиться за допомогою гастростоми. Для введення через зонд для еюностомії, розгляньте можливість застосування таблеток, розбавлених у воді, з метою зменшити осмотичну концентрацію.

- Лікарська форма: таблетки (2 мг, 5 мг, 10 мг), розчин для перорального застосування/суспензія (2 мг/5 мл, 5 мг/5 мл), ректороманоскоп (2,5 мг, 5 мг, 10 мг), та розчин для ін'єкцій (розчин 5 мг/мл та емульсія 5 мг/мл). Перелік 4 (Наркотичні засоби-Бензодіазепіни).

Обґрунтування: [2, 3, 7, 16, 30, 36, 79, 112-117]

## Натрію диклофенак

Застосування:

- Біль від легкого до помірного та запалення, особливо м'язовоскелетні розлади.

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо та ректально:

- **Діти 6 місяців - 17 років:** початкова доза 0,3 мг/кг 3 рази на день, збільшуючи у разі необхідності максимально до 1 мг/кг 3 рази на день (максимальна разова доза 50 мг).

Внутрішньом'язова або внутрішньовенна інфузія:

- **Діти 2–17 років:** 0,3-1 мг/кг 1–2 рази на день; максимально 150 мг/день максимум протягом 2 днів.

Примітки:

**Викликає закриття артеріальної протоки; протипоказано при дуктус-залежному вродженому пороку серця**

- Не ліцензовано для застосування у дітей до 1 року; *супозиторії* не ліцензовані для застосування у дітей до 6 років, за винятком застосування у дітей старше 1 року з ідіопатичним ювенільним артритом; тверді лікарські форми, що містять більше 25 мг, не ліцензовані для застосування у дітей; розчин для ін'єкцій (тільки для внутрішньом'язового болюсу або внутрішньовенної інфузії) не ліцензовані для застосування для дітей.
- Ризик серцево-судинних явищ на фоні застосування НПЗП не визначений у дітей. У дорослих будь-яке застосування НПЗП (у тому числі селективних інгібіторів цикло-оксигенази-2) може, у різному ступіні, бути пов'язаним з незначним підвищенням ризику тромбоутворення (наприклад, інфаркт міокарду та інсульт) незалежно від вихідних факторів ризику серцево-судинної системи та тривалості застосування НПЗП; однак, максимальний ризик мають пацієнти, що приймають препарат впродовж довгого періоду. Можливе незначне підвищення ризику тромбоутворення у дітей.
- Застосування всіх НПЗП пов'язане зі шлунково-кишковою токсичністю. Дані про відносну безпечність НПЗП для дорослих вказують на різний ризик серйозних побічних ефектів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту – піроксикам та кеторолак асоціюються з найвищим ризиком; індометацин, диклофенак, та напроксен асоціюються з середнім ризиком, та ібупрофен з найменшим ризиком (хоча прийом високих доз ібупрофену пов'язаний з середнім рівнем ризику)
- Застосовувати обережно у дітей з серцевими, печінковими та нирковими порушеннями, та у дітей, хворих на астму.

- Найменша доза, яку можна ввести практично ректальним шляхом становить 3,125 мг, за допомогою розрізання 12,5 мг супозиторія на чотири частини.
- Для внутрішньовенного введення, розвести у 5% глюкози або 0,9% NaCl (попередньо розведений з буферною речовиною – бікарбонатом натрію) та вливати впродовж 30-120 хвилин
- Розчинні таблетки можна вводити за допомогою зонда для ентерального годування. Розводити безпосередньо перед введенням.
- Лікарська форма: шлунково-резистентні таблетки (25 мг, 50 мг), таблетки з модифікованим визволенням (25 мг, 50 мг, та 75 мг), диспергуючі таблетки (10 мг від виробника «спеціальних» засобів, 50 мг), капсули з модифікованим визволенням (75 мг та 100 мг), розчин для ін'єкцій (25 мг/мл Voltarol<sup>®</sup> для внутрішньом'язових ін'єкцій або тільки внутрішньовенної інфузії), та супозиторії (12,5 мг, 25 мг, 50 мг та 100 мг).

Обґрунтування: [3, 7, 16, 66]

## Дигідрокодеїн

Застосування:

- Біль легкої або помірної інтенсивності у пацієнтів з курабельним захворюванням.

Дозування та шляхи введення

Через рот або ін'єкція у глибокі шари шкіри або внутрішньом'язова ін'єкція:

- **Діти 1-3 роки:** 500 мікрограмів/кг кожні 4-6 годин,
- **Діти 4-11 років:** початкова доза в 500 мікрограмів/кг (максимально 30 мг/доза) кожні 4-6 годин. Дозу можна збільшувати у разі необхідності на 1 мг/кг кожні 4-6 годин (максимально 30 мг/доза),
- **Діти 12-17 років:** 30 мг (максимально 50 мг внутрішньом'язова ін'єкція або ін'єкція у глибокі шари шкіри) кожні 4-6 годин. Дози для перорального введення до 40-80 мг можна давати 3 рази на день (максимально 240 мг/день),
- Таблетки з модифікованим визволенням застосовувати кожні 12 годин (застосовувати ½ від попередньої денної дози для кожної дози з модифікованим визволенням). Дітям віком 12-18 років можна давати дози 60-120 мг кожні 12 годин.

Примітки:

- Більшість препаратів не ліцензовані для дітей до 4 років.
- Відносно закріплюючі у порівнянні з морфіном / діаморфіном та має ефект насичення знеболюючої дії.
- Дигідрокодеїн сам по собі є активною речовиною, а не пролікарським засобом, як кодеїн.
- Біодоступність при внутрішньому застосуванні становить 20%, тож можливо є рівноцінним кодеїну для внутрішнього застосування (але точки зору різних фахівців з цього приводу дуже відрізняються), вдвічі ефективніше за кодеїн при парентеральному введенні.
- Час до початку дії становить 30 хвилин, тривалість дії 4 години для таблеток швидкого визволення.



- Побічні ефекти такі ж як для інших опіоїдів, плюс паралітична кишкова непрохідність, біль в животі, парестезія.
- Застереження: уникати або зменшити дозу при печінковій або нирковій недостатності.
- Розчин для внутрішнього введення можна вводити за допомогою зонда для ентєрального годування. Розвести з рівною кількістю води перед введенням.
- Лікарська форма: таблетки (30 мг, 40 мг), розчин для перорального застосування (10 мг/5 мл), ін'єкції (Перелік 2 наркотичних засобів), (50 мг/мл ампули по 1 мл) та таблетки з модифікованим визволенням (60 мг, 90 мг, 120 мг). За винятком ін'єкцій, інші форми дигідрокодеїну відносяться до переліку 5 наркотичних засобів.

Обґрунтування: [3, 6, 44, 66] ЕА, СС для ін'єкцій

## Докузат

Застосування:

- Закреп (розм'якшувач калу).

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо:

- **Діти 6 місяці–1 рік:** початкова доза в 12,5 мг 3 рази на день; регулювати дозу в залежності від отриманого ефекту.
- **Діти 2–11 років:** початкова доза в 12,5 мг 3 рази на день. Збільшити до 25 мг 3 рази на день у разі необхідності та потім регулювати дозу в залежності від отриманого результату,
- **Діти 12–17 років:** початкова доза 100 мг 3 рази на день. Регулювати дозу у разі необхідності в залежності від отриманого результату до 500 мг/день у рівних дозах.

Ректально:

- **Діти 12–17 років:** 1 клизма, в якості разової дози.

Примітки:

- Розчин для перорального застосування та капсули для дорослих не ліцензовані для застосування у дітей менше 12 років.
- Лікарський препарат для перорального введення діє впродовж 1–2 днів.
- Ректальний препарат діє через 20 хвилин.
- Механізм дії: емульгуючий та зволожуючий, м'якої дії.
- Стимулюючі проносні не слід приймати при кишковій непрохідності.
- Для внутрішнього введення, розчин можна змішати з молоком або сиропом. Розчин для перорального застосування можна вводити за допомогою зонда для ентєрального годування.
- Дози можна збільшувати за рекомендацією лікаря.
- Лікарська форма: капсули (100 мг), розчин для внутрішнього застосування (12,5 мг/5 мл для дітей, 50 мг/5 мл для дорослих), та клизма (120 мг в 10 г разова упаковка).

Обґрунтування: [3]

## Домперидон

Агентство з регулювання лікарських засобів і медичних виробів MHRA квітень 2014: «Домперидон пов'язаний з незначним збільшенням ризику серйозних побічних ефектів серцево-судинної системи. Його застосування зараз обмежується полегшенням симптомів нудоти та блювоти, та доза і тривалість застосування були скорочені. Домперидон зараз **протипоказаний** для застосування у пацієнтів з супутніми серцевими захворюваннями та іншими факторами ризику. Застосування домперидону при паліативній допомозі не міститься у цих рекомендаціях, ХОЧА, не дивлячись на це, слід проявляти обережність.

У зв'язку з цим, показання та дози, вказані нижче, в значній мірі відносяться до неліцензованого застосування у конкретних групах населення. Застосовуйте мінімальну ефективну дозу. Не застосовувати у пацієнтів з серцевими захворюваннями та іншими факторами ризику.

Застосування:

- Нудота та блювота, викликані поганою моторикою шлунково-кишкового тракту.
- Гастро-езофагеальний рефлюкс, резистентний до іншого лікування.

Дозування та шляхи введення

*Нудота та блювота*

Внутрішньо:

- **Новонароджені:** 250 мікрограмів/кг 3 рази на день, збільшити у разі необхідності до 400 мікрограмів/кг 3 рази на день
- **Діти >1 місяця та з вагою тіла ≤ 35 кг:** початкова доза 250 мікрограмів/кг 3–4 рази на день, збільшувати у разі необхідності до 500 мікрограмів/кг 3-4 рази на день. Максимально 2,4 мг/кг (або 80 мг) на добу,
- **Діти з вагою тіла > 35 кг:** початкова доза 10 мг 3-4 рази на день, збільшуючи у разі необхідності до 20 мг 3-4 рази на день. Максимум 80 мг на добу.

*Гастроєзофагеальний рефлюкс та шлунково-кишковий стаз*

Внутрішньо:

- **Новонароджені:** початкова доза 100 мікрограмів/кг 4–6 разів на день щоденно перед годуванням. Дозу можна збільшити, у разі необхідності, максимум до 300 мікрограмів/кг 4-6 разів на день,
- **Діти 1 місяць–11 років:** початкова доза 200 мікрограмів/кг (максимальна разова доза 10 мг) 3-4 рази на день перед прийомом їжі. Дозу можна збільшити, у разі необхідності, до 400 мікрограмів/кг 3-4 рази на день. Максимальна разова доза 20 мг,
- **Діти 12–17 років:** початкова доза 10 мг 3–4 рази на день перед прийомом їжі. Дозу можна збільшити, у разі необхідності, до 20 мг 3-4 рази на день.

Примітки

- Домперидон може бути пов'язаним з підвищеним ризиком серйозної шлуночкової аритмії та раптової зупинки серця.
- Домперидон протипоказаний при

- Станах, за яких може порушуватись або порушена серцева проводимість
- Супутніх серцевих хворобах, наприклад серцевій застійній недостатності
- Застосування інших препаратів, що подовжують інтервал QT (наприклад, еритроміцин, кетоконазол) або є сильними інгібіторами CYP3A4
- З тяжкою печінковою недостатністю
- Ризик може підвищуватися при щоденних дозах, що перевищують 30 мг. Застосовувати в найменших ефективних дозах.
- Не ліцензований для застосування при шлунково-кишковому стазі; не ліцензовано для застосування у дітей з гастрозофагеальним рефлюксом.
- Має низьку можливість долати гематоенцефалічний бар'єр, тому існує низька вірогідність розвитку екстрапірамідальних побічних ефектів, у порівнянні з метоклопрамідом.
- Сприяє шлунково-кишковій перистальтиці, тому діарея може бути небажаним (або корисним) побічним ефектом.
- Не застосовувати у пацієнтів з печінковою недостатністю.
- Для введення за допомогою зонда для ентерального застосування: застосовувати препарат для приготування суспензій з урахуванням загальної добової дози сорбітолу. У разі введення у порожню кишку, розвести суспензію щонайменше з рівним об'ємом води безпосередньо перед введенням.
- Лікарська форма: таблетки (10 мг), суспензія для перорального застосування (5 мг/5 мл).

Обґрунтування: [3, 4, 7, 16, 118-123]

## Ентонокс (Закис азоту)

Застосування:

- Як саморегульована аналгезія без втрати свідомості.
- Особливо корисний для болісних перев'язувань.

Дозування та шляхи введення

Інгаляція:

- **Діти:** до 50% вводити застосовуючи необхідний наркозний апарат з киснем, відповідно до потреб пацієнта. Регулюється самостійно зазвичай після 5 років.

Примітки:

- Зазвичай застосовується як легка анестезія.
- Ефект анестезії настає швидко і припиняється швидко.
- Слід застосовувати самостійно тільки через впускний клапан апарату; усі інші випадки вимагають участі лікаря анестезіолога, що спеціалізується в області педіатрії.
- Застосування небезпечно за наявності пневмоторакса та внутрішньочерепного повітря після травми голови.
- Гіпоксія може розвинути одразу після введення, тож слід завжди давати додаткову кількість кисня впродовж декількох хвилин після введення.
- Уникати одночасного застосування з метотрексатом, адже може підвищитись антифолатний ефект
- Ризик збільшеного гіпотензивного ефекту з рядом медичних засобів – дивитись Британський національний формуляр
- Тривале застосування може викликати мегалобластну анемію. Бажано дізнатись рівень концентрації вітаміну B12 у плазмі крові у дітей з ризиком недостатності.

- Застосування у хоспісах може бути ускладненим, особливо якщо потребується не часто, через підготовку персоналу, організацію та складнощі поставки.

Обґрунтування: [3, 124, 125]

## Еритроміцин

Застосування:

- Шлунковокишковий стаз (агоніст мотилінових рецепторів).

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо:

- **Новонароджені:** 3 мг/кг 4 рази на день,
- **Діти 1 місяць–17 років:** 3 мг/кг 4 рази на день.

Примітки:

- Не ліцензовано для застосування у дітей зі шлунково-кишковим стазом.
- Еритроміцин виводиться переважно печінкою, тож слід бути обережним під час введення антибіотиків пацієнтам з порушеннями функції печінки або тим, що одночасно приймають потенційно гепатотоксичні препарати.
- Еритроміцин є відомим інгібітором системи цитохрома P450 та може підвищувати концентрацію у сироватці препаратів, які метаболізуються цією системою. Необхідно здійснювати відповідний контроль та коригувати дозу у разі необхідності. Особливу увагу слід звернути на ліки, що збільшують інтервал QT на електрокардіограмі.
- Лікарська форма: таблетки (250 мг, 500 мг) та суспензія для перорального застосування (125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл, 500 мг/5 мл).

Обґрунтування: [3, 126, 127] SR

## Еторикоксиб

Застосування:

- Протизапальний анальгетик; допоміжна речовина при скелетно-м'язових болях

Дозування та шляхи введення:

Перорально:

- **Діти 12-15 років:** початкова доза 30 мг раз на день. Дозу можна збільшити у разі необхідності та залежно від переносимості до 60 мг раз на день,
- **Діти 16 років і старше:** звичайна доза 30-60 мг раз на день. Дози 90 мг кожного дня можна застосовувати впродовж короткого строку доки симптоми контролюються, потім спробувати зменшити дозу до 60 мг на день. Дози до 120 мг використовувались на короткостроковій основі при гострому подагричному артриті у дорослих.

Примітки:

- Селективний інгібітор циклооксигенази (ЦОГ-2) .
- Еторикоксиб не ліцензований для застосування у дітей менше 16 років. Фармакокінетику еторикоксибу не вивчали у дітей менше 12 років.
- Еторикоксиб може маскувати підвищену температуру та інші ознаки запалення.
- Усі НПЗП слід обережно застосовувати у дітей з гіперчутливістю до будь-яких НПЗП в анамнезі або тих, що мають порушення згортання крові.
- Еторикоксиб протипоказаний пацієнтам, з активною виразкою шлунку або активною кровотечею у ШКТ; тяжкою печінковою або нирковою дисфункцією; запальною хворобою кишечника або застійною серцевою недостатністю
- Ризик серцево-судинних явищ на фоні застосування НПЗП у дітей не визначений. У дорослих застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2, диклофенаку (150 мг на день) та ібупрофену (2,4 г на день) пов'язують з підвищеним ризиком тромботичних ефектів (наприклад, інфаркт міокарда та інсульт).
- Усі НПЗП асоціюються з токсичністю ШКТ. Дані про відносну безпечність застосування НПЗП вказує на різний ризик серйозних побічних ефектів у ШКТ, при цьому піроксикам та кеторолак асоціюються з найбільш високим ризиком, а ібупрофен в низьких та середніх дозах – з найменшим. Селективні інгібітори ЦОГ-2 асоціюються з більш низьким ризиком появи серйозних побічних ефектів верхніх відділів ШКТ, ніж неселективні НПЗП. Як виявляється, діти переносять НПЗП краще, ніж дорослі та серед них менш поширені побічні ефекти зі сторони ШКТ, хоча вони трапляються.
- Найбільш поширені небажані ефекти (1-10% пацієнтів): альвеолярний остит; набряк/затримка рідини; запаморочення, головний біль; прискорене серцебиття, аритмія; гіпертензія; бронхоспазм; біль у животі; закріп, метеоризм, гастрит, печія/кислотний рефлюкс, діарея, диспепсія/дискомфорт у епігастрії, нудота, блювота, езофагіт, виразки у ротовій порожнині; підвищення АЛТ, підвищення АСТ; екхімоз; астенія/втомленість, грипоподібні захворювання
- Потенційні лікарські взаємодії включають варфарин (підвищення МНВ); діуретики, інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензину-II (підвищений ризик порушення ниркової функції). Було виявлено, що еторикоксиб не інгібує і не індукуює ферменти родини СYP. Однак, головний шлях метаболізму еторикоксибу залежить від ферментів СYP (головним чином СYP3A4), тож одночасне застосування з ліками, що є індукторами або інгібіторами цього шляху, можуть впливати на метаболізм еторикоксибу.
- Таблетки еторикоксибу можна розвести у 10 мл води, вони розпадуться на маленькі гранули, що швидко осідають, але легко розчиняються та проходять через назогастральний зонд 8Fr або гастрономічну трубку без закупорки
- Лікарська форма: таблетки вкриті оболонкою 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. Таблетки містять лактозу

Обґрунтування: [2, 128] SR EA

## Фентаніл

### Застосування:

- Крок 2 сходів знеболення ВООЗ при титруванні разової дози.

### Дозування та шляхи введення

Як правило, попередню аналгезію конвертують у звичайну дозу еквіваленту перорального морфіну (ЕПМ).

Користуйтеся наступними **початковими** дозами для пацієнтів, що раніше не отримували морфін. Максимальна доза стосується тільки **початкової** дози.

Трансмукозне введення (пастилки з оромукозним аплікатором),

- **Діти 2-18 років та з вагою більше 10 кг:** 15 мікрограмів/кг разова доза, титрована до максимальної дози 400 мікрограмів (вищі дози під наглядом лікаря).

Інтраназально

- **Новонароджені – Діти < 2 роки:** 1 мікрограм/кг разова доза,
- **Діти 2-18 років:** 1-2 мікрограми/кг як разова доза, з початковою максимальною разовою дозою в 50 мікрограмів.

Трансдермальний пластир або безперервна інфузія:

- На основі еквівалентної пероральної дози морфіну (дається на 24 години).

Внутрішньовенна / підшкірна ін'єкція (менші дози потрібні новонародженим, що не отримують штучного дихання та пацієнти, що не отримували опіоїдів)

- **Новонароджені або діти молодшого віку:**
  - **Без штучної підтримки дихання:** 0,15 – 0,25 мікрограмів/кг на дозу повільно впродовж 3-5 хвилин; кожні 30-60 хвилин
  - **Зі штучною підтримкою дихання:** 0,25 – 0,5 мікрограмів/кг на дозу повільно впродовж 3-5 хвилин; кожні 30-60 хвилин
- **Діти від 1 року:** 0,25 – 0,5 мікрограмів/кг на дозу, повільно впродовж 3-5 хвилин, кожні 30-60 хвилин.

Безперервна внутрішньовенна / підшкірна інфузія

- **Новонароджені або діти молодшого віку:** 0,15 – 0,5 мікрограмів/кг/година
- **Діти:** 0,25-1 мікрограмів/кг/година.

**Пластир фентаніл 72-години приблизно еквівалентний наступним 24-годинним дозам перорального морфіну**

Сіль морфіну 30 мг на день ≡ Фентаніл пластир '12'

Сіль морфіну 60 мг на день ≡ Фентаніл пластир '25'

Сіль морфіну 120 мг на день ≡ Фентаніл пластир '50'

Сіль морфіну 180 мг на день ≡ Фентаніл пластир '75'

Сіль морфіну 240 мг на день ≡ Фентаніл пластир '100'

Примітки:

- Фентаніл пластир слід міняти кожні 72 години, також слід міняти місце застосування.
- Ін'єкції не ліцензовані для застосування у дітей менше 2 років. Пастилки та назальні спреї не ліцензовані для застосування у дітей.
- У неонатології не існує нижчого скоригованого гестаційного віку, тому що фентаніл застосовується для ендотрахеальної інтубації на всіх термінах гестації.
- Розчин для ін'єкцій може вводиться інтраназальним шляхом для доз менше 50 мікрограмів, що є найменшою міцністю назального спрею.
- Розчин для ін'єкцій можна вводити за допомогою капельного дозатора (може бути неприємним) або застосовуючи пульверизатор, який у відділеннях терапії та невідкладної допомоги застосовують для інтраназального діаморфіну.

- Коефіцієнт конвертації трансдермального фентанілу на внутрішньовенний/підшкірний становить 1:1.
- Він може полегшити керування знеболюванням у пацієнтів з поганою, погіршеною та навіть відсутньою функцією нирок.
- Уникати або зменшити дозу при печінковій недостатності.
- Це синтетичний опіоїд, дуже відрізняється за структурою від морфіну, таким чином є ідеальним для зміни опіоїдів.
- Дані стосовно його менш закріплюючої дії, ніж у морфіна не були підтверджені новими дослідженнями [129].
- Лікарська форма та рецептура пластиря не завжди підходять для початку фаз титрування при застосуванні опіоїдів у паліативній терапії, тому що пластирі дуже відрізняються за міцністю і тому що встановлення стійкого ефекту затримується.
- Користь пастилок у дітей обмежується доступністю дозувань та відсутністю надійного коефіцієнта конвертування дози, яке варіюється між препаратами. Інше застереження міститься в тому, що приблизний морфіновий еквівалент пастилки з найменшою міцністю (200 мікрограмів) становить 30 мг, і це означає, що це мабуть підходить для подолання приступу неконтрольованого болю, тільки для дітей що отримують загальну денну дозу еквівалентну 180 мг морфіну або більше. Діти більш дорослого віку часто намагаються виплюнути пастилку до її повного розчинення, надаючи їм більше контролю над знеболенням. Примітка: пастилку слід обертати у щічному мішку, а не розсмоктувати.
- Фармакокінетика фентанілу при інтраназальному введенні є сприятливою, але не завжди є практичною та/або не завжди добре переноситься дітьми.
- При неконтрольованому приступі болю, фентаніл слід починати застосовувати у дозах, менших за еквівалентні дози для морфіну для перорального застосування. Завжди починайте з менших доз, потім збільшуйте їх.
- Інтраназальний спрей (50 мікрограмів/спрей з дозатором, 100 мікрограмів/спрей з дозатором, 200 мікрограмів/спрей з дозатором Instanyl®). Також існує RecFent 100 мікрограмів/спрей з дозатором та 400 мікрограмів/спрей з дозатором.  
Пастилки з аплікатором для введення через слизову оболонку ротової порожнини (200 мікрограмів, 400 мікрограмів, 600 мікрограмів, 800 мікрограмів, 1,2 мг, 1,6 мг Actiq®).  
Сублінгвальні таблетки (100, 200, 300, 400, 600 та 800 мікрограмів (Abstral®) 133, 267, 400, 800 мікрограмів (Recivit®) та буккальні таблетки (Effentora® 100, 200, 400, 600 та 800 мікрограмів; Breakyl® 200, 400, 600, 800 та 1200 мікрограмів)  
Пластирі: різні виробники (12 мікрограмів/годину, 25 мікрограмів/годину, 50 мікрограмів/годину, 75 мікрограмів/годину, 100 мікрограмів/годину); Ionys® трансдермальна система (40 мікрограмів/доза)  
Ін'єкція: 50 мікрограмів на мл

Обґрунтування: [3, 5, 6, 12, 109, 130-145] СС

## Флуконазол

Застосування:

- Кандидозна інфекція слизової, інвазивні кандидозні інфекції або профілактика грибкових інфекцій у пацієнтів з послабленим імунітетом.

#### Дозування та шляхи введення

##### *Кандидозна інфекція слизової*

Перорально або внутрішньовенна ін'єкція:

- **Новонароджені до 13 днів:** 3-6 мг/кг в перший день, потім 3 мг/кг кожні 72 години,
- **Новонароджені 14-28 днів:** 3-6 мг/кг в перший день, потім 3 мг/кг кожні 48 годин,
- **Діти 1 місяць–11 років:** 3-6 мг/кг в перший день, потім 3 мг/кг (максимально 100 мг) на день,
- **Діти 12–17 років:** 50 мг/день. Збільшувати до 100 мг/день при інфекціях, що погано піддаються терапії.

##### *Інвазивні кандидозні інфекції та криптококові інфекції*

Перорально або внутрішньовенна інфекція:

- **Новонароджені до 13 днів:** 6-12 мг/кг кожні 72 години
- **Новонароджені 14-28 днів:** 6-12 мг/кг кожні 48 годин
- **Діти 1 місяць – 17 років:** 6-12 мг/кг (макс.800 мг) кожні 24 години

##### *Профілактика грибкових інфекцій у пацієнтів з послабленим імунітетом*

Перорально або внутрішньовенна інфузія

- **Новонароджені до 13 днів:** 3-12 мг/кг кожні 72 години
- **Новонароджені 14-28 днів:** 3-12 мг/кг кожні 48 годин
- **Діти 1 місяць – 17 років:** 3-12 мг/кг (макс. 400 мг) кожні 24 години

#### Примітки:

- Застосовувати впродовж 7-14 днів при орофарингіальному кандидозі.
- Застосовувати впродовж 14-30 днів при інших інфекціях слизової.
- Інша тривалість застосування для пацієнтів з дуже ослабленим імунітетом.
- Флуконазол є сильним інгібітором CYP2C9 та помірним інгібітором CYP3A4. Флуконазол також є інгібітором CYP2C19. Слід спостерігати за пацієнтами, які отримують флуконазол одночасно з препаратами, що мають вузьке терапевтичне вікно та метаболізуються CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.
- Найбільш розповсюдженими (>1/10) побічними реакціями є головний біль, біль у животі, діарея, нудота, блювота, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення лужної фосфатази у крові та висип.
- Внутрішньовенна інфузія, вливати впродовж 10–30 хвилин; не перевищувати швидкість інфузії в 5–10 мл/хвилина
- Суспензію для перорального застосування можна ввести за допомогою зонду для ентерального годування.
- Лікарська форма: капсули (50 мг, 150 мг, 200 мг); суспензія для перорального застосування (50 мг/5 мл, 200 мг/5 мл) та внутрішньовенна інфузія (2 мг/мл в інфузійних мішечках по 2 мл, 50 мл або 100 мл).

Обґрунтування: [3, 16, 146, 147]



## Флуоксетин

Застосування:

- Значний депресивний розлад.

Дозування та шляхи введення

Перорально:

- **Діти 8–17 років:** початкова доза 10 мг раз на день. Можна збільшити через 1-2 тижні, у разі необхідності максимально до 20 мг раз на день.

Примітки:

- Ліцензовано для застосування у дітей від 8 років.
- Застосовувати з обережністю у дітей, необхідна консультація психіатра.
- Підвищений ризик тривоги впродовж перших 2 тижнів.
- Ефект досягається на 3-4 тижні.
- Беріть до уваги тривалий період напів-виведення при коригуванні доз. Неможна різко припиняти прийом препарату.
- Ефективний також при невропатичному болю та невпинному кашлі.
- Суїцидальна поведінка частіше спостерігалась у клінічних дослідженнях серед дітей та підлітків, які приймали антидепресанти, ніж у тих, що приймали плацебо. У педіатричних дослідженнях часто повідомлялось про манію та гіпоманію.
- Найбільш розповсюдженими відомими побічними реакціями серед пацієнтів, що приймали флуоксетин були головний біль, нудота, безсоння, втомленість та діарея. Небажані ефекти можуть ставати менш інтенсивними та менш частими при тривалому лікуванні та зазвичай не вимагають припинення лікування.
- Через те, що при метаболізмі флуоксетину (як і у трициклічних антидепресантів та інших селективних антидепресантів серотоніну) застосовується ізофермент CYP2D6 системи цитохрому, супутній прийом препаратів, які також метаболізуються цією ферментною системою, може привести до лікарської взаємодії.
- Не можна застосовувати у поєднанні з інгібіторами моноаміноксидази.
- Рідину для перорального застосування можна вводити за допомогою зонда для ентерального годування.
- Лікарська форма: капсули (20 мг, 60 мг), диспергуючі таблетки (20 мг) та рідина для внутрішнього застосування (20 мг/5 мл).

Обґрунтування: [2, 3, 148-155]

## Габапентин

Застосування:

- Допоміжний засіб при невропатичному болю.

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо:

- **Новонароджені - діти 1 рік:** 5 мг/кг даються наступним чином
- **Діти 2 -11 років :** 5-10 мг/кг даються наступним чином

- День 1, 5-10 мг/кг як разова доза (максимальна разова доза 300 мг),
  - День 2, 5-10 мг/кг два рази на день (максимальна разова доза 300 мг),
  - День 3, далі 5-10 мг/кг три рази на день (максимальна разова доза 300 мг),
  - Збільшувати далі у разі необхідності максимально до 20 мг/кг/доза (максимальна разова доза 600 мг).
- **Від 12 років:** спочатку 300 мг раз на день в перший день, потім 300 мг два рази в день 2, потім 300 мг 3 рази на день в день 3, потім збільшувати покроково на 300 мг кожні 3-7 днів у 3 рівні дози. Максимальна денна доза може бути збільшена залежно від реакції на максимум в 3600 мг/день.

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей з невропатичним болем.
- Швидкість титрування після перших 3 днів коливається між збільшенням кожні три дні при швидкому титруванні та збільшенні кожні 1-2 тижня у ослаблених дітей або при прийомі інших депресантів ЦНС.
- Немає загальноприйнятих доз при невропатичному болю. Вказані дози базуються на дозах для парціальних випадків та досвіді авторів.
- Зменшення дози необхідне при нирковій недостатності. Зверніться до літератури виробника.
- Дуже розповсюджені (>1 з 10) побічні ефекти: сонливість, запаморочення, атаксія, вірусна інфекція, втомленість, лихоманка.
- Серед дорослих при застосуванні зустрічались зуд при анемії, тривожність, приливи жару, потовиділення, стійка гикавка, синдром неспокійних ніг та стійкий кашель
- Капсули можна відкрити але вони мають гіркий смак.
- Для введення через катетер для ентерального годування, вміст капсули можна розвести у воді. В якості альтернативи можна застосовувати розчин для перорального застосування, але зверніть увагу на застереження стосовно допоміжних засобів нижче.
- Лікарська форма: капсули (100 мг, 300 мг, 400 мг); таблетки (600 мг, 800 мг) та розчин для перорального застосування 50 мг у 5 мл (Rosemont – хоча цей продукт містить пропіленгліколь, ацесульфам калію та кристалогідрат натрієвої солі та рівні можуть перевищувати рекомендовані ВООЗ ліміти денного споживання, якщо високі дози дають підліткам з малою вагою тіла (39–50 кг)).

Обґрунтування: [2, 3, 42, 44, 156-167] CC, SR

## Гавіскон®

Застосування:

- Гастроєзофагеальний рефлюкс, диспепсія та печія.

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо:

- **Новонароджені–2 роки, вага тіла < 4,5 кг:** 1 доза (половина подвійного пакетика) у разі необхідності змішати з їжею або водою для немовлят на грудному вигодуванні, максимум 6 доз в 24 години,

- **Новонароджені–2 роки вага тіла > 4,5 кг:** 2 дози (1 подвійний пакетик) у разі необхідності змішати з їжею або водою для немовлят на грудному вигодуванні, максимум 6 доз в 24 години,

Гавіскон рідина

- **Діти 2-11 років:** 1 таблетка або 5-10 мл рідини після їжі та перед сном
- **Діти 12-17 років:** 1-2 таблетки або 10-20 мл після їжі та перед сном

Гавіскон Форте

- **Діти 2-11 років:** 1 таблетка або 2,5-5 мл після їжі та перед сном (тільки за призначенням лікаря)
- **Діти 12-17 років:** 1-2 таблетки або 5-10 мл суспензії після їжі та перед сном

Примітки:

- Гавіскон для немовлят у пакетиках ліцензований для немовлят та дітей молодшого віку до 2 років, але застосування у дітей <1 року тільки під наглядом лікаря. Рідина та таблетки Гавіскону ліцензовані для застосування від 2 років, але у віці 2-6 років тільки за призначенням лікаря. Суспензія та таблетки Гавіскон Адванс ліцензовані для застосування від 12 років; у віці до 12 років тільки під наглядом лікаря.
- Гавіскон для немовлят не застосовується ні з загущувачами, ні при надмірній втраті рідини (наприклад, лихоманка, діарея, блювота).
- Гавіскон рідина містить 3,1 ммоль натрію у 5 мл; Гавіскон таблетки містять 2,65 ммоль натрію та також містять аспартам. Суспензія Гавіскон Адванс містить 2,3 ммоль натрію та 1 ммоль калію на 5 мл та 2,25 ммоль натрію та 1 ммоль калію на 5 мл і також містить аспартам. Гавіскон для немовлят у пакетиках містить 0,92 ммоль натрію на дозу (половина подвійного пакету).
- Лікарська форма: Гавіскон рідина та таблетки; Гавіскон Адванс суспензія та таблетки; пакетики для немовлят (іде як подвійні пакетики, кожна половина подвійного пакету вважається разовою дозою).

Обґрунтування: [2-4]

## Гліцерол (гліцерин)

Застосування:

- Закреп.

Дозування та шляхи введення

Ректально:

- **Новонароджені >34 тижнів СГВ:** кінчик супозиторію гліцеролу (відрізати маленький шматочок від 1 г супозиторію за допомогою леза),
- **Діти 1 місяць–11 місяців:** 1 г супозиторію для немовлят за потребою,
- **Діти 1–11 років:** 2 г супозиторію для дітей за потребою,
- **Діти 12–17 років:** 4 г супозиторію для дорослих за потребою.

Примітки:

- Змочити водою перед введенням.
- Гігроскопічної та лубрикантної дії. Може також виступати в якості ректального стимулятора.
- Ефект досягається зазвичай впродовж 20 хвилин - 3 годин.
- Асоціюється з некротичним ентероколітом у немовлят <34 тижнів.
- Лікарська форма: супозиторії (1 г, 2 г, та 4 г).

Обґрунтування: [2, 3, 66] СС

## Глікопірронія бромід

Застосування:

- Контроль над секреціями вищих дихальних шляхів та гіперсалівацією.

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо:

- **Діти 1 місяць-17 років:** початкова доза 40 мікрограмів/кг 3–4 рази на день. Дозу можна збільшити у разі необхідності до 100 мікрограмів/кг 3-4 рази на день. Максимально 2 мг/доза 3-4 рази на день.

Підшкірна / внутрішньовенна ін'єкція:

- **Діти 1 місяць-11 років:** початкова доза 4 мікрограми/кг 3-4 рази на день. Дозу можна збільшити у разі необхідності до 10 мікрограмів/кг 3-4 рази на день. Максимально 200 мікрограмів/дозу 4 рази на день,
- **Діти 12-17 років:** 200 мікрограмів кожні 4 години за потребою.

Безперервна підшкірна / внутрішньовенна інфузія:

- **Діти 1 місяць -11 років:** початкова доза 12 мікрограмів/кг/24 години. Дозу можна збільшити у разі потреби до 40 мікрограмів/кг/24 години (максимально 1,2 мг/24 години),
- **Діти 12-17 років:** початкова доза 600 мікрограмів /24 години. Дозу можна збільшити у разі необхідності до 1,2 мг/24 години. Максимальна рекомендована доза становить 2,4 мг/24 години.

Примітки:

- Не ліцензовано для застосування у дітей для контролю над секреціями верхніх дихальних шляхів та гіперсалівації.
- Надмірна секреція може завдавати неприємства дитині, але частіше спричиняє неприємство для тих, хто її оточує.
- Лікування більш ефективне, якщо його почати до того, як секреції стануть великою проблемою.
- Глікопірроній не перетинає гематоенцефалітичний бар'єр і таким чином має менше побічних ефектів, ніж гіосцину гідробромід, який теж застосовується з цією метою. Також має менше серцевих побічних ефектів.
- Більш повільний початок реакції у порівнянні з гіосцином гідробромідом або бутилбромідом.
- Абсорбція глікоперронія при пероральному прийомі дуже слабка і дуже різниться у різних індивідів.

- Існують дані про прийом дорослими при спазмі гладких м'язів (наприклад, кишечника, сечового міхура), неоперабельній кишковій непрохідності, паранеопластичній пірексії та потовиділенні, гіпергідрозі.
- Введення шляхом CSCI: дані стосовно гарної сумісності з паліативними агентами широкого застосування.
- Для введення за допомогою катетера для ентерального годування, таблетки можна розвести у воді безпосередньо перед введенням або застосовувати розчин для перорального застосування.
- Лікарська форма: таблетки (1 мг, 2 мг), розчин для внутрішнього застосування (1 мг/5 мл) та ін'єкції (200 мікрограмів/мл ампули 1 мл) .

Обґрунтування: [3, 28, 161, 168, 169]

## Галоперидол

Застосування:

- Нудота та блювота, через метаболічні причини або у випадках, якими важко керувати, як наприклад, при термінальній стадії ниркової недостатності.
- Збуджений стан та розгубленість.
- Гикавка, якої важко позбутись.
- Психоз, галюцинації

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо при нудоті та блювоті:

- **Діти 1 місяць –11 років:** 10-20 мікрограмів/доза кожні 8-12 годин, збільшувати у разі необхідності максимально до 50-60 мікрограм/кг/доза кожні 8-12 годин
- **Діти 12–17 років:** 1,5 мг раз на день на ніч, збільшуючи у разі необхідності до 1,5 мг два рази на день; максимально 5 мг два рази на день.

Внутрішньо при *збудженому стані* та *розгубленості*:

- **Діти 1 місяць–17 років:** 10–20 мікрограмів/кг кожні 8–12 годин; максимально 5 мг два рази на день.

Внутрішньо при *гикавці, яку важко подолати*:

- **Діти 1 місяць-11 років:** початкова доза 50 мікрограмів/кг/24 години (початковий максимум 3 мг/24 години) у рівних дозах. Дозу можна збільшити у разі необхідності максимально до 170 мікрограм/кг/24 години у рівних дозах
- **Діти 12–17 років:** 1,5 мг 3 рази на день.

Безперервна внутрішньовенна або підшкірна інфузія (при будь-якому показанні):

- **Діти 1 місяць–11 років:** початкова доза 25 мікрограм/кг/24 години (початковий максимум 1,5 мг/24 години). Дозу можна збільшити у разі необхідності максимально до 85 мікрограм/кг/24 години,
- **Діти 12–17 років:** початкова доза 1,5 мг/24 години. Дозу можна збільшити у разі необхідності до рекомендованого максимуму в 5 мг/24 години, хоча вищі дози можна застосовувати за порадою лікаря.

Примітки:

- Антагоніст D2-рецептору та типовий нейролептик.
- Для дозування при психозі, будь ласка проконсультуйтеся з дитячим психіатром.
- Не ліцензований для застосування у дітей з нудотою та блювотою, збудженим станом та розгубленістю або гикавкою, яку важко подолати. Ін'єкції ліцензовані для внутрішньом'язового введення у дорослих; внутрішньовенне та підшкірне введення не належать до загальноприйнятих показань (для всіх вікових категорій).
- Галоперидол може приводити до потенціально смертельного продовження інтервалу QT та піруетної шлуночкової тахікардії, особливо при внутрішньовенному введенні (з порушенням інструкцій зі шляхів застосування) або у дозах вищих за рекомендовані. Обережність необхідна, якщо будь-яка форма галоперидолу дається пацієнтам, які, наприклад, мають порушення серцевої діяльності, гіпотиреоз, синдром подовженого інтервалу QT у сімейному анамнезі, електролітний дисбаланс або приймають інші препарати, що подовжують інтервал QT. У разі необхідності у внутрішньовенному введенні галоперидолу, рекомендовано забезпечити моніторинг ЕКГ під час введення препарату.
- Дозування при збудженому стані та розгубленості часто вище.
- Дорослі дозування можуть перевищувати 15 мг/24 години у тяжких випадках тривоги.
- Пероральні дози базуються на пероральній біодоступності, що становить ~50% від парентеральної, тобто пероральні дози приблизно в два рази перевищують парентеральні.
- В якості пролонгованої дії зазвичай вистачає однієї дози препарату.
- Пероральні розчини можна вводити за допомогою зонда для ентерального годування.
- Лікарська форма: таблетки (500 мікрограмів, 1,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг), капсули (500 мікрограмів), рідина для перорального застосування (1 мг/мл, 2 мг/мл), та розчин для ін'єкцій (5 мг/мл).

Обґрунтування: [2, 3, 7, 16, 107, 170-177]

## Гідроморфон

Застосування:

- Альтернативний опіоїдний анальгетик для інтенсивного болю, особливо при непереносимості інших сильних опіоїдів.
- Протикашльовий засіб.

Дозування та шляхи введення

Зазвичай конвертувати користуючись еквівалентом перорального морфіну (Oral Morphine Equivalents) від попереднього знеболення.

Користуйтеся **початковими** дозами для пацієнтів, що не приймали опіоїдів раніше. Вказана максимальна доза стосується тільки **початкової** дози.

Внутрішньо:

- **Діти 1–17 років:** 30 мікрограмів/кг на дозу максимально 2 мг на дозу кожні 3–4 години, збільшувати за необхідністю. Капсули модифікованого визволення з початковою дозою 4 мг кожні 12 годин можна застосовувати з 12 років.

Внутрішньовенна або підшкірна ін'єкція:

- **Діти 1-17 років:** початково 15 мікрограмів/кг на дозу повільно впродовж щонайменше 2-3 хвилин кожні 3-6 годин.
- Конвертувати з внутрішньої дози (поділити дозу для еквівалентності).

Примітки:

- Ефекти гідратованих кетонів морфіну притаманні класу агоністів  $\mu$ -рецепторів анальгетиків.
- Ін'єкція гідроморфону ліцензована для полегшення больових симптомів раку у дорослих та підлітків у віці >12 років. Можна вводити за допомогою внутрішньовенної або підшкірної ін'єкції або інфузії.
- Пероральна форма ліцензована для застосування у дітей від 12 років з болем, що викликаний раком.
- Пероральна біодоступність 37-62% (різниться між індивідами), початок дії через 15 хвилин при SC, 30 хвилин при внутрішньому прийомі. Пік концентрації у плазмі крові досягається через 1 годину при внутрішньому прийомі. Рання стадія періоду напіврозпаду у плазмі через 2,5 години, з подовженою пізньою фазою. Тривалість дії 4-5 годин.
- Коефіцієнт активності відрізняється більше, ніж для інших опіоїдів. Це може бути через індивідуальні відмінності у метаболізмі та біодоступності.
- Було розроблено систему для внутрішнього введення осмотичним насосом (OROS®) для введення раз на день, але все ще не дозволено у Великобританії та Ірландії.
- Конверсія з перорального морфіну на пероральний гідроморфон: розділити дозу морфіну на 5-7
- Конверсія морфіну для внутрішньовенного застосування на гідроморфон для внутрішньовенного застосування: поділити дозу морфіну на 5-7
- Припинення дозування: після короткотривалого періоду терапії (7–14 днів), початкову дозу можна зменшувати на 10–20% кожні 8 годин поступово збільшуючи часовий інтервал. Після довготривалої терапії дозу слід зменшувати не більше ніж на 10–20% в тиждень.
- Обережно при печінковій недостатності, застосовувати з низьких початкових дозувань.
- Гідроморфон не рекомендовано застосовувати при гепаторенальному синдромі, через додатковий вплив на ниркову недостатність.
- Капсули з модифікованим визволенням застосовуються кожні 12 годин.
- Капсули (обох типів) можна відкрити та їх вміст можна висипати на м'яку їжу. Вміст капсули, однак, не слід вводити за допомогою зонда для ентерального годування, адже він скоріше за все спричинить закупорку.
- Лікарська форма: капсули (1,3 мг, 2,6 мг) та капсули модифікованого визволення (2 мг, 4 мг, 8 мг, 16 мг, 24 мг). Ін'єкції 2 мг/мл, 10 мг/мл, 20 мг/мл та 50 мг/мл. Перелік 2 наркотичних засобів.

Обґрунтування: СС, ЕА, [2, 3, 5, 6, 40, 44, 134, 135, 178-182]

## Гіосцину бітилбромід

Застосування:

- Додатковий засіб у випадках, коли біль викликаний спазмом у шлунково-кишковому або сечостатевому тракті.
- Контроль секреції, особливо коли стоїть питання подолання препаратом гематоенцефалічного бар'єру.

#### Дозування та шляхи введення

Внутрішньо або шляхом внутрішньом'язової або внутрішньовенної ін'єкції:

- **Діти 1 місяць-4 роки:** 300–500 мікрограмів/кг (максимум 5 мг/доза) 3–4 рази на день,
- **Діти 5-11 років:** 5-10 мг 3–4 рази на день,
- **Діти 12-17 років:** 10–20 мг 3–4 рази на день.

#### Безперервна підшкірна інфузія

- **Діти 1 місяць- 4 роки:** 1,5 мг/кг/24 години (макс. 15 мг/24 години),
- **Діти 5-11 років:** 30 мг/24 години,
- **Діти 12-17 років:** до 60-80 мг/24 години,
- Вищі дози можуть бути необхідними; дозування для дорослих коливаються між 20-120 мг/доба (максимальна доза 300 мг/доба).

#### Примітки:

- Не перетинають гематоенцефалічний бар'єр (на відміну від гіосцину гідроброміду), отже не викликає антиеметичний ефект та не викликає сонливість.
- Початок дії <10 хвилин при SC/IV; 1–2 години при пероральному застосуванні. Час для досягнення піку концентрації у плазмі крові становить 15 хвилин – 2 години при пероральному застосуванні. Період напіввиведення з плазми становить 1 – 5 годин. Тривалість дії <2 годин у дорослих добровольців, але може бути тривалішим у вмираючих пацієнтів.
- Пероральна біодоступність, на основі сечовиведення, становить <1%. Таким чином, будь-який антиспазмолітичний ефект після внутрішнього застосування можливо пов'язаний з ефектом локального контакту з слизовою шлунково-кишкового тракту.
- Скоріше за все загострить кислий рефлюкс
- Таблетки не ліцензовані для застосування у дітей < 6 років.
- Ін'єкції не ліцензовані для застосування у дітей.
- Розчин для ін'єкцій може вводиться перорально або через зонд для ентєрального годування. Якщо катетер виходить у тонкій кишці, розгляньте можливість застосування парентеральної терапії. Розчин для ін'єкцій можна зберігати впродовж 24 годин у холодильнику.
- Внутрішньовенну ін'єкцію слід вводити повільно впродовж 1 хвилини та її можна розвести з глюкозою 5% або хлоридом натрію 0,9%.
- Лікарська форма: таблетки (10 мг) та ін'єкції (20 мг/мл).

Обґрунтування: [2, 3, 16, 28, 169, 183-186]

## Гіосцину гідробромід

Застосування:



- Контроль над секрецією вищих дихальних шляхів та гіперсалівацією
- Кишкові коліки

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо або сублінгвально:

- **Діти 2–11 років:** 10 мікрограмів/кг (максимально 300 мікрограмів разова доза) 4 рази на день,
- **Діти 12–17 років:** 300 мікрограмів 4 рази на день.

Трансдермально:

- **Новонароджені >32 тижнів СГВ - діти 2 роки:** чверть пластиря кожні 72 години,
- **Діти 3–9 років:** половина пластиря кожні 72 години,
- **Діти 10–17 років:** один пластир кожні 72 години.

Підшкірна або внутрішньовенна ін'єкція або інфузія:

- **Діти 1 місяць–17 років:** 10 мікрограмів/кг (максимум 600 мікрограмів) кожні 4–8 годин або CSCI/IV інфузія 40-60 мікрограмів/кг/24 години. Максимальна рекомендована доза становить 2,4 мг на 24 години, хоча вищі дози часто застосовуються у спеціалізованих відділеннях.

Примітки:

- Не ліцензовано для застосування у дітей для контролю над секреціями вищих дихальних шляхів та гіперсалівацією.
- Вищі дози часто застосовуються за порадою лікаря.
- Може викликати марення або седацію (іноді парадоксальну стимуляцію) з повторними дозуваннями.
- Закріплюючий засіб. Може викликати кислий рефлюкс.
- Розташовувати пластир на ділянці шкіри без волосся за вухом.
- Пластир може викликати зміну розміру зіниці з тієї сторони, де його було прикріплено.
- Трансдермальний пластир містить метал у каркасі, і тому його слід видалити перед МРТ з метою уникнути опіків.
- Деякі фахівці радять не розрізати трансдермальні пластирі – хоча, виробники пластирів Скоподерм TTS стверджують, що це безпечно.
- Розчин для ін'єкцій можна приймати перорально.
- Лікарська форма: таблетки (150 мікрограмів, 300 мікрограмів), пластирі (що випускають 1 мг/72 години), та ін'єкція (400 мікрограмів/мл, 600 мікрограмів/мл). Розчин для перорального застосування доступний у виробників «спеціальних» препаратів.

Обґрунтування: [2, 3, 28, 66, 168, 169, 186]

## Ібупрофен

Застосування:

- Простий анальгетик
- Пірексія

- Додатковий засіб при кістково-м'язовому болю.

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо:

- **Новонароджені:** 5 мг/кг/доза кожні 12 годин
- **Діти 1–2 місяці:** 5 мг/кг 3–4 рази на день бажано після їжі,
- **Діти 3–5 місяців:** 50 мг 3 рази на день бажано після їжі; при важких станах до 30 мг/кг на день у 3–4 рівні дози,
- **Діти 6 місяців–11 місяців:** 50 мг 3–4 рази на день бажано після їжі; у важких станах до 30 мг/кг на день в 3–4 рівні дози,
- **Діти 1-3 роки:** 100 мг 3 рази на день бажано після їжі. У важких станах до 30 мг/кг на день в 3–4 рівні дози,
- **Діти 4–6 років:** 150 мг 3 рази на день, бажано після їжі. У важких станах, до 30 мг/кг на день у 3–4 рівні дози.
- **Діти 7–9 років:** 200 мг 3 рази на день, бажано після їжі. У важких станах, до 30 мг/кг на день у 3–4 рівні дози. Максимальна денна доза 2,4 г,
- **Діти 10–11 років:** 300 мг 3 рази на день, бажано після їжі. У важких станах до 30 мг/кг на день в 3–4 рівні дози. Максимальна денна доза становить 2,4 г,
- **Діти 12-17 років:** 300-400 мг 3-4 рази на день бажано після їжі. У важких станах дозу можна збільшити максимум до 2,4 г/день.

*Біль та запалення при ревматичних хворобах, в тому числі, ідіопатичному ювенільному артриті:*

- **Діти від 3 місяців до 8 років та вагою тіла > 5 кг:** 30–40 мг/кг на день в 3–4 рівні дози, бажано після прийому їжі. Максимум 2,4 г на день.

*При системному ювенільному ідіоматичному артриті:*

- До 60 мг/кг на день у 4–6 розділені дози максимум до 2,4 г на день (з порушенням інструкції із застосування).

Примітки:

- **Призводить до закриття артеріальної протоки; протипоказано при дуктус-залежному вродженому пороці серця.**
- Ліцензований, як засіб для лікування рідких захворювань артеріальної протоки у недоношених новонароджених.
- Не ліцензований для застосування у дітей до 3 місяців або з вагою менше 5 кг.
- Засоби для місцевого застосування та гранули не ліцензовані для застосування у дітей.
- Ібупрофен поєднує у собі протизапальні, знеболюючі та жарознижуючі властивості. Має менше побічних ефектів ніж інші НПЗП, але його протизапальні властивості слабкіші.
- Ібупрофен є неопіоїдним анальгетиком, НПЗП та неселективним інгібітором ЦОГ.
- Ризик серцевосудинних ускладнень після прийому НПЗП є невизначеним у дітей. У дорослих, будь-яке застосування НПЗП (в тому числі селективних інгібіторів ЦОГ-2) може у разному ступіні бути пов'язаним з незначним підвищенням ризику тромбоутворення (наприклад, інфаркт міокарда та інсульт) незалежно від базових серцево-судинних факторів ризику або тривалості застосування НПЗП; однак, найбільший ризик може бути у пацієнтів, що отримують високі дози впродовж тривалого часу. Не можна виключати у дітей дещо підвищений ризик тромбоутворення.

- Всі НПЗП пов'язані з шлунково-кишковою токсичністю. У дорослих дані стосовно відносної безпеки НПЗП вказують на різницю у ризиках серйозних побічних ефектів у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту – піроксикам та кеторолак асоціюються з найвищим ризиком; індометацин, диклофенак, та напроксен асоціюються з середнім ризиком, та ібупрофен - з найнижчим ризиком (хоча, високі дози ібупрофену асоціювались з середнім ризиком)
- Обережно при астмі та під час хіміотерапії, та відстежувати симптоми та ознаки гастриту.
- Розгляньте можливість застосування інгібіторів протонної помпи при тривалому застосуванні ібупрофену.
- Для введення за допомогою зонду для ентєрального годування, застосовуйте рідку лікарську форму; розвести з рівною кількістю води безпосередньо перед введенням, якщо це можливо.
- Ібупрофен можна застосовувати місцево, особливо при вивихах, розтягненнях та артриті.
- Лікарська форма: таблетки (200 мг, 400 мг, 600 мг), таблетки модифікованого визволення (800 мг), таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині (200 мг), жувальні таблетки (100 мг), капсули (200 мг, 400 мг), капсули модифікованого визволення (200 мг, 300 мг), пероральний сироп (100 мг/5 мл), гранули (600 мг/саше), та спрей, креми та гелі (5%).

Обґрунтування: [2-4, 16, 187-190]

## Іпратропію бромід

Застосування:

- Свистячий кашель/задишка через бронхоспазм

Дозування та шляхи введення

Розчин для розпилювання

- **Діти 1 місяць-5 років:** 125-250 мікрограмів, у разі необхідності, максимум 1 мг на день
- **Діти 6-11 років:** 250 мікрограмів у разі потреби, максимум 1 мг на день,
- **Діти 12-17 років:** 500 мікрограмів, у разі потреби максимум 2 мг на день.

Аерозольні інгаляції

- **Діти 1 місяць-5 років:** 20 мікрограмів 3 рази на день,
- **Діти 6-11 років:** 20-40 мікрограмів 3 рази на день,
- **Діти 12-17 років:** 20-40 мікрограмів 3-4 рази на день.

Примітки

- Продукт для інгаляцій має застосовуватись з відповідним пристроєм, також необхідно навчити дитину/того, хто про неї піклується, роботі з пристроєм.
- При гострих приступах астми застосовувати за допомогою небулайзера з киснем.
- Максимальний ефект досягається через 30-60 хвилин після застосування.
- Тривалість дії 3-6 годин.
- Бронходилатацію можна підтримувати лікувальними заходами 3 рази на день.
- При гострих приступах астми, дозу можна повторювати кожні 20-30 хвилин впродовж двох годин, потім кожні 4-6 годин, у разі необхідності.

- Лікарська форма: розчин для розпилювання (250 мікрограмів у 1 мл, 500 мікрограмів у 2 мл), розчин для аерозольних інгаляцій (дозований по 20 мікрограмів).

Обґрунтування: RE [3, 7, 191]

## Кетамін

Застосування:

- Додаток до сильного опіюїду проти невропатичного болю.
- Для зменшення болей, пов'язаних з порушенням функції NMDA-рецепторів та толерантністю до опіюїдів
- У новонароджених; для початку та забезпечення знеболення під час процедур

Дозування та шляхи введення

Перорально або сублінгвально:

- **Новонароджені (>37 тижнів СГВ) – діти 11 років:** Початкова доза 100 мікрограм/кг, у разі необхідності або регулярно через кожні 6 – 8 годин: збільшувати на 100 мікрограмів/кг до 400 мікрограмів/кг у разі потреби. Існують дані про дози еквівалентні 3 мг/кг застосовані для дорослих,
- **Від 12 років та дорослі:** 5-10 мг у разі необхідності або регулярно кожні 6 – 8 годин; збільшувати покроково на 5-10 мг до 50 мг, відповідно до потреб. Існують дані про дози еквівалентні 200 мг 4 рази на день застосовані для дорослих.

Безперервна підшкірна або внутрішньовенна інфузія:

- **Діти 1 місяць – дорослі:** початкова доза 20-40 мікрограм/кг/година. Збільшувати в залежності від реакції; зазвичай максимум 100 мікрограм/кг/година. Існує інформація про дози до 1,5 мг/кг/година для дітей та 2,5 мг/кг/година для дорослих.

Внутрішньовенно для *анестезії*.

- **Новонароджені:**
  - **Швидкі процедури:** 1–2 мг/кг забезпечують 5–10 хвилин хірургічної анестезії, пристосованої відповідно до реакції. Шляхом внутрішньовенного введення щонайменше впродовж 60 секунд
  - **Триваліші процедури;** спочатку 0,5–2 мг/кг через внутрішньовенну ін'єкцію, потім безперервна внутрішньовенна інфузія 8 мікрограмів/кг/хвилина, пристосовано у відповідності до реакції; до 30 мікрограм/кг/хвилина можна застосувати для більш глибокої анестезії

Примітки:

- Антагоніст NMDA-рецепторів.
- Тільки для застосування спеціалістами.
- Не ліцензовано для застосування у дітей з невропатичним болем.
- Більші дози (болюсна ін'єкція 1–2 мг/кг, інфузії 0,6-2,7 мг/кг/година) в якості знеболюючого, наприклад при швидких процедурах.
- Сублінгвальні дози слід готувати максимум в обсязі 2 мл. Гіркий смак може зробити такий шлях введення неприємним. Спеціальні форми для сублінгвального застосування є в наявності у Великобританії.

- Еквіваленти ентеральної дози можуть становити 1/3 від дози, що вводиться внутрішньовенно або підшкірно, тому що дія кетаміну посилюється при ефекті першого проходження через печінку. В інших джерелах згадується співвідношення 1:1 при конвертації підшкірної форми у пероральну
- Збудженість, галюцинації, тривога, дисфорія та порушення сну є визнаними побічними ефектами. Вони можуть бути менш поширеними серед дітей та при застосуванні суб-анестетичних доз.
- Кетамін може викликати симптоми у сечовивідних шляхах – часте сечовипускання, невідкладний позив до сечовипускання, дизурія та гематурія. Розгляньте можливість припинити застосування кетаміну, якщо ці симптоми з'являються.
- Обережно застосовувати при тяжкій печінковій недостатності, спробуйте зменшити дозу.
- Враховуючи побічні ефекти кетаміну, в тому числі когнітивні порушення та також пошкодження нирок, слід уникати тривалого застосування, якщо це можливо.
- Випробування на тваринах вказують на те, що він може спричинити смерть нейронних клітин у незрілому мозку, не має даних стосовно застосування у недоношених, таким чином можна застосовувати у дітей від 37 тижнів СГВ.
- Розчинити у 0,9% фізіологічному розчині для підшкірної та внутрішньовенної інфузії.
- Можна вводити, як окрему інфузію або додаючи до інфузії опіоїдів/анальгезія, що контролюється пацієнтом/анальгезія, що контролюється медсестрою.
- Може також застосовуватись інтраназально та в якості геля для локального застосування.
- Розчин для перорального застосування можна вводити через зонд для ентерального годування.
- Лікарська форма: розчин для ін'єкцій (10 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл) та розчин для внутрішнього застосування 50 мг у 5 мл (від виробників «спеціальних» засобів). Розчин для ін'єкцій можна давати перорально. Для того, щоб замаскувати гіркий смак, змішати з безалкогольними ароматизованими напоями.

Обґрунтування: [3, 135, 192-208] СС, ЕА

## Кеторолак

Застосування:

- Короткострокове усунення помірно-тяжкого гострого післяопераційного болю; недостатньо даних про тривале застосування при хронічному болю

Дозування та шляхи введення:

*Короткострокове лікування помірного-тяжкого гострого післяопераційного болю (важливо: ліцензована тривалість лікування становить максимум 2 дні; не ліцензований для застосування у підлітків та дітей менше 16 років)*

Внутрішньовенний болюс (впродовж щонайменше 15 секунд) або внутрішньом'язовий болюс:

- **Діти 1-15 років:** спочатку 0,5–1 мг/кг (макс. 10 мг), потім 500 мікрограмів/кг (макс. 15 мг) кожні 6 годин, у разі потреби; макс. 60 мг на день,
- **Діти >16 років:** спочатку 10 мг, потім 10–30 мг кожні 4–6 годин, відповідно до потреби (максимум кожні дві години впродовж початкового післяопераційного

періоду); макс. 90 мг на день (для тих, хто важить менше 50 кг макс. 60 мг на день).

*Хронічний біль при паліативному лікуванні (неліцензовані показання; недостатньо даних та погана якість. Є окремі повідомлення стосовно ефективності для пацієнтів с болем у кістках, що не реагують на НПЗП, що приймаються перорально)*

Болюсна доза підшкірно

- **Діти >16 років:** 15-30 мг/доза три рази на день CSCI
- **Діти >16 років:** початкова доза 60 мг/24 години. Збільшувати у разі необхідності до 15 мг/24 години максимум до 90 мг/24 години

Примітки:

- Кеторолак – неопіоїдний препарат, НПЗП та переважно інгібітор ЦОГ-1, який має сильний знеболюючий ефект тільки з помірною протизапальною дією.
- Ліцензований тільки для короткострокового усунення (максимально на 2 дні) помірного та інтенсивного гострого післяоперативного болю у дорослих та підлітків від 16 років.
- Підшкірне введення є неліцензованим шляхом введення препарату.
- Протипоказання: попередня гіперчутливість до кеторолаку або інших НПЗП; наявність астми в анамнезі; активна виразка шлунку та кровотеча у ШКТ в анамнезі; тяжка серцева, печінкова або ниркова недостатність; підозри або підтвердження цереброваскулярної кровотечі або розладів згортання крові. Не застосовувати у поєднанні з іншими НПЗП.
- Дози у дорослих з помірною нирковою недостатністю не повинні перевищувати 60 мг/день.
- Всі НПЗП асоціюються з токсичністю ШКТ. У дорослих, дані стосовно відносної безпечності НПЗП вказують на те, що кеторолак та піроксикам асоціюються з найвищим ризиком. Застосовуйте найменшу ефективну дозу впродовж максимального короткого часу. В додаток, розгляньте можливість застосовувати у поєднанні з гастропротекторами, особливо при застосуванні кеторолаку впродовж тривалого періоду (поза межами ліцензованих показань). Застосування кеторолаку у дорослих несе в 15 разів більший ризик появи ускладнень у вищому відділі шлунковокишкового тракту, та в 3 рази більший ризик, у порівнянні з іншими неселективними НПЗП.
- У дорослих будь-яке застосування НПЗП може, у різному ступіні, асоціюватись з незначним підвищенням ризику тромбоутворення. Ризик розвитку серцево-судинних ефектів на фоні прийому НПЗП не визначений у дітей, але у дорослих, кеторолак асоціюється з найвищим ризиком інфаркту міокарда серед усіх НПЗП.
- Інші потенційні побічні ефекти; дуже поширені (>10% пацієнтів): головний біль, диспепсія, нудота, біль у животі; поширені (1-10% пацієнтів): запаморочення, дзвін у вухах, набряк, гіпертонія, анемія, стоматит, порушення функції нирок, свербіж, пурпура, висип, кровотеча та біль у місці ін'єкції. При тривалому застосуванні ризик побічних ефектів може зростати.
- Лікарська взаємодія: антикоагулянти (протипоказані, адже поєднання може викликати посилений антикоагулятивний ефект); кортикостероїди (збільшений ризик появи виразок та кровотечі у ШКТ); діуретики (ризик зниження діуретичного ефекту та збільшення ризику нефротоксичності НПЗП); інші потенційно нефротоксичні засоби.
- Початок дії через 10 - 30 хвилин, при введенні внутрішньовенно або внутрішньом'язово; максимальне знеболення досягається впродовж 1 - 2 годин та середня тривалість ефекту 4 - 6 годин.

- Підшкірна ін'єкція може викликати подразнення, тож розведіть до якомога більшого обсягу (рекомендовано 0,9% NaCl). Вміст лужних елементів у розчині викликає високий ризик несумісності при змішуванні з кислими препаратами. Є дані про сумісність 0,9% хлористого натрію з діаморфіном та оксикодоном. Несумісність з циклізином, глікопирроніумом, галоперидолом, левомепровазином, мідазоламом та морфіном.
- Лікарська форма: розчин для ін'єкцій 30 мг/мл. Ін'єкція містить етанол, в якості допоміжної речовини.
- Таблетки для внутрішнього застосування 10 мг та розчин для ін'єкцій 10 мг/мл більше не доступні у Великобританії (зняті з виробництва на початку 2013 року через відсутність попиту).

Обґрунтування: [2, 181, 209-219]

## Лактулоза

Застосування:

- Закреп, нетримання калу у зв'язку з закрепами
- Печінкова енцефалопатія та кома.

Дозування:

*Закреп:*

Внутрішньо: початкова доза два рази на день, далі скоригована під пацієнта

- **Новонароджені:** 2,5 мл/доза два рази на день
- **Діти від 1 місяця до 11 місяців:** 2,5 мл/доза 1-3 рази на день,
- **Діти від 1 року до 4 років:** 5 мл/доза 1-3 рази на день,
- **Діти 5-9 років:** 10 мл/доза 1-3 рази на день,
- **Діти 10-17 років:** 15 мл/доза 1-3 рази на день.

*Печінкова енцефалопатія:*

- **Діти 12-17 років:** застосовувати 30-50 мл три рази на день, в якості початкової дози. Пристосувати дозу так, щоб м'який стул був 2-3 рази на день.

Примітки:

- Ліцензовано при закрепі для всіх вікових груп. Не ліцензовано при печінковій енцефалопатії у дітей.
- Побічні ефекти можуть викликати нудоту та здуття, з коліками, особливо при високих дозах. Початковий метеоризм зазвичай проходить через декілька днів.
- Застереження та протипоказання; галактоземія, кишкова непрохідність. Обережно при непереносимості лактози.
- Застосування обмежене, адже при наданні паліативної допомоги частіше краще діє макрогол. Однак, обсяг у дозі макроголу у 5-10 разів більше лактулози та деякі пацієнти його не переносять.
- Має неприємний смак.

- Початок дії може початись через 36-48 годин.
- Можна приймати з водою та іншими напоями.
- Можна вводити за допомогою зонда для ентерального годування. Розведення з кількістю води більшою в два-три рази, зменшить в'язкість розчину та покращить введення.
- Відносно неефективний при закрепах, внаслідок прийому опіоїдів: потребується стимулюючий засіб.
- 15 мл/день дорівнює 14 ккал, тому є безпечним для діабетиків.
- Не подразнює та не впливає безпосередньо на слизову шлунку.
- Лікарська форма розчин для перорального застосування 10 г/ 15 мл. Дешевше ніж Movicol (макрогол).

Обґрунтування: [2, 3, 6, 7, 66, 220-223]

## Лансопризол

Застосування:

- Гастроезофагеальний рефлюкс; ерозивний езофагіт; профілактика та лікування подразнення шлунку та стравоходу, спричиненого застосуванням НПЗП; лікування виразки шлунку та дванадцятипалої кишки.

Дозування та шляхи введення:

Внутрішньо

- **Вага тіла дитини < 30 кг:** 0,5-1 мг/кг при максимальній дозі 15 мг раз на день вранці
- **Вага тіла дитини > 30 кг:** 15-30 мг раз на день вранці

Примітки:

- Лансопризол не є ліцензованим у Великобританії для немовлят, дітей та підлітків. Однак, лансопризол ліцензований у США для застосування у дітей від 1 року. Точні дози обмежені доступною лікарською формою.
- Лансопризол є інгібітором протонної помпи шлунку. Він інгібує фінальну стадію формування шлункової кислоти, шляхом інгібування активності H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФази паріетальних клітин у шлунку. Інгібування є дозозалежним та реверсивним, та цей ефект відноситься як до базальної так і до стимульованої секреції шлункової кислоти.
- Для оптимального ефекту, разову дозу краще приймати вранці.
- Лансопризол слід приймати щонайменше за 30 хвилин до їжі, адже прийом з їжею уповільнює абсорбцію та зменшує біодоступність.
- Дозу можна збільшити, якщо симптоми не повністю зникають (розгляньте можливість збільшення разової денної дози або дозування два рази на день).
- Дослідження у немовлят та дітей вказує на те, що вони потребують вищої мг/кг дози ніж дорослі, аби досягти терапевтичного пригнічення шлункової кислоти.
- Існує досвід розділення Лансопризол FasTabs навпіл, з метою отримання дози у 7,5 мг.
- Для пацієнтів з нирковою недостатністю дозу регулювати не треба. Зменшення дози (50%) рекомендовано для пацієнтів з помірно-тяжкою печінковою недостатністю.



- При тривалому застосуванні може розвинути гіпомагнезіємія.
- Поширені побічні ефекти (>1 із 100 до <1 із 10): головний біль, запаморочення; нудота; діарея; біль у шлунку; закреп; блювота; метеоризм; сухість у роті, фарингіт; підвищення рівню печінкових ферментів; кропив'янка; свербіж, висип
- Лансопразол може впливати на абсорбцію інших препаратів у випадках, коли рН шлунку має критичне значення для їх біодоступності (наприклад, атазанавір, ітраконазол); може викликати підвищення рівню дигоксину та збільшення концентрації ліків метаболізованих CYP3A4 у плазмі крові (наприклад, теофілін та такролімус). Ліки, які інгібують або індують CYP2C19 або CYP3A4 можуть впливати на концентрацію лансопразолу у плазмі крові. Сукралфат та антациди можуть зменшувати біодоступність лансопразолу.
- 'Інгібітори протонного насосу є незалежним фактором ризику для розвитку псевдомембранозного коліту'
- Попередження безпеки Агентства з регулювання лікарських засобів і медичних виробів MHRA 2015 року: є дуже низький ризик появи підгострого підшкірного червоного вовчака, пов'язаного з застосуванням інгібіторів протонного насосу
- Капсули: капсули слід ковтати цілими з рідиною. Для пацієнтів, що мають труднощі з ковтанням; дослідження та клінічна практика вказують на те, що капсули можна відкривати та гранули можна змішати з невеликою кількістю води, яблучного/томатного соку або посипати ними невеличку кількість м'якої їжі (наприклад, йогурт, яблучне пюре), щоб полегшити введення.
- FasTabs: покласти під язик та повільно розсмоктувати. FasTab швидко розчиняється у роті, випускаючи гастрорезистентні мікрогранули, які потім слід ковтати. FasTabs можна ковтати повністю з водою або розмішати в невеликою кількістю води за бажанням. FasTabs містять лактозу та аспартам та його слід уважно застосовувати у хворих на фенілкетонурію.
- Для введення через назогастральну трубку або через гастростому, лансопразол FasTabs можна розвести у 10 мл води та ввести через назогастральну трубку 8Fr без загрози закупорення. Для зондів меншого діаметру, розвести вміст капсули лансопразолу у 8.4%-ому розчині бікарбонату натрія перед введенням. Якщо зонд закупорюється, застосуйте бікарбонат натрію для того, щоб розвести будь-які гранули для ентерального застосування вкриті оболонкою, які знаходяться у зонді. Лансопразол рідше викликає закупорення зонду малого діаметру, ніж омепразол MUPS.
- Лікарська форма: капсули по 15 мг та 30 мг та 15 мг і 30 мг FasTabs (Zoton<sup>(R)</sup>), що розчиняються у роті.

Обґрунтування: [2, 3, 16, 224-237]

## Леветирацетам

Застосування:

- Епілептичні випадки

Дозування та шляхи введення:

Безперевна підшкірна інфузія.

- **Конвертація дози внутрішньо:внутрішньовенно:підшкірно 1:1:1**
- **Візьміть загальну денну пероральну дозу та вливайте, як підшкірну інфузію протягом 24 годин**

Примітки:

- Причина для переведення на парентеральне застосування леветирацетаму є неможливість приймати медичні препарати перорально.

- Можна поєднувати у шприцевому інфузійному насосі з мідазоламом, морфіном, гіосцином бітилброміду, гідромірфіном, метотримепразином, метоклопрамідом, дексаметазоном, галоперидолом, гліпірролатом та клонідином.
- Розвести у 0,9% NaCl.
- Розвести з якомога більшою кількістю води з метою зменшити біль та подразнення під час введення.
- Можна вводити як підшкірну болюсну дозу два рази на день в залежності від об'єму.

Обґрунтування: [2, 3, 238] СС

## Левомепромазін

### Застосування

- Протиблювотний засіб широкого спектру при блювоті різного генезу, або у випадках, коли вона викликана багатьма факторами.
- Препарат другого ряду, якщо інші протиблювотні неефективні.
- Сedaція при термінальному збудженні, особливо при піклуванні наприкінці життя.

### Дозування та шляхи введення

*Застосовується як протиблювотний засіб*

Перорально:

- **Діти 2–11 років:** початкова доза 50-100 мікрограмів/кг раз або два рази на день. Цю дозу можна збільшити у разі необхідності та в залежності від реакції, не перевищувати 1 мг/кг/доза (або максимум 25 мг/доза) один або два рази на день,
- **Діти 12-17 років:** початкова доза 3 мг раз або два рази на день. Цю дозу можна збільшити у разі необхідності та в залежності від реакції максимум до 25 мг раз або два рази на день.

Безперервна інфузія внутрішньовенно або підшкірно впродовж 24 годин:

- **Діти 1 місяць–11 років:** початкова доза 100 мікрограмів/кг/24 години, підвищувати у разі необхідності максимум до 400 мікрограм/кг/24 години. Максимум 25 мг/24 години,
- **Діти 12–17 років:** початкова доза 5 мг/24 години, підвищувати у разі необхідності максимум до 25 мг/24 години.

*Для седaції та у разі розгубленості*

Підшкірно раз впродовж 24 годин:

- **Діти 1 рік–11 років:** початкова доза 350 мікрограм/кг/24 години (максимальна початкова доза 12,5 мг), збільшувати у разі необхідності до 3 мг/кг/24 години,
- **Діти 12–17 років:** початкова доза 12,5 мг/24 години, збільшувати у разі необхідності до 200 мг/24 години.

Примітки:

- Ліцензовано для застосування у дітей з термінальними хворобами для полегшення болю та тривоги і дистресу, які її супроводжують.

- Низька доза часто ефективна як протиблювотний засіб. Титрувати до ефекту. Вищі дози є седативними та це може обмежити збільшення дози.
  - Якщо дитина не стабільна при високих дозуваннях проти нудоти та блювоти, перегляньте причину та поєднайте з іншими агентами (наприклад, з дексаметазоном).
  - Є дані стосовно буккального застосування низьких доз в якості протиблювотного (наприклад, 1,5 мг три рази на день у разі необхідності).
  - Може викликати гіпотонію, особливо при високих дозах. Сонливість та астенія є розповсюдженими побічними ефектами.
  - Левомепромазін та його негідроксильовані метаболіти є потужними інгібіторами цитохрому P450 2D6. Одночасне застосування левомепромазіну з іншими ліками, що в першу чергу метаболізуються ферментною системою цитохрому P450 2D6 може привести до підвищеної концентрації цих препаратів у плазмі крові.
  - Уникати або обережно застосовувати у хворих з порушенням функції печінки та серцевими хворобами.
  - Таблетки можна поділити навпіл або на чотири частини, щоб отримати менші дози. Таблетки/сегменти можна розвести у воді для введення через катетер для ентєрального годування.
  - Для підшкірної інфузії розвести з хлористим натрієм 0,9%. Також можна застосовувати воду для ін'єкцій. Підшкірна доза може бути вдвічі сильнішою за дозу для внутрішнього застосування.
  - Лікарська форма: таблетки (25 мг) та ін'єкції (25 мг/мл). Таблетка 6 мг також доступна у компанії імпортерів. Можна приготувати екстемпоральний розчин.
- Обґрунтування: [2, 3, 6, 16, 239-241] СС, ЕА

## Пластир Лідокаїновий (Лігнокаїновий)

### Застосування

- Локалізований невропатичний біль

### Дозування та шляхи введення

#### Місцево:

- **Діти 3 - 17 років:** застосовувати 1 -2 пластирі на уражену ділянку(и). Застосовувати пластир один раз на день впродовж 12 годин, після чого має йти період у 12 годин без пластиря (щоб допомогти знизити ризик шкірних реакцій)
- **Дорослі від 18 років:** до 3 пластирів на уражені ділянки. Застосовувати пластир один раз на день впродовж 12 годин, потім зробити період без пластиря на 12 годин (щоб допомогти знизити ризик виникнення шкірних реакцій).

#### Примітки:

- Не ліцензовано для застосування у дітей або підлітків до 18 років.
- Розрізати пластир у розмірі та формі ураженої ділянки. НЕ застосовувати на ураженій шкірі та навколо очей.
- Якщо застосовується пластир з 5% лідокаїну, то він застосовується відповідно до максимальної рекомендованої дози (3 пластиря застосовуються одночасно впродовж 12 годин) приблизно  $3 \pm 2\%$  від загальної застосованої дози лідокаїну присутні в організмі, як у випадку одноразового застосування, так і при багаторазових застосуваннях.
- Максимальна рекомендована кількість пластирів для застосування дорослими становить 3 пластиря на прийом.

- Пластир містить пропіленгліколь, який може викликати подразнення шкіри. Він також містить метил-парагідроксибензоат та пропіл-парагідроксибензоат, який може викликати алергічні реакції (можливо із затримкою). Приблизно 16% хворих можуть мати побічні ефекти. Це місцеві реакції спричинені походженням лікарського засобу.
- Пластир треба застосовувати обережно у хворих з тяжкою серцевою недостатністю, тяжкою серцевою недостатністю або тяжкою печінковою недостатністю.
- Останні дослідження з боку анатомічного місця застосування пластирів вказує на те, що застосування на голові переносилось гірше, у порівнянні зі стовбуром тіла та кінцівками.
- Дози екстрапольовані з Британського Національного Формуляру (березень 2012 року).
- Лікарська форма 700 мг/пластир вимочений у препараті (5% вага/обсяг лідокаїну).

Обґрунтування: [2, 6, 242-247] СС, ЕА

## Ломотил® (ко-фенотроп)

Застосування:

- Діарея неінфекційного генезу.

Дозування та шляхи введення

Таблетки: дифеноксилат гідрохлорид 2,5 мг, атропін 25 мікрограмів

Перорально:

- **Діти 2–3 роки:** половина таблетки 3 рази на день,
- **Діти 4–8 років:** 1 таблетка 3 рази на день,
- **Діти 9–11 років:** 1 таблетка 4 рази на день,
- **Діти 12–15 років:** 2 таблетки 3 рази на день,
- **Діти 16–17 років:** спочатку 4 таблетки, потім 2 таблетки 4 рази на день.

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей < 4 років.
- Таблетки можна ламати. Для введення через катетер для ентерального годування, таблетки можна розламати та розвести у воді безпосередньо перед застосуванням. Діти молодшого віку особливо дуже вразливі до передозування та симптоми можуть проявлятися з затримкою і необхідне спостереження впродовж щонайменше 48 годин після прийому. Передозування може бути важко подолати через змішану картину опіюїдного та атропінового отруєння. Потім, наявність субклінічних дозувань атропіну може підвищити побічні ефекти атропіну у чутливих індивідів.
- Існує тільки у формі таблеток ко-фенотропу (2,5 мг діфеноксилату гідрохлориду та 25 мікрограмів атропіну сульфату).

Обґрунтування: [2, 3, 248-250]

## Лоперамід

Застосування:

- Діарея неінфекційного ґенезу.
- Нетримання калу

Дозування та шляхи введення

Перорально:

- **Діти 1 місяць–11 місяців:** початкова доза 100 мікрограмів/кг два рази на день за 30 хвилин до прийому їжі. Збільшувати у разі необхідності максимум до 2 мг/кг/день, давати у рівних дозах,
- **Діти 1–11 років:** початкова доза 100 мікрограмів/кг (максимальна разова доза 2 мг) 3-4 рази на день. Збільшити у разі необхідності максимум до 1,25 мг/кг/день у рівних дозах (максимально 16 мг/день),
- **Діти 12–17 років:** початкова доза 2 мг 2-4 рази на день. Збільшувати у разі необхідності максимум до 16 мг/день у розділених дозах.

Примітки:

- Не ліцензовано для застосування у дітей з хронічною діареєю.
- Капсули не ліцензовані для застосування у дітей < 8 років.
- Сироп не ліцензований для застосування у дітей < 4 років.
- Поширені побічні ефекти: закріп, нудота, метеоризм
- Як протидіарейний засіб, лоперамід майже у 50 разів потужніший за кодеїн. Він діє довше; максимальний терапевтичний вплив може спостерігатись впродовж 16-24 годин.
- Для застосування за допомогою назогастрального зонду або гастростоми: застосовувати препарат у рідкій формі нерозбавленим. Після введення зонд треба ретельно промити. Також можна застосовувати таблетки без ризику закупорення зонду, хоча їх ефективність невідома. Введення через еюностому не вплине на терапевтичну реакцію на лоперамід. Тим не менш, через можливий осмотичний ефект при введенні рідкої лікарської форми, може бути доречним розбавляти додатково дозу водою безпосередньо перед введенням.
- Лікарська форма: таблетки (2 мг), капсули (2 мг), таблетки, що розчиняються у роті (2 мг) та сироп для перорального застосування (1 мг/5 мл).

Обґрунтування: [2, 3, 16, 251-253]

## Лоразепам

Застосування

- Фонова тривога.

- Збудженість та дистрес.
- Допоміжний засіб при збудженості головного мозку.
- Подолання фоновної задишки.
- М'язовий спазм.
- Епілептичний статус.

Дозування та шляхи введення для всіх показань окрім епілептичного статусу:

Внутрішньо:

- **Діти < 2 роки:** 25 мікрограмів/кг 2–3 рази на день,
- **Діти 2–5 років:** 500 мікрограмів 2–3 рази на день,
- **Діти 6–10 років:** 750 мікрограмів 3 рази на день,
- **Діти 11–14 років:** 1 мг 3 рази на день,
- **Діти 15–18 років:** 1–2 мг 3 рази на день.

Сублінгвально:

- **Діти будь-якого віку:** 25 мікрограмів/кг разова доза. Збільшити до 50 мікрограмів/кг (максимально 1 мг/дозу) у разі необхідності.
- **Звичайна доросла доза:** 500 мікрограмів – 1 мг разова доза, повторити за потребою.

Епілептичний статус

Повільна внутрішньовенна ін'єкція:

- **Новонароджені:** 100 мікрограмів/кг для разової дози, потім 100 мікрограмів/кг через 10 хвилин у разі потреби
- **Діти 1 місяць – 11 років:** як було вказано вище, з максимальною разовою дозою 4 мг
- **Діти 12-17 років:** 4 мг для разової дози, потім наступні 4 мг через 10 хвилин у разі необхідності

Примітки

- НЕ ліцензовано для застосування у дітей для даних показань, окрім епілептичного статусу.
- Таблетки ліцензовані для дітей від 5 років для премедикації, розчин для ін'єкцій не ліцензований для дітей менше 12 років, окрім лікування епілептичного статусу.
- У 10 разів сильніше діазепаму, в якості транквілізатора /седативного препарату.
- Добре всмоктується при сублінгвальному застосуванні зі швидким початком дії. Однак, абсорбція може варіюватись при застосуванні таким шляхом з можливими подальшими змінами в залежності від застосованої лікарської форми; швидка дія.
- Спеціалізовані сублінгвальні таблетки не доступні у Великобританії, але таблетки лоразепаму загального призначення (особливо, брендів Genus, PVL or TEVA) дійсно розчиняються у роті, їх можна приймати сублінгвально.
- Таблетки розчиняються у воді для введення через зонд для ентерального годування.
- Може викликати сонливість та пригнічення дихання, якщо приймати у високих дозах.
- Обережно приймати при нирковій та печінковій недостатності.
- Лікарська форма: таблетки (1 мг, 2,5 мг) та розчин для ін'єкцій (4 мг у 1 мл).

Обґрунтування: [3, 6, 16, 171, 254] CC, EA

## Макрогол:

### Застосування

- Закреп.
- Калова пробка.
- Застосовується для лікування при застосуванні опіоїдів.

### Дозування та шляхи введення (саше для дітей менше 12 років);

Внутрішньо від закрепу або для профілактики калової пробки:

- **Діти до 1 року:** ½-1 саше на день,
- **Діти 1–5 років:** 1 саше на день (пристосувати дозу відповідно до реакції; максимум 4 саше на день),
- **Діти 6–11 років:** 2 саше на день (пристосувати дозу відповідно до реакції; максимум 4 саше на день),
- **Діти 12–17 років:** 1–3 саше на день для **дорослих**.

Перорально при каловій пробці:

- **Діти до 1 року:** ½-1 саше на день,
- **Діти 1–4 роки:** 2 саше в перший день та збільшувати на 2 саше кожні 2 дня (максимум 8 саше на день). Продовжувати терапію доки пробка не пройде, потім перейти на підтримуючі послаблюючі препарати,
- **Діти 5–11 років:** 4 саше у перший день та збільшувати на 2 саше кожні 2 дня (максимально 12 саше на день). Продовжувати терапію доки пробка не пройде, потім перейти на підтримуючу послаблюючу терапію.
- **Діти 12–17 років:** 4 пакетика на день лікарської форми для **дорослих**, потім збільшувати на 2 саше щоденно максимум до 8 саше для дорослих на день. Загальну денну дозу приймати з періодом у 6 годин. Після розкупорення перейти на підтримуючу послаблюючу терапію.

### Примітки

- Не ліцензований для застосування у дітей < 5 років з каловою пробкою та < 2 років з хронічним закрепом.
- Необхідна гідратація. Обережно у разі порушення балансу води та електролітів.
- Обережно з високими дозами (об'ємами) у разі порушень блювотного рефлексу, рефлюксного езофагіту та синдрому порушеної свідомості.
- Не застосовувати саше для дорослих з метою лікування дітей. Існує ризик електролітного дисбалансу.
- Розмішувати порошок з водою: згідно з інструкцією виробника.
- Для введення через катетер для ентерального годування: розвести порошок (або рідкий концентрат) у воді, як слід та вилити отриманий розчин у зонд. Ретельно промити зонд водою після введення дози.
- Порошок Макрогол для перорального застосування існує у формі Movicol та дитячі саше Movicol, CosmoCol та дитячі саше CosmoCol, Laxido та дитячі саше Laxido, Macilax та дитячі саше Macilax. Movicol також існує у формі рідкого концентрату (розводити з водою перед застосуванням).

Обґрунтування: [2, 3, 16, 221, 255, 256]

## Мелатонін

Застосування:

- Порушення сну через порушення циркадного ритму (*не є* транквілізатором).

Дозування та шляхи введення

Внутрішньо:

- **Діти 1 місяць-17 років:** початкова доза 2–3 мг, збільшувати кожні 1–2 тижня в залежності від ефективності максимум до 12 мг на день.

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей.
- Застосовується тільки спеціалістами.
- Деякі медичні працівники, які призначають рецептурні препарати, застосовують комбінацію таблеток швидкого визволення з таблетками модифікованого визволення з метою оптимізації режиму сну.
- Капсули швидкого визволення можна відкривати та їх вміст можна висипати на охолоджену їжу за бажанням. Капсули з пролонгованим визволенням також можна відкривати, але їх вміст не можна жувати. При необхідності застосування через зонд для ентерального годування, краще віддати перевагу неліцензованій рідкій формі.
- Єдиною ліцензованою формою у Великобританії є 2 мг таблетки модифікованого визволення (Circadin®). Численні неліцензовані лікарські форми, в тому числі капсули швидкого визволення та рідина для перорального застосування доступні у виробників «спеціальних» засобів або компаній імпортерів.

Обґрунтування: [2, 3, 257-274] СС

## Метадон

**(УВАГА: вимагає консультації спеціаліста)**

Застосування:

- Основний опіоїдний засіб, що застосовується для подолання помірного-інтенсивного болю, особливо невропатичного болю та болю, що плохо реагує на інші опіоїди.
- Зазвичай не застосовується, в якості анальгезії першого ряду.

### Застереження:

**Застосування метадону слід починати тільки медичними працівниками, які мають досвід в його застосуванні.**

Саме через широкі індивідуальні розбіжності у реакції, дуже різноманітні коефіцієнти конвертації з інших опіоїдів, складну фармакокінетику та тривалий період напіврозпаду. Початковий ретельний контроль є особливо важливим.

Дозування та шляхи введення

**У дітей, які раніше не приймали опіоїдів**



Внутрішньо:

- **Діти 1-12 років:** 100-200 мікрограмів/кг кожні 8-12 годин (максимально 5 мг/доза спочатку)
- Метадон має тривалий та мінливий період напіврозпаду з потенціалом до седації, пригнічення дихання та навіть смерті через явище вторинного піку.
- Титрування дози метадону слід здійснювати під ретельним клінічним спостереженням за пацієнтом особливо у перші декілька днів. Через великий обсяг розподілу можуть потребуватись вищі дози впродовж перших днів, поки тканини тіла не наситяться. Після насичення, може бути достатньо меншої дози. З метою запобігти появі побічних ефектів, збільшення ентерального дозування слід здійснювати з інтервалами приблизно в тиждень з максимальним підвищенням на 50% (досвідчені практикуючі лікарі можуть збільшувати дозу частіше).
- Тривала клінічна переоцінка необхідна аби уникнути токсичності, та в той же час досягти стійкого стану концентрації, після зміни дози може становити до 12 днів.
- При неконтрольованому приступі болю, ми рекомендуємо застосовувати опіоїд короткого періоду напіврозпаду.

**При заміні опіоїду/ ротації або переключенні**

*Застереження:*

*Заміна, ротація або переключення на метадон є особливою навичкою і її слід здійснювати при тісному співробітництві з практикуючими лікарями, що мають досвід у його застосуванні. Існує ризик непередбачуваної смерті через передозування.*

**Еквіанальгетичні дози:**

Коефіцієнт конвертації дози з інших опіоїдів не є фіксованим але є функцією попереднього застосування опіоїдів, і є дуже змінним.

Опубліковані таблиці еквіанальгетичних доз опіоїдів, встановлених у здорових пацієнтів, що не переносять опіоїдні засоби, вказують на те, що метадон в 1–2 рази сильніший за морфін у дослідженні разової дози, але у пацієнтів, що приймають впродовж тривалого періоду (та у високій дозі) морфін, метадон приблизно у 10 разів сильніший за морфін; він може бути в 30 разів сильнішим а іноді навіть більше. Коефіцієнт міцності має тенденцію до зростання, зі збільшенням дози морфіну.

Інші опіоїди слід розглядати, як засоби першого ряду у разі переключання з морфіну через небажані ефекти та неадекватне знеболення.

Рекомендована консультація у клініці, що спеціалізується на боротьбі з болем або спеціалістом з паліативної допомоги

Посилання [5]

Для дорослих існує декілька протоколів для опіоїдної ротації на метадон, які не доказані у педіатрії.

- У одному підході, попередня опіоїдна терапія повністю зупиняється перед початком прийому фіксованої дози метадоноу зі змінним інтервалом.
- Інший підхід вводить перехідний період, де дозу попереднього опіоїду зменшено та частково замінено метадоном, який потім титрується.

Можуть бути труднощі при конвертуванні опіоїду швидкого напіврозпаду на еквівалентну дозу метадоноу та навпаки. За існуючою практикою зазвичай треба покласти хворого у спеціалізований стаціонар на 5-6 днів регулярного лікування або титрувати внутрішню дозу вдома під ретельним спостереженням.

#### **Конвертація перорального метадоноу на SC/IV або CSCI/CIVI метадон**

- Приблизний коефіцієнт для переключення між внутрішньою дозою та парентеральною/підшкірною становить 2:1 (внутрішньо: парентерально).
- Підрахувати загальну денну дозу метадоноу для внутрішнього застосування та поділити її (50%). Це буде 24-годинною парентеральною / підшкірною дозою метадоноу.
- Зверніться за консультацією до спеціаліста, у разі поєднання з іншими препаратами [275].
- Якщо CSCI метадон викликає алергічну реакцію на шкірі, розгляньте можливість збільшення розчину вдвічі та заміни шприцу кожні 12 годин.
- Вводити внутрішньовенно метадон повільно впродовж 3-5 хвилин.

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей.
- Дані стосовно застосування метадоноу у пацієнтів дитячого віку обмежені; відомо, що мають велику кількість розбіжностей у індивідуальній фармакокінетиці.

- Застосовувати метадон обережно, адже вплив метадрону на дихання триває довше, ніж ефект знеболення.
- Побічні ефекти: нудота, блювота, закреп, сухість у роті, спазм жовчовивідних шляхів, пригнічення дихання, сонливість, ригідність м'язів, гіпотонія, брадикардія, тахікардія, прискорене серцебиття, набряк, постуральна гіпотензія, галюцинації, запаморочення, ейфорія, дисфорія, залежність, розгубленість, нетримання сечі, спазм сечоводу та гіпотермія.
- Беручи до уваги занепокоєння стосовно застосування метадрону та раптової смерті від синдрому подовженого інтервалу QT або піруетної тахікардії (особливо при високих дозах) хворим рекомендовано зробити ЕКГ до початку лікування та робити це регулярно протягом застосування метадрону, особливо, якщо вони мають фактори ризику або отримують метадон внутрішньовенно.
- Опіодні антагоністи налоксон та налтрексон спричинять появу синдрому відміни у хворих, залежних від метадрону. Налоксон також протидіятиме анальгетику, ефектам пригнічення ЦНС та дихання, які викликає метадон.
- Метадрон має схильність до суттєвої лікарської взаємодії. Ліки, які індукують ферменти цитохрому P450 3A4 (наприклад, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин, деякі ліки проти ВІЛ) підвищують рівень метаболізму метадрону та потенційно приводять до зниження рівня у сироватці. Ліки, які інгібують систему (наприклад, амітриптилін, ципрофлоксацин, флуконазол) можуть привести до підвищення рівнів метадрону у сироватці.
- Ниркова недостатність: якщо тяжка (наприклад, швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хвилину або рівень креатініну у сироватці >700 мікромолей/л) – зменшити дозу метадрону на 50% та титрувати в залежності від ефекту. Значне накопичення майже неможливе при нирковій недостатності, адже виведення головним чином здійснюється через печінку.
- Через тривалий період напіврозпаду метадрону, інфузія налоксону може потребуватись для лікування опіоїдного передозування.
- Лікарська форма: мікстура від кашлю (2 мг/5 мл), мікстура (1 мг/мл), розчин (1 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл, та 20 мг/мл), таблетки (5 мг), та ін'єкції (10 мг/мл).
- Перелік 2 наркотичних засобів.

Обґрунтування: [2, 3, 5, 6, 40, 66, 275-287]

## Метилналтрексон

Застосування:

- Закреп спричинений застосуванням опіоїдів, коли реакції на інші послаблюючі не достатньо, а також є інші релевантні фактори, яких слід позбутись.

Дозування та шляхи введення

Підшкірно (звичайний шлях введення) або внутрішньовенне болюсне введення:

- **Діти 1 місяць – 12 років:** 0,15 мг/кг (максимум 8 мг) разова доза
- **Діти >12 років: з вагою 38-61 кг:** 8 мг разова доза
- **Діти >12 років: з вагою 62-114 кг:** 12 мг разова доза
- **Діти >12 років:** але з вагою менше 38 кг, застосовувати 0,15 мг/кг

Разової дози може бути достатньо. Однак, повторні дози можуть вводитись за звичайним графіком прийому у разовій дозі через день. Дози можна давати з подовженими інтервалами, за клінічною необхідністю. Пацієнти можуть отримувати 2 послідовні дози (з інтервалом у 24 години) тільки у разі, якщо не було досягнуто ефекту (немає випорожнення) від дози попереднього дня. (Від 1/3 до 1/2 пацієнтів, яким дають метилналтрексон мають випорожнення через чотири години, без втрати знеболення).

Примітки:

- Антагоніст  $\mu$ -опіоїдного рецептору, що впливає виключно на периферичні тканини, в тому числі на ШК тракт (збільшуючи випорожнення та спорожнення шлунку) та не впливає на центральний знеболюючий ефект опіоїдів.
- Не ліцензований для застосування у дітей та підлітків менше 18 років.
- Не ліцензований для внутрішньовенного введення – звичайний шлях введення - підшкірно.
- Метилналтрексон протипоказаний у випадках, коли є підозри на кишкову непрохідність.
- Початок дії може відбутись через 15-60 хвилин.
- Поширені побічні ефекти включають біль у животі/коліку, діарею, метеоризм та нудоту.
- Якщо вводити шляхом підшкірної ін'єкції, слід міняти місце ін'єкції. Не вводити у ділянки у яких шкіра болісна на дотик, є синці, почервоніння або затвердіння.
- Закреп у паліативній терапії є зазвичай багатофакторним та часто існує потреба у додаткових послаблюючих засобах.
- Зменшити дозу на 50% при тяжкій нирковій недостатності.
- Не перетинає гематоенцефалічний бар'єр.
- Існує у разовому дозуванні через 12 мг/0,6 мл розчин для підшкірних ін'єкцій (Relistor<sup>(R)</sup>)

Обґрунтування: [2, 161, 288-293]

## Метоклопрамід

З метою зменшити ризик появи неврологічних побічних ефектів пов'язаних із застосуванням метоклопраміду, у 2013 році Європейська агенція лікарських засобів дала наступні рекомендації: **(ВАЖЛИВО: застосування метоклопраміду у паліативній медицині було виключено з даних рекомендацій, ОДНАК, не дивлячись на це, при його застосуванні слід бути дуже обережним).**

Застосування метоклопраміду протипоказано у дітей менше 1 року.

У дітей у віці від 1 до 18 років, метоклопрамід слід застосувати тільки як опцію другого ряду для профілактики відкладеної нудоти та блювоти, викликаних хіміотерапією та для лікування хронічної післяопераційної нудоти та блювоти.

Метоклопрамід слід призначати тільки на короткий строк (до 5 днів).

#### Застосування

- Протиблювотний засіб, якщо блювота викликана гастральною компресією або хворобами печінки.
- Прокінетик для короткого часу транзиту (не застосовується у хворих з повною непрохідністю кишечника або у поєднанні з антихолінергічними препаратами).
- Гикавка.

#### Дозування та шляхи введення

Внутрішньо, шляхом внутрішньом'язової ін'єкції або внутрішньовенної ін'єкції (впродовж щонайменше 3 хвилин):

- **Новонароджені:** 100 мікрограмів/кг кожні 6–8 годин (тільки внутрішньо або внутрішньовенно),
- **Діти 1 місяць–11 місяців та з вагою тіла до 10 кг:** 100 мікрограмів/кг (максимум 1 мг/доза) два рази на день,
- **Діти 1–18 років: 100-150 мікрограмів/кг** повторювати до 3 разів на день. Максимальна доза на добу становить 500 мікрограмів/кг (максимум 10 мг/доза; 30 мг на день).

За бажанням відповідну денну дозу можна вводити безперервним підшкірним або внутрішньовенним шляхом впродовж 24 годин.

#### Примітки:

- Не ліцензований для застосування у немовлят до 1 року. Таблетки не ліцензовані для застосування <15 років (<61 кг)
- НЕ ліцензований для тривалого введення внутрішньовенно або підшкірно.
- Метоклопрамід може індукувати гострі дистонічні реакції, як наприклад спазм м'язів обличчя та скелетних м'язів та окулогірний криз; діти (особливо дівчата, молоді жінки та ті що важать до 10 кг) є особливо вразливими. При прийомі метоклопраміду, дистонічні ефекти зазвичай з'являються одразу після початку лікування та спадають через 24 години після припинення.
- Внутрішньовенні дози слід вводити, як повільну болюсну дозу впродовж щонайменше 3 хвилин, щоб зменшити ризик появи побічних ефектів.
- Рідка форма для перорального застосування має вводитись за допомогою градуйованого шприца, аби забезпечити точність дози у дітей. Рідину для перорального застосування можна вводити через зонд для ентерального годування.
- Може викликати подразнення при підшкірному введенні; добре розвести у 0,9% NaCl
- Лікарська форма: таблетки (10 мг), пероральний розчин (5 мг/5 мл) та ін'єкція (5 мг/мл).

Обґрунтування: [2-4, 16, 66, 68, 70, 73, 118, 120, 294-298]

## Метронідазол місцево

#### Застосування:

- Запах, викликаний анаеробними бактеріями, що асоціюються з ранами та ураженнями шкіри.

#### Дозування та шляхи введення

Місцево:

- Наносити на чисту рану 1–2 рази на день та накривати пов'язкою, що не липне.
- Порожнини: нанести гель на марлеву пов'язку, що не липне, та нетуго замотати.

Примітки:

- Застосовується за неліцензованими показаннями
- Анабакт® не ліцензований для застосування у дітей < 12 років.
- Метрогіл/Metrogel® не ліцензований для застосування у дітей.
- Лікарська форма: крем та гель (Anabact® 0.75%, Metrogel® 0.75%) або рідка форма.

Обґрунтування: [2, 3, 299, 300]

## Міконазол пероральний гель

Застосування:

- Пероральні та шлункові грибкові інфекції.

Дозування та шляхи введення

Перорально:

*Профілактика та лікування кандидозу ротової порожнини*

- **Новонароджені:** 1 мл 2-4 рази на день нанести в середині рота після прийому їжі,
- **Діти 1 місяць–1 рік:** 1,25 мл 4 рази на день нанести в середині рота після прийому їжі,
- **Діти 2–17 років:** 2,5 мл 4 рази на день після прийому їжі; потримати біля уражень перед ковтанням (ортодонтичні прилади слід убрати на ніч та почистити гелем).

*Профілактика та лікування шлункового кандидозу*

- **Діти 4 місяці – 17 років:** 5 мг/кг 4 рази на день; макс. 250 мг (10 мл) 4 рази на день.

Примітки:

- Застосовувати після прийому їжі та тримати біля уражень перед тим, як проковтнути.
- Лікування слід продовжувати протягом 7 днів після загоєння ран.
- Не ліцензований для застосування у дітей до 4 місяців або протягом перших 5-6 місяців життя дитини, що народилась достроково.
- Діти та немовлята: гель не слід наносити на задню частину горла, через можливість задохнутись. Гель слід одразу ковтати, але тримати у роті якомога довше.
- Протипоказаний у немовлят з порушеннями функції ковтання
- Лікарська форма: пероральний гель (20 мг на грам або 124 мг на 5 мл ~ 24 мг/мл) у тубику 15 г та 80 г).

- Зараз існують защічні таблетки міконазолу. Показані для лікування орофарингіального кандидозу у дорослих з послабленим імунітетом, Logamyc<sup>(R)</sup> 50 мг мукоадгезивні защічні таблетки слід прикріпляти до верхніх ясен прямо над різцевим зубом раз на день впродовж 7-14 днів. На даний момент немає досвіду застосування у дітей, але можна розглядати можливість застосування у підлітків.
- Візьміть до уваги, що існують дані про підвищений міжнародний нормалізаційний індекс/кровотечу при одночасному застосуванні защічного міконазолу з пероральними антикоагулянтами

Обґрунтування: [3, 301, 302]

## Мідазолам

Застосування:

- Епілептичний статус та контроль над термінальними судомами.
- Усунення тривоги/збудженості, що асоціюються з симптомами наприкінці життя
- Тривога викликана задишкою.
- Додатковий засіб від болю від церебральної чутливості.

Дозування та шляхи введення

### Підшкірна або внутрішньовенна інфузія протягом 24 годин для контролю над термінальними судомами:

- **Новонароджені - діти 18 років:** початкова доза 0,5-1 мг/кг/24 години збільшити до 7 мг/кг/24 години (максимум 60 мг/24 години або 100 мг/24 години у спеціалізованих відділеннях).

Звернутись за порадою до лікаря, та розглянути можливість додавання інших агентів, таких як фенобарбітал, якщо мідазолам неефективний.

### Буккальні або інтраназальні дози для епілептичного статусу:

- **Новонароджені:** 300 мікрограмів/кг в якості разової дози, повторити один раз, за потребою,
- **Діти 1–2 місяці:** 300 мікрограмів/кг (максимальна початкова доза 2,5 мг), повторити одноразово у разі необхідності,
- **Діти 3 місяці–11 місяців:** 2,5 мг, повторити одноразово у разі необхідності,
- **Діти 1–4 роки:** 5 мг, повторити одноразово у разі необхідності,
- **Діти 5–9 років:** 7,5 мг, повторити одноразово у разі необхідності,
- **Діти 10–17 років:** 10 мг, повторити одноразово у разі необхідності.

При буккальному або інтраназальному прийомі для **епілептичного статусу**, почекайте 10 хвилин перш ніж повторити дозу.

ВАЖЛИВО у одноразовій дозі для судом, мідазолам вдвічі потужніший за діазепам для ректального застосування. Для хворих, які зазвичай приймають діазепам ректально для керування статусом, розглядають початкову дозу буккального мідазоламу, яка

становить 50% від їхньої звичайної дози ректального діазепаму, з метою зменшити ризик пригнічення дихання

Свідома седация (вводити за 30-60 хвилин до процедури; або вводити під час термінальної кровотечі у поєднанні з опіоїдним засобом):

Внутрішньо

- **Діти:** 500 мікрограмів/кг (максимум 20 мг) разова доза

Ректально

- **Діти 6 місяців–11 років:** 300–500 мікрограмів/кг (максимум 20 мг) разова доза

Внутрішньовенна або підшкірна ін'єкція

- **Діти 1 місяць–5 років:** Спочатку 25–50 мікрограмів/кг, вводити впродовж 2–3 хвилин, 5–10 хвилин до процедури, дозу можна збільшувати у разі необхідності поступово до максимальної загальної дози за курс; максимум 6 мг за курс.
- **Діти 6–11 років:** Спочатку 25–50 мікрограмів/кг, вводити впродовж 2–3 хвилин, 5–10 хвилин до процедури, дозу можна поступово збільшувати у разі необхідності до максимальної загальної дози за курс; максимум 7,5 мг за курс.
- **Діти 12–17 років:** спочатку 25–50 мікрограмів/кг, вводити впродовж 2–3 хвилин, за 5–10 хвилин до процедури, дозу можна збільшувати у разі необхідності у маленьких розмірах до максимальної загальної дози за курс; максимум 10 мг за курс.

Від тривоги/збудженості/задишки:

Показання: • Збудженість/ Тривога/ Задишка	Буккальна доза	Доза перорально, або через гастростому	Підшкірно або внутрішньовенно негайна доза	Підшкірна або внутрішньовенно інфузія дози впродовж 24 годин
новонароджені	25 мікрограмів/кг	50 мікрограмів/кг	25 мікрограмів/кг  Повторювати з інтервалами в одну годину, у разі необхідності	0,5-1 мг
1 – 2 місяці				0,5 – 2 мг
3 місяці – 11 місяців				1- 2,5 мг
1 рік – 5 років	50 мікрограмів/кг	100 мікрограмів/кг		2,5 – 5 мг
6 років -10 років	100 мікрограмів/кг			5-10 мг
11 years to 18 years	Максимальна разова доза 5 мг			
	Максимальна початкова доза, якщо	Максимальна разова доза, якщо хворий		Вище вказані рекомендовані початкові дози.



	хворий у віці 6-10 років не приймав бензодіазепін = 2,5 мг. Можна повторити через 10 хвилин, у разі необхідності. Титрувати до ефекту	не приймав бензодіазепін = 5 мг		Збільшувати на 25-50% за потребою.
--	---	---------------------------------	--	------------------------------------

#### Примітки

- Букальний мідазолам (оромукозний розчин Букколам (Buccolam)) не ліцензований для застосування у немовлят менше 3 місяців. Ін'єкція мідазоламу не ліцензована для контролю над судомою та тривогою.
- Перелік потенціальних показань до застосування мідазоламу у педіатричній паліативній медицині дуже широкий, але більшість з них не ліцензовані для застосування у немовлят та дітей. Будь ласка, зверніться до інструкції із застосування.
- У разовій дозі для седації мідазолам втричі міцніший за діазепам, та при епілепсії він вдвічі міцніше за діазепам. (Ефективність діазепаму зростає при повторному застосуванні, через тривалий період напіврозпаду).
- Рекомендовані підшкірні/внутрішньовенні дозування дуже відрізняються в різних джерелах. Якщо є сумніви, почніть з найменшої рекомендованої дози та швидко титруйте.
- При букальному та інтраназальному введенні препарат починає діяти через 5-15 хвилин. Час до піку концентрації становить 30 хвилин. Період напіврозпаду становить 2-5 годин. Для букального введення, якщо можливо, поділити дозу таким чином, щоб половина дози була за однією щогою, а решта дози за другою.
- При пероральному введенні або через гастростому препарат починає діяти через 10-30 хвилин.
- Препарат починає діяти через 2-3 хвилини при внутрішньовенному введенні; при підшкірному - через 5-10 хвилин.
- Як високі так і низькі дози можуть привести до парадоксального збудження.
- Обережно у разі гіперчутливості; ниркової недостатності; при патологіях печінки або серця; нервовом'язовій слабкості дихання; легеневій недостатності;
- Важлива лікарська взаємодія: мідазолам є основним субстратом CYP3A4. Будь ласка зверніться до останнього видання Британського національного формуляру стосовно важливої лікарської взаємодії. Спостерігались смертельні випадки після одночасного застосування у дозах, які перевищували ухвалені дози оланзапіну
- Лікарська форма: розчин для перорального застосування (2 мг / мл спеціальний імпорт США, неліцензований), рідина для букального застосування (попередньо наповнені шприци для перорального застосування 10 мг у 2 мл; 7,5 мг у 1,5 мл; 5 мг у 1 мл; 2,5 мг у 0,5 мл Букколам (Buccolam)<sup>(R)</sup>), та розчин для ін'єкцій 1 мг/мл, 2 мг/мл, 5 мг/мл).  
Інші рідини для перорального та букального застосування (наприклад, Epistatus<sup>(R)</sup> 10 мг/мл) також мають у доступі у виробників «спеціальних засобів» або спеціалізованих компаній-імпортерів (неліцензований). **ВАЖЛИВО:**

препарати для букального та перорального застосування можуть відрізнитись за своєю міцністю – призначати обережно.

Перелік 3 наркотичних засобів (немає зареєстрованих умов збереження)

Обґрунтування: [3, 7, 110, 112, 114, 303-309]

## Морфін

Застосування:

- Головний опіоїдний засіб.
- Препарат першої лінії знеболення.
- Задишка.
- Пригнічує кашель

Дозування та шляхи введення:

Пацієнти, що не приймали опіоїдні препарати раніше: застосовувати наступні початкові дози. (Максимальна вказана доза стосується тільки початкової дози).

Опіоїдна конверсія: конвертувати користуючись ЕПМ (Еквівалент перорального морфіну) з попереднього опіоїду.

Перорально або ректально

- **Новонароджені:** спочатку 25-50 мікрограмів/кг кожні 6-8 годин в залежності від реакції пацієнта
- **Діти 1–2 місяці:** спочатку 50 мікрограмів/кг кожні 4 години, в залежності від реакції пацієнта
- **Діти 3–5 місяців:** 50-100 мікрограмів/кг кожні 4 години, в залежності від реакції пацієнта
- **Діти 6–11 місяців:** 100-200 мікрограмів/кг кожні 4 години, в залежності від реакції пацієнта
- **Діти 1–11 років:** спочатку 200–300 мікрограмів/кг (початковий максимум 5-10 мг) кожні 4 години, в залежності від реакції пацієнта
- **Діти 12–17 років:** спочатку 5–10 мг кожні 4 години, в залежності від реакції пацієнта

Разова підшкірна або внутрішньовенна ін'єкція (впродовж щонайменше 5 хвилин):

- **Новонароджені:** спочатку 25 мікрограмів/кг кожні 6-8 годин в залежності від реакції пацієнта,
- **Діти 1-5 місяців:** спочатку 50-100 мікрограмів/кг кожні 6 годин в залежності від реакції пацієнта,
- **Діти 6 місяців-1 рік:** спочатку 50-100 мікрограмів/кг кожні 4 години в залежності від реакції пацієнта,
- **Діти 2-11 років:** спочатку 100 мікрограмів/кг кожні 4 години, в залежності від реакції пацієнта, максимальна початкова доза 2,5 мг,

- **Діти 12-17 років:** спочатку 2,5-5 мг кожні 4 години в залежності від реакції пацієнта (максимальна початкова доза 20 мг/24 години).

Безперевна підшкірна або внутрішньовенна інфузія:

- **Новонароджені:** 120 мікрограмів/кг/24 години в залежності від реакції пацієнта,
- **Діти 1-2 місяці:** 240 мікрограмів/кг/24 години в залежності від реакції пацієнта,
- **Діти 3 місяці - 17 років:** 480 мікрограмів/кг/24 години (максимальна початкова доза 20 мг/24 години) в залежності від реакції пацієнта.

*Задишка*

30-50% від дози для знеболення.

Примітки:

- *Ораморф®* розчин не ліцензований для застосування у дітей до 1 року; *Ораморф®* в ампулах для разового застосування не ліцензований для застосування у дітей менше 6 років; таблетки *Sevredol®* не ліцензовані для застосування у дітей до 3 років; таблетки *Filnarine®* повільного визволення не ліцензовані для застосування у дітей до 6 років; *таблетки морфіну сульфату MST Continus®* препарати ліцензовані для лікування дітей з болем спричиненим раком (вікова група не визначена виробником); *MXL®* у капсулах не ліцензований для застосування у дітей до 1 року; супозиторії не ліцензовані для застосування у дітей
- Обережно при нирковій або печінковій недостатності. Зменшити дозу та/або інтервал застосування.
- У випадку заміни опіюда або ротації на морфін: застосовувати еквівалент перорального морфіну (ЕПМ).
- Особливі побічні ефекти включають затримку сечі та свербіж у педіатричній практиці, в додаток до добре відомих закреп, нудоти та блювоти.
- Токсичність морфіну часто проявляється у виді міоклонічних посмикувань.
- Якщо можливо уникати ректального шляху введення, та зазвичай він протипоказаний у дітей з низьким рівнем тромбоцитів та/або нейтропенією.
- В екстрених випадках, коли пероральний прийом неможливий, таблетки морфіну сульфату можна застосовувати ректально.
- Введення за допомогою зонду для ентерального годування: для негайного знеболення застосовуйте розчин для перорального застосування; немає потреби у подальшому розведенні для внутрішньошлункового введення. Для введення через еюностому, розчин для перорального застосування слід розвести з рівною кількістю води. У зонд слід ввести достатню кількість води, аби забезпечити повний прийом призначеної дози пацієнтом. Для тривалого знеболення, застосовувати саше *MST Continus* (тільки через гастростому), розведені щонайменше у 10 мл води. У зонд слід ввести достатню кількість води, аби забезпечити повний прийом призначеної дози пацієнтом. Слід зауважити, що будь-які гранули, що залишаються у зонду розпадаються з часом та болюс морфіну потрапляє до організму при наступному промиванні зонда водою; це приводило до смертельних випадків. Переконайтеся в тому, що призначена доза вводиться з застосуванням цілого саше. Застосування капсул *Zomorh* шляхом їхнього відкриття для отримання гранул слід здійснювати дуже обережно у дітей аби забезпечити точність дози і гранули слід вводити тільки через гастростому для дорослих.

Лікарська форма: (весь перелік 2 наркотичних засобів, окрім розчину для внутрішнього застосування з дозуванням 10 мг на 5 мл)

- Таблетки (10 мг, 20 мг, 50 мг)
- Розчин для внутрішнього застосування (10 мг/5 мл (відпускається тільки за призначенням лікаря), 100 мг/5 мл)
- Таблетки та капсули модифікованого визволення, 12 годин (5 мг, 10 мг, 15 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг, 200 мг).
- Суспензія модифікованого визволення, 12 годин (20 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг, 200 мг).
- Капсули модифікованого визволення, 24 години (30 мг, 60 мг, 120 мг, 150 мг, 200 мг).
- Супозиторії (10 мг, 15 мг, 30 мг).
- Розчин для ін'єкцій (10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл та 30 мг/мл)

Обґрунтування: [2-4, 7, 16, 38, 40, 109, 134, 192, 310-329]

## Набілон

Застосування:

- Нудота та блювота викликані цитотоксичною терапією (не належить до препаратів першої або другої лінії).
- Для нудоти та блювоти, що не піддаються лікуванню звичайними протиблювотними засобами.

Дозування та шляхи введення

Перорально:

- **Діти <18 кг:** 0,5 мг два рази на день
- **Діти 18-30 кг:** 1 мг два рази на день
- **Діти > 30 кг:** 1 мг три рази на день
- **Доза для дорослих:** 1–2 мг два рази на день (максимальна доза 6 мг/день на 2-3 рівні дози)

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей.
- Набілон є синтетичним канабіноїдом.
- Індивідуальні особливості потребують ретельного медичного спостереження на початку застосування та під час коригування дози.
- Ефект набілону може триматись впродовж різного та непередбачуваного періоду, після перорального прийому.
- Побічні ефекти включають сонливість та запаморочення
- Небажані психічні реакції можуть тривати від 48 до 72 годин після припинення лікування.
- Тільки для застосування спеціалістами.
- Лікарська форма: капсули (1 мг). Перелік 2 наркотичних засобів.

Обґрунтування: ЕА [2, 3, 6, 330-332]

## Налоксон

Застосування:

- Застосування в екстрених ситуаціях для подолання пригнічення дихання, індукованого опіоїдами або гострим передозуванням опіоїдами.
- Закреп, спричинений застосуванням опіоїдів, якщо метилналтрексон не доступний та послаблюючі були неефективними.

Дози, що застосовуються при гострому передозуванні опіоїдами, можуть бути непридатними для терапії пригнічення дихання та седації для тих, хто отримує паліативну допомогу та при хронічному застосуванні опіоїдів.

Дозування та шляхи введення

*Повне усунення пригнічення дихання через гостре передозування опіоїдами*

Внутрішньовенна ін'єкція: (передивитись діагноз; додаткові дози можуть знадобитись, якщо пригнічення дихання погіршується)

- **Новонароджені:** 100 мікрограмів/кг; якщо немає ефекту, повторювати з інтервалами у 1 хвилину максимум до введення 2 мг (потім переглянути діагноз),
- **Діти 1 місяць-11 років:** 100 мікрограмів/кг; повторювати з інтервалами у 1 хвилину, поки не буде введено максимум 2 мг (потім переглянути діагноз),
- **Діти 12-17 років:** спочатку 400 мікрограмів, потім 800 мікрограмів до 2 доз з інтервалами у 1 хвилину, якщо попередня доза виявилась неефективною, потім збільшити до 2 мг на 1 дозу, якщо досі немає ефекту (доза у 4 мг може знадобитись для пацієнтів з тяжким отруєнням), потім переглянути діагноз; подальші дози можуть знадобитись, якщо дихальна функція погіршується.

Безперервна внутрішньовенна інфузія, відповідно до ефекту

- **Новонароджені:** швидкість в залежності від ефекту (спочатку, швидкість можна встановити на 60% від початкової дози реанімаційної внутрішньовенної ін'єкції в годину).
- **Діти 1 місяць-17 років:** швидкість в залежності від ефекту (спочатку швидкість можна встановити у 60% від початкової дози реанімаційної внутрішньовенної ін'єкції в годину).
- *Дозою початкової реанімаційної внутрішньовенної ін'єкції є та, що підтримувала задовільну самостійну вентиляцію легенів щонайменше впродовж 15 хвилин.*

*З метою позбутись шкідливого впливу опіоїдного знеболення*

Внутрішньовенна ін'єкція

- **Діти та немовлята >10 кг:** 4 мікрограм/кг (максимум 200 мікрограмів разова доза)

*Опіоїд-індукований закреп*

Перорально:

- У дорослих застосовувались наступні дози: загальна денна доза налоксону перорально = 20% від дози морфіну; титрувати за потребою; максимальна разова доза 5 мг.

Примітки

- Сильний антагоніст опіоїдів.

- Налоксон має нетривалу дію; повторні дози або інфузія можуть бути необхідними, щоб позбутися ефектів опіоїдів з більш тривалою дією.
- Важливо: вводити тільки підшкірно або внутрішньом'язово, якщо внутрішньовенний шлях неможливий; внутрішньовенне введення має скоріший початок дії
- Не ліцензований для застосування у дітей з закрепом.
- Також дивитись метилналтрексон
- Налоксон починає діяти через 2 хвилини після внутрішньовенного введення та через 3-5 хвилин після підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції.
- Хоча при пероральному прийомі доступність налоксону є відносно низькою, будьте готові до появи симптомів відміни опіоїдів, в тому числі повернення болю, при вищих дозах.
- Лікарська форма: розчин для ін'єкцій (400 мікрограмів/мл, 1 мг/мл).

Обґрунтування: [3, 333, 334] ЕА

## Напроксен

Застосування:

- Нестероїдний протизапальний знеболюючий засіб; полегшення симптомів запального артриту та лікування гострих синдромів опорно-рухового апарату.

Дозування та шляхи введення:

Внутрішньо

- **Діти 1 місяць -17 років:** 5-7,5 мг/кг/доза два рази на день (максимум 1 г/ день)

Дози до 10 мг/кг два рази на день (не перевищуючи 1 г на день) застосовувались у тяжких станах. Високі дози бажано застосовувати тільки впродовж короткого періоду. Взагалом, застосовувати найменшу ефективну дозу впродовж максимально короткого періоду лікування.

Примітки:

- Напроксен ліцензований для застосування від 5 років при ювенільному ідіопатичному артриті; не ліцензований для застосування у дітей менше 16 років при інших станах.
- Напроксен протипоказаний пацієнтам, що мають в анамнезі гіперчутливість до будь-яких НПЗП або тим, що мають порушення згортання крові.
- Застосовувати з обережністю при нирковій, серцевій або печінковій недостатності, адже це може викликати погіршення функцій нирок; дозу слід зберігати якомога низькою та слідкувати за функцією нирок. Уникати застосування у разі, якщо швидкість клубочкової фільтрації ( GFR) становить <20мл/хв/1,73м<sup>2</sup> та тим, хто має тяжку печінкову або серцеву недостатність.
- Зазвичай напроксен вважається препаратом, що поєднує гарну ефективність з низькою частотою побічних ефектів.
- Ризик небажаних явищ серцево-судинної системи на фоні прийому НПЗП невизначений у дітей. У дорослих застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2, диклофенаку (150 мг/день) та ібупрофену (2,4 г на день) пов'язаний з підвищеним ризиком тромботичних ефектів (наприклад, інфаркт міокарда та

інсульт). Напроксен (у дорослих 1 г на день) асоціюється з меншим ризиком тромбоемболії. Ризик зростає при збільшенні дози та тривалості впливу, тож необхідно приймати найменшу ефективну дозу впродовж максимально короткого періоду лікування.

- Всі НПЗП асоціюються з токсичністю ШКТ. У дорослих дані про відносну безпеку застосування НПЗП показують різницю у ризиках відносно серйозних ефектів верхніх відділів ШКТ – піроксикам та кеторолак асоціюються з найвищим ризиком; індометацин, диклофенак та напроксен асоціюються з середнім ризиком та ібупрофен з найменшим ризиком. Діти переносять НПЗП краще, ніж дорослі та побічні ефекти ШКТ зустрічаються у них рідше, хоча вони трапляються та можуть бути серйозними.
- Інші потенційні побічні ефекти включають головний біль, запаморочення, вертиго, затримання рідини у організмі та реакції гіперчутливості.
- Жарознижуюча та протизапальна дія напроксену може знизити жар та запалення, тим самим знижуючи діагностичну цінність цих симптомів.
- Потенційна лікарська взаємодія: варфарин (підвищення міжнародного нормалізаційного індексу МНІ); діуретики, інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензину II (підвищений ризик порушення функції нирок). Напроксен є субстратом CYP1A2 та CYP2C8/9 та може сприяти підвищенню концентрації метотрексату та літію у плазмі крові.
- Для введення за допомогою зонду для ентерального годування, застосовувати розчин для перорального застосування, якщо він є у наявності. Таблетки напроксену можна розламати перед введенням та змішати з водою для введення через зонд для ентерального годування. Однак, напроксен погано розчиняється у воді та таблетку слід подрібнити до дрібного порошку перед розмішуванням з водою, аби уникнути закупорки зонду. Має бути більш придатний НПЗП, якщо необхідне введення через зонд для ентерального годування та немає розчину для перорального застосування. Таблетки напроксену з шлунково-розчинним покриттям слід ковтати повністю та їх НЕ слід ламати та жувати. Напроксен слід приймати під час або після прийому їжі.
- Лікарська форма: таблетки 250 мг та 500 мг; таблетки вкриті шлунково-розчинною оболонкою 250 мг, 375 мг та 500 мг; пероральна суспензія 25 мг/мл.

Обґрунтування: [2, 3, 6, 16]

## Ністатин

Застосування:

- Грибкові інфекції ротової порожнини та навколо рота.

Дозування та шляхи введення

Перорально:

- **Новонароджені:** 100 000 одиниць 4 рази на день,
- **Діти 1 місяць-1 рік:** 200 000 одиниць 4 рази на день
- **Діти 2-17 років:** 400-600 000 одиниць 4 рази на день

Примітки:

- Ліцензований для застосування у всіх вікових груп. Новонароджені – ністатин ліцензований для профілактики проти кандидозу ротової порожнини у дозі в 1 мл на день.
- Залишити біля уражень перед тим, як проковтнути.
- Застосовувати після їжі або годування. Якщо можливо, розділити дозу навпіл між двома краями рота.

- Лікування має тривати впродовж 7 днів та його слід продовжити на 48 годин після загоєння уражень
- Лікарська форма: пероральна суспензія 100 000 одиниць/мл, 30 мл з піпеткою.

Обґрунтування: [3, 146, 335]

## Октреотид

Застосування:

- Кровотеча зі стравоходу або шлунку через варикозне розширення вен.
- Нудота та блювота.
- Кишкова непрохідність.
- Діарея, яку важко припинити.
- Гормонпродукуючі пухлини, асцити, бронхорея.

Дозування та шляхи введення

Підшкірна ін'єкція

- **Новонароджені:** спочатку 2–5 мікрограми/кг кожні 6–8 годин, відповідно до ефекту; збільшувати у разі необхідності до 7 мікрограмів/кг кожні 4 години, дозування до 7 мікрограм/кг потребується рідко.
- **Діти 1 місяць-17 років:** спочатку 1–2 мікрограми/кг кожні 4–6 годин, відповідно до ефекту; збільшувати у разі необхідності до 7 мікрограмів/кг кожні 4 години, доза до 7 мікрограмів/кг рідко потребується.

Безперервна внутрішньовенна або підшкірна інфузія

- **Діти 1 місяць-17 років:** 1 мікрограм/кг/година. Вищі дози можуть бути необхідними на початку терапії. Якщо немає активної кровотечі, зменшити дозу впродовж 24 годин. Зазвичай максимальна доза становить 50 мікрограмів/година.

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей.
- Октреотид - синтетичний аналог соматостатину з тривалішою дією, який працює як інгібуючий гормон по всьому тілі, особливо у гастроентерогепатичній системі, збільшуючі всмоктування води та електролітів.
- Введення: для внутрішньовенної ін'єкції або інфузії, розведіть у 0,9% фізіологічному розчині перед введенням. Перевірте рекомендації виробника з розведення. Для підшкірних болюсних ін'єкцій може застосовуватись чистим, але це може викликати біль (її можна зменшити, якщо підігріти ампулу в руці до температури тіла перед ін'єкцією). Для підшкірної інфузії розвести з 0,9% водним розчином NaCl.
- Уникати різької відміни від препарату (асоціюється зі спазмом жовчовивідних шляхів та панкреатитом).



- Лікарська форма: розчин для ін'єкцій для підшкірного та внутрішньовенного введення (50 мікрограмів/мл, 100 мікрограмів/мл, 200 мікрограмів/мл, 500 мікрограмів/мл). Також існує як депо-ін'єкція для внутрішньом'язового введення кожні 28 днів (10 мг, 20 мг та 30 мг Сандостатин ЛАР<sup>®</sup>). Рекомендовано порадитись зі спеціалістом з паліативної медицини.

Обґрунтування: [3, 6, 66]

## Оланзапін

Застосування:

- Психози, делірій, збудження; анорексія, коли інші види терапії виявились неефективними;
- Нудота та блювота.

Дозування та шляхи введення:

Перорально:

*Психоз / манія*

**Діти <12 років та <25 кг:** початкова доза 2,5 мг на ніч,

**Діти <12 років та >25 кг:** початкова доза 2,5-5 мг на ніч,

**Діти 12-17 років:** початкова доза 5 мг перед сном.

Поступово збільшувати у разі потреби та відповідно до переносимості максимум до 20 мг/день, що дається як разова доза вночі.

*Збудження/делірій*

**Діти <12 років:** початкова доза 1,25 мг на ніч та у разі необхідності,

**Діти 12-17 років:** початкова доза 2,5 мг на ніч та у разі потреби.

Поступово збільшувати та відповідно до переносимості максимум до 10 мг/день.

*Нудота та блювота; анорексія*

**Діти <12 років:** початкова доза 1,25 мг (або 0,625 мг якщо таблетки по 2,5 мг можна розрізати на чотири частини) на ніч та у разі потреби,

**Діти 12-17 років:** початкова доза 1,25-2,5 мг на ніч та у разі потреби.

Дозу можна збільшити у разі необхідності та залежно від переносимості до рекомендованого максимуму, що становить 7,5 мг/день.

Примітки:

- Оланзапін не ліцензований для застосування у дітей та підлітків менше 18 років, однак визнається його застосування поза загальноприйнятими показаннями у підлітків для лікування психозу та шизофренії і манії, що асоціюються з біполярними розладами.
- Застосування у лікуванні збудженості/делірія, нудоти, блювоти та анорексії у паліативній медицині не належить до загальноприйнятими показаннями.

- Оланзапін є атипичним антипсихотичним засобом (другого покоління) та є антагоністом допаміна D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, гістамінового-1-, та мускаринового рецепторів.
- Оланзапін має у п'ять разів більшу спорідненість до рецепторів 5HT<sub>2</sub> ніж до рецепторів D<sub>2</sub>, що в результаті призводить до меншої кількості екстрапірамідальних побічних ефектів.
- Дія оланзапіну по відношенню до різних рецепторів аналогічна левомепромазину і таким чином він потенціально грає роль у лікуванні нудоти та блювоти, які не піддаються стандартному лікуванню.
- Застосовувати з обережністю у тих, хто страждає на серцеві хвороби та епілепсію (та стани, що призводять до появи судом, адже препарат знижує судомний поріг).
- Дуже розповсюджені (> 10% пацієнтів) побічні ефекти: збільшення ваги; підвищення рівнів тригліцеридів; підвищення апетиту; седація; зростання рівня АЛТ та АСТ; зниження рівня білірубину; підвищення рівня ГГТ та рівня пролактину у плазмі крові. Розповсюджені (1-10% пацієнтів) побічні ефекти: підвищений рівень холестеролу; сухість у роті.
- Рідкі але потенційно серйозні побічні ефекти включають зловиясний нейрорептичний синдром, серцево-судинні захворювання, тяжкі захворювання органів дихання та пригнічення діяльності кісткового мозку, гепатит, панкреатит. Ризик розвитку гіперглікемії та діабету.
- Титрування дози має бути повільним з метою мінімізувати седацію.
- Серед підлітків було зареєстровано більше збільшення ваги тіла та зміна рівня ліпідів та пролактину у порівнянні з дорослими. При тривалому застосуванні потрібен моніторинг рівня ліпідів у крові, ваги, рівня глюкози у крові на порожній шлунок та рівня пролактину. Перед застосуванням бажано зробити ЕКГ та поміряти артеріальний тиск.
- Бажано застосовувати низьку початкову дозу (максимум 5 мг для дорослих) у пацієнтів з нирковою та/або печінковою недостатністю.
- Оланзапін має гарну біодоступність при пероральному прийомі з піком концентрації у плазмі через 5-8 годин. Прийом їжі не впливає на всмоктування препарату. Тривалий період напіввиведення, що становить приблизно 33 години. Препарат починає діяти через декілька годин-днів при делірії, через декілька днів-тижнів при психозі.
- Оланзапін не інгібує та не індукує головні ізоферменти CYP450. Оланзапін метаболізується CYP1A2, тому препарати/субстанції, які спеціально індукують або інгібують цей ізофермент можуть впливати на фармакокінетику оланзапіна, наприклад, карбамазепін, флювоксамін, нікотин.
- Таблетки для розсмоктування: покласти у рот, таблетка швидко розчиниться у слюні **або** розведіть у цілому стакані води (або іншого напою) безпосередньо перед застосуванням. Можна розвести у воді для введення через назагостральний зонд або гастростому. Є неофіційні дані стосовно того, що 5 мг таблетки для розсмоктування можна поділити навпіл, щоб отримати дозу у 2,5 мг. Поділити навпіл безпосередньо перед введенням і не зберігати половину, яка залишається, для наступної дози.
- Таблетки вкриті оболонкою: ковтати цілими з рідиною або подрібненими та перемішаними з м'якою їжею.
- Таблетки для розсмоктування містять аспартам та можуть бути шкідливими для людей хворих на фенілкетонурію.
- Таблетки вкриті оболонкою містять лактозу.
- Лікарська форма: таблетки 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг; таблетки для розсмоктування / ліофілізат 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг.

## Омепразол

### Застосування:

- Гастроезофагеальний рефлюкс.
- Кислотозалежна диспепсія.
- Профілактика шлунково-кишкових захворювань (наприклад, у поєднанні з НПЗП/стероїдами).
- Лікування виразки дванадцятипалої кишки та шлунку.

### Дозування та шляхи введення

#### Внутрішньо:

- **Новонароджені:** 700 мікрограмів/кг раз на день; збільшувати у разі необхідності максимум до 1,4 мг/кг раз на день (макс. доза: 2,8 мг/кг раз на день),
- **Діти 1 місяць–1 рік:** 700 мікрограмів/кг раз на день; збільшити у разі необхідності максимум до 3 мг/кг раз на день (макс.: 20 мг раз на день)
- **Вага тіла дитини 10–19 кг:** 10 мг раз на день; збільшувати у разі необхідності максимум до 20 мг раз на день.
- **Вага тіла дитини 20 кг та більше:** 20 мг раз на день; збільшувати у разі необхідності максимум до 40 мг раз на день.

#### Внутрішньовенно (шляхом введення інфузії протягом 20-30 хвилин)

- **Діти 1 місяць -11 років:** спочатку 500 мікрограмів/кг (макс.: 20 мг) раз на день, збільшувати у разі необхідності до 2 мг/кг (макс: 40 мг) раз на день,
- **Діти 12-17 років:** 40 мг раз на день.

#### Примітки:

- Форми для перорального застосування не ліцензовані для використання у дітей, окрім випадків тяжкої форми рефлюксного виразкового езофагіту у дітей > 1 року.
- Інфузія не ліцензована для застосування у дітей до 12 років.
- Багато дітей з невиліковними станами мають гастроезофагеальну рефлексну хворобу та потребують більш тривалого періоду лікування.
- Може викликати збудженість.
- Зазвичай асоціюється з порушенням електролітного балансу.
- Попередження про безпеку Агентства з регулювання лікарських засобів і медичних виробів MHRA від 2015 року: існує дуже маленький ризик розвитку підгострого шкірного червоного вовчака, у зв'язку з застосуванням інгібіторів протонної помпи
- Для перорального застосування таблетки можна розвести у воді або з соком або йогуртом. Капсули можна відкрити та перемішати з фруктовим соком або йогуртом.
- Обережно застосовувати за допомогою зонду для ентерального годування аби мінімізувати ризик закупорення. Капсули можна відкрити та їх вміст можна розвести у 8,4% розчині бікарбонату натрію для введення. Розчинні таблетки розпадаються для дисперсії маленьких гранул. Гранули швидко осідають та можуть блокувати зонди для годування маленького діаметру (менше 8Fr). Для введення через зонд маленького діаметру, рекомендовано застосовувати суспензію для перорального застосування (неліцензоване).
- Лікарська форма: гастрорезистентні таблетки (таблетки із мікрокапсул з активною речовиною MUPS) (10 мг, 20 мг, 40 мг), капсули (10 мг, 20 мг, 40 мг), внутрішньовенна інфузія (40 мг) та суспензія для внутрішнього застосування

існує як неліцензований спеціальний засіб (10 мг у 5 мл але може бути іншої міцності, тож будьте обережні)

Обґрунтування: [2-4, 16, 237, 350-352]

## Ондансетрон

Застосування:

- Протиблювотний засіб, якщо блювота викликана ураженням слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (наприклад, хіміотерапія або радіотерапія).
- Чистий антагоніст 5HT<sub>3</sub>, тож рецепторний профіль доповнює левомепромазін – розглянути застосування для нудоти та блювоти, що прориваються при регулярному застосуванні левомепромазіну.
- Застосовувався для усунення свербіжу, викликаного опіоїдами.

Дозування та шляхи введення

*Профілактика та лікування нудоти та блювоти, викликаних хіміотерапією та променевою терапією*

- Внутрішньовенна інфузія впродовж щонайменше 15 хвилин

Діти 6 місяців– 17 років: або 5 мг/м<sup>2</sup> безпосередньо перед хіміотерапією (макс. разова доза 8 мг), потім застосувати внутрішньо, або 150 мікрограмів/кг безпосередньо перед хіміотерапією (макс. разова доза 8 мг) повторювати кожні 4 години для наступних 2 доз, потім перорально; макс. загальна денна доза 32 мг

- Перорально після внутрішньовенної інфузії

### Примітки:

Застосування внутрішньо можна починати через 12 годин після внутрішньовенного введення

Діти 6 місяців–17 років:

При площі поверхні тіла менше 0,6 м<sup>2</sup> або з вагою тіла 10 кг або менше: 2 мг кожні 12 годин впродовж 5 днів (макс. загальна денна доза 32 мг)

Площа поверхні тіла 0,6 м<sup>2</sup> – 1,2 м<sup>2</sup> або більше або з вагою тіла більше 10 кг: 4 мг кожні 12 годин впродовж 5 днів (макс. загальна денна доза 32 мг)

Площа поверхні тіла більше 1,2 м<sup>2</sup> або з вагою тіла більше 40 кг: 8 мг кожні 12 годин впродовж 5 днів (макс. загальна денна доза 32 мг)

*Нудота та блювота*

Перорально або шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції впродовж 2-5 хвилин або внутрішньовенної інфузії протягом 15 хвилин

- **Діти 1-17 років:** 100-150 мікрограм/кг/доза кожні 8-12 годин.  
Максимальна разова доза 4 мг.

Примітки:

- Ін'єкції ондансетрону ліцензовані для усунення нудоти та блювоти, викликаних хіміотерапією, у дітей  $\geq 6$  місяців, та для профілактики та лікування післяопераційної нудоти та блювоти у дітей (як разова доза)  $\geq 1$  місяця. Пероральний ондансетрон ліцензований від 6 місяців для усунення нудоти та блювоти, викликаних хіміотерапією, але пероральна форма не рекомендована при післяопераційній нудоті та блювоті у дітей через відсутність даних.
- Протипоказано при вродженому синдромі подовженого інтервалу QT. Ондансетрон подовжує інтервал QT в залежності від дози. В додаток, є повідомлення в результаті післямаркетингового дослідження, про піруетну шлункову тахікардію у пацієнтів, що отримували ондансетрон. Ондансетрон слід вводити обережно пацієнтам, у яких є ризик подовження інтервалу QT, в тому числі пацієнтам з порушеннями електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю, уповільненим серцебиттям або пацієнтам, що отримують інші медичні препарати, що сприяють подовженню інтервала QT або порушенню балансу електролітів.
- Гіпокаліємія та гіпомagneмія мають бути скоригованими перед застосуванням ондансетрону.
- Потужно закріплює
- Головний біль є поширеним побічним ефектом
- Повторні внутрішньовенні дози ондансетрону слід вводити з інтервалом не менше 4 годин.
- Для внутрішньовенної інфузії, розвести у концентрації 320–640 мікрограмів/мл у 5% розчині глюкози або 0,9% розчині хлористого натрію або розчині Рінгера; вводити щонайменше впродовж 15 хвилин.
- Пероральний розчин можна вводити через зонд для ентерального годування. Однак, слід пам'ятати про високий вміст сорбітолу у високих дозах.
- Лікарська форма: таблетки (4 мг, 8 мг), пероральний ліофілізат (4 мг, 8 мг), пластинки, що розчиняються у ротовій порожнині (4 мг, 8 мг), пероральний сироп (4 мг/5 мл), ін'єкції (2 мг/мл, 2 мл та 4 мл в ампулах).

Джерела: [3, 7, 67, 107, 295, 353-355]

## Оксикодон

Застосування:

- Альтернативний опіоїд для інтенсивного болю
- Біль будь-якого типу окрім тієї, що не реагує на опіоїди

Дозування та шляхи введення

Заміна опіоїду: конвертувати користуючись ЕПМ (еквівалент перорального морфіну) з попереднього опіоїду.

Користуйтеся наступними початковими дозами для пацієнтів, які раніше не приймали опіоїдів. Максимальна вказана доза стосується тільки початкової дози.

Перорально:

Конвертація

- Пероральний Морфін 1,5: пероральний Оксикодон 1,  
• тобто 15 мг Морфіну: 10 мг Оксикодону
- **Діти 1 - 11 місяців:** початкова доза 50-125 мікрограмів/кг кожні 4-6 годин,
- **Діти 1 - 11 років:** початкова доза 100-200 мікрограмів/кг (максимальна разова доза 5 мг) кожні 4 -6 годин,
- **Діти 12-17 років:** початкова доза 5 мг кожні 4-6 годин.
- Титрування таке ж як і для морфіну: збільшувати дозу у разі необхідності, в залежності від інтенсивності болю.
- **таблетки модифікованого визволення Діти 8-11 років:** початкова доза 5 мг кожні 12 годин, збільшувати у разі необхідності,
- **таблетки модифікованого визволення Діти 12-17 років:** початкова доза 10 мг кожні 12 годин, збільшувати у разі необхідності.

Внутрішньовенна ін'єкція, підшкірна ін'єкція або безперервна підшкірна інфузія:

Конвертація:

- З перорального введення на внутрішньовенну або підшкірну разова болюсну ін'єкцію Оксикодону: поділити пероральну дозу Оксикодону на 1,5.
- З перорального шляху введення на безперервну підшкірну інфузію Оксикодону на 24 години: поділити загальну денну пероральну дозу Оксикодону на 1,5.
- Коефіцієнт підшкірно/внутрішньовенно Морфін на підшкірно/внутрішньовенно Оксикодон приблизно становить 1:1, тобто доза така ж сама.
- Причиною нетипового коефіцієнту конверсії є біодоступність та фактори округлення.

Примітки:

- Опіоїдний анальгетик.
- Не ліцензований для застосування у дітей.
- Ефективність та побічні ефекти майже не відрізняються від ефективності та побічних ефектів морфіну.
- Існує у поєднанні з налоксоном, як альтернатива послаблюючій терапії при закрепах, викликаних вживанням опіоїдів, Targinact® (Napp) – не ліцензований для застосування у дітей.
- Важливо призначити аналгезію при неконтрольованому приступі болю, яка становить 5-10% від загальної добової дози, яка дається кожні 1-4 години.
- Він помірно відрізняється від морфіну за структурою, тим самим стає гіпотетичним кандидатом для заміни опіоїда.
- Обережно при печінковій та нирковій недостатності.
- Ін'єкцію Оксикодону можна вводити внутрішньовенно або підшкірно, як болюсну ін'єкцію або шляхом інфузії. Для CSCI, розвести з водою для ін'єкцій, 0,9% фізичним розчином або 5% глюкозою.

- Рідку форму Оксикодону можна вводити через зонд для ентерального годування.
- Перелік 2 наркотичних засобів.
- Лікарська форма: таблетки (5 мг, 10 мг, 20 мг), розчин для внутрішнього застосування (5 мг/5 мл, 10 мг/мл) та таблетки модифікованого визволення (5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 120 мг), розчин для ін'єкцій (10 мг/мл та 50 мг/мл).

Обґрунтування: [2, 3, 6, 16, 131, 356-360]

## Кисень

### Застосування

- Задишка, викликана гіпоксемією.
- Ефект плацебо, особливо коли родина відчуває потребу у швидкому втручанні.
- Альтернатива повітрю, яке дує в обличчя.

### Дозування та шляхи введення:

#### Інгаляція через носові канюлі

- Поток 1 – 2,5 л/хв. Регулюється в залежності від реакції. Таким чином постачається 24-35% кисня залежно від особливостей дихання пацієнта та інших факторів. Менший потік може бути придатним особливо для недоношених новонароджених.

#### Інгаляція через маску

- Відсоток кисня, що вдихається, визначається швидкістю потоку кисня та/або типом маски. 28% кисня зазвичай рекомендується для безперервної подачі кисня.

### Примітки:

- Насичення киснем не обов'язково корелюється з вираженістю задишки. У випадках, коли самозвіт неможливий, спостереження за роботою дихання є більш надійним показником задишки.
- Частий або тривалий вимір насичення киснем може привести до надмірної довіри технічним даним та відволікання від оцінки загального комфорту, полегшення симптомів та добробуту дитини.
- Цільове насичення киснем до 92 – 96% може бути доцільним при гострих захворюваннях, але не обов'язково доцільним у паліативній медицині. Зазвичай цільове насичення киснем більше 92% при довготривалій кисневій терапії та 88-92% у дітей з ризиком гіперкапнічної дихальної недостатності. Більш низькі рівні насичення киснем можуть переноситись дітьми з вродженим пороком серця «синього типу».
- Важливо мати чітку уяву про загальні цілі кисневої терапії та реалістичні рівні насичення у кожній окремої дитини, адже це буде впливати на рішення стосовно цільового насичення киснем.
- При вродженому пороці серця «синього типу» кисень має незначний вплив на підвищення SaO<sub>2</sub>, та зазвичай не призначається. Легенева гіпертензія, на початковому етапі, може реагувати на кисень, тож може бути доцільним в умовах паліативної допомоги.
- Повітряний потік, наприклад від віяла, може бути таким же ефективним у зниженні відчуття задишки, якщо дитина не знаходиться у стані гіпоксемії.

- Носовим канюлям, як правило, надається перевага адже вони дозволяють дитині розмовляти та їсти з мінімальним обмеженням. Однак, тривала подача кисню через ніс може викликати сухість слизової оболонки носа та дерматит.
- Введення кисня через маску або шляхом неінвазивної вентиляції з позитивним тиском може викликати клаустрофобію та/або ушкодження шкіри обличчя. Це можна зменшити шляхом застосування носової маски. Тривалість подачі з кисневого балона залежатиме від розміру балона та швидкості потоку.
- Концентратор кисню рекомендується для пацієнтів, які потребують більше 8 годин кисневої терапії на добу.
- Рідкий кисень коштує більше, але забезпечує більшу тривалість портативної подачі кисню. Портативні концентратори кисню тепер також доступні.
- У разі необхідності, два концентратори можна поєднати «зіркою», щоб забезпечувати дуже високі концентрації кисню.
- Більш високі концентрації кисню необхідні під час подорожування повітрям.
- Форми для замовлення кисню на дом (HOOF) та подальша інформація доступні [www.bprs.co.uk/oxygen.html](http://www.bprs.co.uk/oxygen.html)
- Резервний кисневий балон для дітей, що проводять тривалий час далеко від дому, потребує другу форму HOOF, яка є в доступі на вебсайті вказаному вище, наприклад, для коротких перерв, канікул або перебування з іншими родичами впродовж тривалого періоду

Обґрунтування: [2, 3, 361-365]

## Памідронат (дісодіум)

Застосування:

- Допоміжний засіб при болю кісток, викликаному метастазами.
- Допоміжний засіб при болю в кістках через остеопенію або остеопороз, що пов'язані з нервово-м'язовими станами
- Гіперкальціємія викликана пухлиною.
- Лікування вторинного остеопорозу з метою зменшити ризик переломів.

**ВАЖЛИВО: зверніться за порадою до спеціаліста.**

Дозування та шляхи введення

*Біль у кістках (метастатичне захворювання кісток або остеопенія); вторинний остеопороз:*

Вплив на біль можна побачити через 2 тижні, але, може знадобитись рік для точної оцінки. Продовжувати дозування поки перепарат є ефективним та переноситься або до істотного зниження функціонального статусу.

Внутрішньовенна інфузія

- 1 мг/кг разова доза, вливати протягом 4-6 годин, повторювати кожен місяць в міру необхідності; концентрація не має перевищувати 90 мг на 250 мл. АБО
- 1 мг/кг вливати протягом 4-6 годин 3 дні поспіль та повторювати кожні 3 місяці в міру необхідності; концентрація не має перевищувати 90 мг на 250 мл.

*Злоякісна гіперкальціємія: (звернутися за консультацію до фахівця)*

Внутрішньовенна інфузія



- 1 мг/кг вливати протягом 6 годин; концентрація не має перевищувати 90 мг на 250 мл. Потім повторювати згідно зі скоригованим рівнем кальцію у сироватці крові.

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей. Добре переноситься дітьми, але довгострокові ефекти невідомі.
- Місцеві керівні принципи відрізняються. Деякі центри радять проведення DEXA скан двохфотонної абсорбціометрії та дослідження з метаболізму кальція до та після лікування. Ефективність Памідронату при болю в кістках не обов'язково залежить від проявів остеопорозу, але якщо ятрогенний остеопороз не розвивається згодом дає надію. Грипоподібні симптоми часто супроводжують першу інфузію, хоча, як правило, не повторюються з подальшими дозами.
- Бісфосфонати застосовувались протягом декількох років у дорослих пацієнтів з кістковими метастазами. Стає зрозуміло, що вони відіграють певну роль в більш широких причинах болю в кістках, які зустрічаються у дітей, особливо з неврологічними захворюваннями.
- Поточні керівні принципи рекомендують давати початкову дозу у стаціонарі. Наступні дози можна вводити в домашніх умовах, якщо є необхідна медична та підтримка та догляд. На початковому етапі можливе загострення болю.
- Можна вводити золедронову кислоту внутрішньовенно у обсязі 25-50 мікрограмів/кг/доза (максимум 4-5 мг) при необхідності повторювати кожні 6-12 місяців. Тільки після консультації з фахівцем.
- Обмежене застосування перорального ризадронату та алендронату при вказаних показаннях через погану та змінну біодоступність.
- Якщо ввести препарат внутрішньовенно неможливо, можна провести безперервну підшкірну інфузію бісфосфонатів впродовж 12-24 годин, разом з підшкірною гідратацією.
- Велика кількість бісфосфонатів доступні у різних формах, в тому числі для перорального застосування, хоча всмоктування не дуже гарне при пероральному застосуванні та далі погіршується їжею або напоями, на відміну від звичайної води.
- Увага: спостерігайте за функцією нирок та рівнем електролітів; забезпечте адекватну гідратацію.
- Тривала гіпокальціємія і гіпомагніємія можуть виникнути при одночасному застосуванні аміноглікозидів і бісфосфонатів. Розгляньте можливість перорального застосування добавок кальцію і вітаміну D, щоб звести до мінімуму потенційний ризик гіпокальціємії для пацієнтів з переважно літичними кістковими метастазами та з ризиком дефіциту кальцію або вітаміну D (наприклад, через мальабсорбцію або недостатнє перебування на сонячному світлі).
- Ризик ниркової недостатності підвищується одночасним застосуванням з іншими нефротоксичними препаратами.
- Існує ризик атипових переломів стегнової кістки та остеонекрозу, зазвичай, щелепи, якщо раніше існували патології. Рекомендують стоматологічний огляд перед початком застосування.
- Існують дані стосовно випадків розвитку ятрогенного остеопорозу при тривалому застосуванні.
- Лікарська форма: флакони з розчином для ін'єкцій різних обсягів, 3 мг/мл, 6 мг/мл, 9 мг/мл, 15 мг/мл.

Обґрунтування: СС, ЕА [2, 6, 366-373]

## Парацетамол (СШ: ацетамінофен)

### Застосування:

- Біль слабкої та помірної інтенсивності (крок 1 сходів знеболення ВООЗ),
- Гарячка.

### Дозування:

Рекомендовані показання до застосування та дози парацетамолу були переглянуті з урахуванням порад Агентства з регулювання лікарських засобів і медичних виробів MHRA та Toxbase про те, що парацетамол може бути токсичним при дозах між 75-150 мг/кг/день (прийом всередину більше 150 мг/кг/день вважається певним ризиком токсичності).

### Перорально

- **Новонароджені 28 – 32 тижнів скоригованого гестаційного віку:** 20 мг/кг як разову дозу потім 10-15 мг/кг кожні 8 - 12 годин при необхідності (максимум 30 мг/кг/день у рівних дозах),
- **Новонароджені, скоригований гестаційний вік вище 32 тижнів:** 20 мг/кг як разову дозу потім 10-15 мг/кг кожні 6 - 8 годин при необхідності (максимум 60 мг/кг/день у рівних дозах),
- **Діти 1 місяць – 5 років:** 20-30 мг/кг як разову дозу, потім 15-20 мг/кг кожні 4-6 годин при необхідності (максимум 75 мг/кг/день у рівних дозах),
- **Діти 6-11 років:** 20-30 мг/кг (макс. 1 г) як разова доза, потім 15-20 мг/кг кожні 4-6 годин при необхідності (максимум 75 мг/кг/день або 4 г/день у рівних дозах),
- **Старше 12 років:** 15-20 мг/кг (максимум 500 мг -1 г) кожні 4-6 годин при необхідності (максимум 4 г /день у рівних дозах).

### Ректально:

- **Новонароджені 28 – 32 тижнів скоригованого гестаційного віку:** 20 мг/кг як разову дозу, потім 10-15 мг/кг кожні 12 годин при необхідності (максимум 30 мг/кг/день у рівних дозах),
- **Новонароджені старше 32 тижнів скоригованого гестаційного віку:** 30 мг/кг як разову дозу, потім 15-20 мг/кг кожні 8 годин при необхідності (максимум 60 мг/кг/день у рівних дозах),
- **Діти 1 – 2 місяці:** 30 мг/кг як разова доза, потім 15-20 мг/кг кожні 4-6 годин при необхідності (максимально 75 мг/кг/день у рівних дозах),
- **Діти від 3 місяців до 11 років:** 30 мг/кг як разову дозу (максимум 1 г) потім 15-20 мг/кг кожні 4-6 годин при необхідності (максимум 75 мг/кг/день або 4 г/день у рівних дозах),
- **Старше 12 років:** 15-20 мг/кг (максимум 500 мг -1 г) кожні 4-6 годин при необхідності (максимум 4 г/день у рівних дозах).

### Внутрішньовенно: як інфузію впродовж 15 хвилин

- **Недоношені новонароджені старше 32 тижнів скоригованого гестаційного віку:** 7,5 мг/кг кожні 8 годин, максимум 25 мг/кг/день,
- **Новонароджені:** 10 мг/кг кожні 4-6 годин (максимум 30 мг/кг/день),
- **Немовлята та діти, з вагою <10 кг:** 10 мг/кг кожні 4-6 годин (максимум 30 мг/кг/день),
- **Діти з вагою 10-50 кг:** 15 мг/кг кожні 4-6 годин (максимум 60 мг/кг/день),
- **Вага більше 50 кг:** 1 г кожні 4-6 годин (максимум 4 г/день).

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей до 2 місяців перорально; не ліцензований для застосування у недоношених новонароджених шляхом внутрішньовенної інфузії; не ліцензований для застосування у дітей до 3 місяців ректально; дози при тяжких симптомах не ліцензовані; суспензія парацетамолу для перорального застосування 500 мг/5 мл не ліцензована для застосування у дітей до 16 років.
- Пероральні та ліцензовані ректальні форми ліцензовані для застосування у дітей раннього віку від 2-х місяців при високій температурі після імунізації (разова доза 60 мг, яку можна повторити один раз через 4-6 годин у разі необхідності), а також від 3-х місяців, як жарознижуючий і знеболюючий засіб.
- IV парацетамол ліцензований для короткострокового лікування болю помірної інтенсивності та лихоманки, коли інші шляхи введення неможливі.
- Розглянути можливість застосування немедикаментозних засобів для полегшення болю, в якості альтернативи або в якості додатку до анальгетиків.
- Гепатотоксичний у разі передозування або тривалому застосуванні високих доз.
- При помірній нирковій недостатності максимальна частота застосування становить 6 годин; при тяжкій нирковій недостатності максимальна частота становить 8 годин.
- Багато дітей та молодих людей з невиліковними хворобами мають низьку вагу для їх віку. Вищевказані дози надані у більшості випадків відповідно до ваги, скоріше ніж до віку (на відміну від більшості даних у BNF (Британському Національному довіднику) та BNFc (Британському Національному довіднику для дітей)), щоб звести до мінімуму ризик передозування в цій групі пацієнтів.
- Початок дії через 15-30 хв при пероральному застосуванні, 5-10 хвилин IV (знеболювання), 30 хвилин IV (жарознижувальний). Тривалість дії 4-6 годин при пероральному та IV введенні. Біодоступність при пероральному застосуванні 60-90%. Біодоступність при ректальному введенні близько 2/3 від прийому всередину. Проте, зараз стало відомо, що ректальна абсорбція є нестійкою та неповною, та це призводить до більш повільного всмоктування, ніж при пероральному застосуванні, (за винятком випадків у немовлят, коли пероральний препарат, що застосовується ректальним шляхом, прискорює швидкість абсорбції в порівнянні з супозиторіями). Ліквідація відбувається повільніше, у немовлят до 3 місяців.
- Розчинні таблетки мають підвищений вміст натрію (більше 14 ммоль на таблетку), тож слід бути обережним при регулярному прийомі (розгляньте можливість застосування рідкої лікарської форми).
- Для введення через зонд для ентерального годування: застосовуйте таблетки, розведені у воді для інтрагастрального або ентерального введення. Якщо вміст натрію викликає сумніви, скористайтесь рідкою формою. Її можна застосовувати в чистому вигляді для інтрагастрального введення; проте в'язкість рідких препаратів для дітей дуже висока; важко вводити такі суспензії через зонд маленького діаметру без розведення. При ентеральному введенні розбавити щонайменше з рівною кількістю води, щоб зменшити осмолярність та в'язкість.
- Для управління гарячковою хворобою у дітей, зверніться до оновлених керівних принципів CG160 Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги NICE. (Розгляньте можливість застосування або парацетамолу або ібупрофену у дітей з високою температурою, які мають *засмучений вигляд*, і розгляньте можливість змінити препарат, якщо *засмученість* не полегшується. Але не застосовуйте жарознижуючі агенти з єдиною метою зниження температури тіла). Проте останній Кокранівський систематичний огляд вказує на те, що "є певні докази того, що і перемінна і комбінована жарознижувальна терапія можуть бути більш ефективними

для зниження температури, ніж виключна монотерапія". Для дітей старше 3 місяців, ібупрофен може бути краще парацетамолу, так як астма частіше зустрічається у дітей, які на ранньому етапі приймали парацетамол.

- Лікарська форма: таблетки та каплетки (500 мг), капсули (500 мг), розчинні таблетки (120 мг, 500 мг), пероральна суспензія (120 мг/5 мл, 250 мг/5 мл), супозиторії (60 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг та інші форми, доступні тільки у виробників «спеціальних засобів» або у спеціалізованих компаній-імпортерів) та розчин для внутрішньовенних інфузій (10 мг/мл у 50 мл та 100 мл у флаконах).

Обґрунтування: [2-4, 7, 16, 188, 374-377] SR

## Паральдегід (ректальний)

Застосування:

- Лікування тривалих судом та епілептичного статусу.

Дозування та шляхи введення:

Введення ректальним шляхом (**доза показана для клізми з попереднім змішуванням 50:50 з оливковою олією**)

- **Новонароджені:** 0,8 мл/кг разова доза
- **1 місяць -17 років:** 0,8 мл/кг (максимум 20 мл) разова доза.

Примітки:

- Ректальне введення може викликати подразнення шкіри.
- Протипоказаний при шлункових розладах та коліті.
- Клізма паральдегіду для ректального застосування є неліцензованою лікарською формою і має неліцензований шлях введення.
- Існує у формі клізми паральдегіду: розчин попереднього змішування паральдегіду з оливковою олією у рівній кількості від виробників «спеціальних засобів» або у спеціалізованих компаній-імпортерів.

Обґрунтування: [3, 7, 378-384] CC, SR

## Фенобарбітал

Застосування:

- Допоміжний засіб при болю від церебральної чутливості.
- Контроль над термінальними судомами.
- Сedaція (**снодійне та транквілізуюче**).
- Епілепсія включаючи епілептичний статус. Зазвичай застосовується як препарат першого ряду для судом у новонароджених (фенітоїн або бензодіазепін є основними альтернативами).
- Збудженість, рефракторна до мідазоламу при термінальному лікуванні.

## Дозування та шляхи введення

### *Епілептичний статус / термінальні судоми /збудженість*

**Ударна доза:** всередину, внутрішньовенна або підшкірна ін'єкція:

Будь-який вік: 20 мг/кг/доза (максимум 1 г) вводити впродовж 20 хвилин, якщо шляхом внутрішньовенної або підшкірної ін'єкції (але зверніть увагу на примітки нижче)

Підшкірна або внутрішньовенна ін'єкція або інфузія:

- **Новонароджені для контролю над тривалими судомами:** 2,5-5 мг/кг раз або два на день, підтримуюча доза,
- **Діти 1 місяць - 11 років:** 2,5-5 мг/кг (максимальна разова доза 300 мг) раз або два на день, або можна вводити як безперервну інфузію впродовж 24 годин,
- **Діти 12-17 років:** 300 мг два рази на день але можна вводити як безперервну інфузію впродовж 24 годин.

### *Епілепсія:*

Перорально:

- **Новонароджені для контролю над тривалими судомами:** 2,5-5 мг/кг раз або два рази на день, в якості підтримки,
- **Діти 1 місяць–11 років:** 1–1,5 мг/кг два рази на день, збільшувати на 2 мг/кг в день при необхідності (звичайна підтримуюча доза 2,5–4 мг/кг раз або два на день),
- **Діти 12–17 років:** 60–180 мг раз на день.

Примітки:

- Ліцензований тільки для судом. Не ліцензований для збудженості при термінальному лікуванні.
- Разова ударна доза потрібна на початку терапії, якщо потрібний негайний ефект; вводити перорально, якщо це можливо. Ударну дозу можна вводити внутрішньовенно протягом 20 хвилин або у вигляді повільної підшкірної ударної дози, однак обсяг отриманого розчину буде обмежувати швидкість, при якій підшкірний болюс може бути введений.
- Ударна доза необхідна для швидкого досягнення стійкого стану і уникнення пізньої токсичності через накопичення.
- Для пацієнтів, які вже приймають фенобарбітал, всередину, але потребують парентерального лікування, можна застосовувати дози еквівалентні загальній добовій дозі перорального фенобарбіталу.
- Період напіввиведення 2 - 6 днів у дорослих, 1 - 3 дні у дітей.
- Фенобарбітал індукує різноманітні ензими системи CYP450 і таким чином може знижати плазмову концентрацію супутніх препаратів, які метаболізуються цією системою.
- За бажанням таблетки можна подрібнити при прийомі.
- Препарати у рідкій формі можна вводити за допомогою зонду для ентерального годування. Для введення через еюностому, рекомендовано розвести з водою для зменшення в'язкості.
- Оберіть окрему ділянку для початку підшкірної інфузії. Слід уникати підшкірних болюсних ін'єкцій, оскільки вони можуть привести до некрозу тканин внаслідок високого рН.
- Необхідно розбавляти розчин для ін'єкцій з 10-кратним обсягом води для ін'єкцій для внутрішньовенного або підшкірного ведення (тобто до концентрації 20 мг/мл).
- Лікарська форма: таблетки (15 мг, 30 мг, 60 мг), еліксир для перорального застосування (15 мг/5 мл) та розчин для ін'єкцій (15 мг/мл, 30 мг/мл, 60 мг/мл)

та 200 мг/мл). Ліцензований еліксир для перорального застосування 15 мг на 5 мл містить 38%-вий розчин спирту та бажано знайти рідину для перорального застосування, яка не містить спирту, у виробника спеціальних засобів. Перелік 3 наркотичних засобів (Незареєстрована назва Фенобарбітал)

Обґрунтування: [3, 4, 114, 161, 385]

## Фенітоїн

Застосування:

- Епілепсія (протисудомний препарат для перорального застосування 3<sup>ої</sup> або 4<sup>ої</sup> лінії терапії) в тому числі епілептичний статус.
- Нейропатичний біль (ефективний щонайменше впродовж короткого періоду, але не застосовується як препарат першої лінії).

Доза

*Всі форми епілепсії (в тому числі тонічно-клонічна, парціальні судоми та судоми новонароджених) окрім абсансів. Нейропатичний біль.*

Внутрішньо або повільною внутрішньовенною ін'єкцією:

- **Новонароджені:** початкова ударна доза шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції 18 мг/кг **ПОТІМ всередину** 2,5-5 мг/кг два рази на день залежно від реакції та концентрації фенітоїну у плазмі. Зазвичай максимум становить 7,5 мг/кг два рази на день
- **Від 1 місяця до 11 років:** початкова дозу 1,5-2,5 мг/кг два рази на день, потім пристосувати відповідно до реакції та концентрації фенітоїну у плазмі до 2,5-5 мг/кг два рази на день, як звичайну підтримуючу дозу. Зазвичай, максимальна доза 7,5 мг/кг два рази на день або 300 мг на день,
- **Від 12 до 17 років:** початкова доза 75-150 мг два рази на день, потім пристосувати залежно від реакції та концентрації фенітоїну у плазмі до 150-200 мг два рази на день, як звичайну підтримуючу дозу. Зазвичай максимальна доза становить 300 мг два рази на день.

*Епілептичний статус, гострі симптоматичні випадки:*

Повільна внутрішньовенна ін'єкція або інфузія:

- **Новонароджені:** 20 мг/кг ударна доза впродовж щонайменше 20 хвилин, потім 2,5-5 мг/кг/доза (впродовж 30 хвилин) кожні 12 годин, як звичайна підтримуюча доза на першому тижні життя. Регулювати відповідно до реакції та більш дорослі немовлята можуть потребувати більші дози. Після першої дози, пероральні дози зазвичай такі ж ефективні, як внутрішньовенні у немовлят старше 2 тижнів.
- **Від 1 місяця до 11 років:** ударна доза 20 мг/кг впродовж щонайменше 20 хвилин, потім 2,5-5 мг/кг два рази на день, як звичайна підтримуюча доза,
- **Від 12 до 17 років:** 20 мг/кг ударна доза впродовж щонайменше 20 хвилин, потім до 100 мг (впродовж 30 хвилин) 3-4 рази на день, як звичайна підтримуюча доза.

Примітки:

- Ліцензований статус: суспензія 90 мг на 5 мл є "спеціальною" і неліцензованою формою. Інші форми препарату ліцензовані для використання у дітей в якості протисудомного засобу (віковий діапазон не визначений).
- Фенітоїн діє як мембраностабілізуючий засіб.
- Має вузький терапевтичний індекс, непередбачуваний період напіврозпаду, а також співвідношення між дозою і плазменною концентрацією препарату стоїть в нелінійній залежності. Швидкість виведення також дуже змінна, особливо протягом перших кількох тижнів і місяців життя. Супутнє лікування препаратами, які широко застосовуються, може істотно змінити період напіврозпаду.
- Фенітоїн має численні взаємодії з іншими лікарськими засобами через індукцію печінкових ферментів. Тривале застосування асоціюється зі значними побічними ефектами. Він не є більш ефективним, ніж інші протиепілептичні засоби і, отже, як правило, не використовується як препарат першої лінії, хоча він дійсно дозволяє швидке титрування.
- Під час внутрішньовенного введення необхідні безперервна ЕКГ і моніторинг АТ.
- Біодоступність при пероральному застосуванні становить 90-95% приблизно дорівнює внутрішньовенній біодоступності, період напіввиведення із плазми становить 7-42 години. Погано абсорбується при ректальному застосуванні.
- Дуже погана абсорбція при еюнальному введенні.
- Зменшити дозу при печінковій недостатності. Ретельно спостерігати, якщо знижується альбумін або відбувається зв'язування білка, наприклад, при нирковій недостатності.
- Увага: при застосуванні з карбамазепіном спостерігались випадки перехресної чутливості.
- Уникати раптової відміни.
- Розгляньте можливість застосування додатків вітаміну D у пацієнтів, що позбалені рухливості впродовж тривалого часу або у тих, що не мають адекватного впливу сонячних променів або достатньої кількості кальція з їжею.
- Перед та після застосування, промивати зонд 0,9%-вим розчином натрія хлориду.
- При внутрішньовенній ін'єкції, вводити у великі вени не перевищуючи швидкість 1 мг/кг/хвилину (макс. 50 мг/хвилину).
- Для внутрішньовенної інфузії, розбавити до концентрації, що не перевищує 10 мг/мл хлориду натрію 0,9% і ввести у велику вену через прохідний фільтр (0,22-0,50 мікрон) зі швидкістю, що не перевищує 1 мг/кг/хв (макс. 50 мг/хвилину); повне введення протягом 1 години після приготування.
- Рецепти для пероральних препаратів, повинні включати в себе назву бренду і необхідну форму препарату, щоб забезпечити узгодженість введення лікарського засобу.
- Препарати, що містять фенітоїн натрію **не** є біоеквівалентними тим, що містять фенітоїн базу (наприклад, *Epanutin Infatabs*® та *Epanutin*® суспензії); 100 мг фенітоїн натрію є приблизно еквівалентним за своїм терапевтичним ефектом 92 мг фенітоїну бази. Доза однакова для всіх продуктів фенітоїну на початку терапії, проте, у разі заміни між цими продуктами, розходження у вмісті фенітоїну може бути клінічно значущим. Необхідно бути обережним при внесенні змін у формі та рекомендовано здійснювати моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі.
- Біодоступність можна непередбачувано знизити при ентеральному годуванні та/або годуванні через назогастральний зонд, тож рекомендовано промивати зонд водою, щоб покращити абсорбцію, переривайте ентеральне годування щонайменше за або через 1-2 години до та після введення фенітоїну, та також

підтримуйте однаковий час годування день за днем. Застосовуйте пероральну суспензію для введення через зонд для ентерального годування; розведення з рівною кількістю води рекомендовано для введення через гастростому. Абсорбція дуже погана при такому шляху введення або через еюностому; слід ретельно стежити за концентрацією у плазмі, при такому введенні. Розведення суспензії важливе, адже суспензія фенітоїну гіперосмолярна та може викликати діарею при введенні у тонку кишку.

- Лікарська форма (фенітоїн натрію 100 мг, дженерик), капсули (Epanutin<sup>®</sup> фенітоїн натрію 25 мг, 50 мг, 100 мг, 300 мг), Epanutin<sup>®</sup> Infatabs (жувальні таблетки фенітоїну бізи 50 мг), пероральна суспензія (Epanutin<sup>®</sup> фенітоїн база 30 мг/5 мл, та 90 мг/5 мл фенітоїн база доступний як «неліцензований спеціальний препарат»), та розчин для ін'єкцій (фенітоїн натрію 50 мг/мл дженерик)

Обґрунтування: [3, 4, 6, 7, 16, 45, 359, 386-390], SR, CC

## Фосфат (ректальна клізма)

Застосування:

- Закреп, який не піддається іншому лікуванню.

Дозування та шляхи введення:

Клізма фосфатна ВР Формула В (зі стандартним або подовженим ректороманоскопом):

- **Діти 3–6 років:** 45-65 мл раз на день,
- **Діти 7-11 років:** 65-100 мл раз на день,
- **Діти 12–17 років:** 100-128 мл раз на день.

Fleet<sup>®</sup> клізма готова для застосування:

- **Діти 3–6 років:** 40-60 мл раз на день,
- **Діти 7-11 років:** 60-90 мл раз на день,
- **Діти 12–17 років:** 90-118 мл раз на день.

Примітки

- Підтримувати хорошу гідратацію та спостерігати та дисбалансом електролітів
- Протипоказаний при гострих гастрокишкових станах (в тому числі гастрокишкової обструкції, запальній хворобі кишечника та станах, пов'язаних з підвищеною абсорбцією у товстій кишці).
- Застосовувати тільки після консультації з лікарем.

Обґрунтування: [2, 3, 391, 392], CC, SR

## Прегабалін



Застосування:

- Епілепсія
- Невропатичний біль

Дозування та шляхи введення:

Епілепсія (ад'ювантна терапія при парціальних судомач)

- **Діти:** рекомендована підтримуюча доза 5-10 мг/кг/ДЕНЬ. Починати з низької дози а потім поступово збільшувати кожні 3-7 днів, в залежності від переносимості. Максимум 600 мг/ДЕНЬ даються в 2-3 рівні дози. Діти до 6 років можуть потребувати до 15 мг/кг/ДЕНЬ.

Невропатичний біль

- **Діти:**  
День 1-3: 1 мг/кг раз на день  
День 4-6: 1 мг/кг раз на 12 годин  
День 7 збільшувати кожні 3-7 днів на 1 мг/кг доки
  1. не буде досягнуто ефективної аналгезії, або
  2. відчуваються побічні ефекти, або
  3. Макс. загальна денна доза 6 мг/кг/день (однак, вищі дози 12 мг/кг застосовувались)

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей або підлітків до 18 років.
- Ліцензований для застосування у дорослих в якості додаткової терапії парціальних судом; для лікування периферичного та центрального невропатичного болю, а також для лікування генералізованого тривожного розладу.
- Прегабалін зв'язується з альфа-2-субодиницею кальцієвих каналів, що відкриваються потенціалом, у центральній нервовій системі, таким чином, пригнічує вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів.
- Прегабалін має зв'язуючу властивість у 6 разів більше, ніж у габапентину.
- Біодоступність при прийомі всередину становить 90% або більше; можна приймати з або без їжі. Пік концентрації в плазмі досягається через 1,5 години.
- Обмежені фармакокінетичні дані у дітей вказують на те, що загальний вплив прегабаліну буде на 30% нижче на педіатричних хворих вагою <30 кг (в порівнянні з ваги у 30 кг або більше) через підвищений кліренс препарату. Термінальний період виведення в середньому становить 3-4 години у дітей до 6 років та 4-6 годин в осіб у віці 7 років і старше.
- Прегабалін не зв'язується з білками плазми крові. Він проходить через незначний метаболізм печінки і не впливає на основні ферменти CYP450 і тому навряд чи матиме значну лікарську взаємодію.
- Прегабалін переважно виводиться з організму в незміненому вигляді нирками і таким чином накопичується при нирковій недостатності. Зниження дози необхідно у хворих з нирковою недостатністю.
- Регулювання дози не потрібне у разі печінкової недостатності.
- Найбільш розповсюджені побічні ефекти: запаморочення, сонливість і головний біль. Вони, як правило, мінливі, легкі або помірні за інтенсивністю і їх можна мінімізувати за рахунок поступового збільшення до терапевтичної дози.

- Лікарська форма: капсули для перорального застосування 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 225 мг, 300 мг та розчин для перорального застосування 20 мг/мл.

Обґрунтування: [2, 393-395] СС

## Прометазин

Застосування:

- Порушення сну.
- Помірна седация (снодійне).
- Антигістамінний препарат.
- Можна також застосовувати для лікування нудоти та блювоти (в тому числі викликаних рухами та опіоїдами), та вертіго.
- Седация при інтенсивній терапії новонароджених.

Дозування та шляхи введення (для прометазину гідрохлориду)

Внутрішньо:

*Симптоматичне полегшення алергії:*

- **Діти 2–4 роки:** 5 мг два рази на день або 5–15 мг на ніч,
- **Діти 5–9 років:** 5–10 мг два рази на день або 10–25 мг на ніч,
- **Діти 10–17 років:** 10–20 мг 2–3 рази на день або 25 мг на ніч, збільшити до 5 мг два рази на день при необхідності.

*Седация (короткострокова):*

- **Діти 2–4 роки:** 15-20 мг на ніч,
- **Діти 5–9 років:** 20-25 мг на ніч,
- **Діти 10–17 років:** 25-50 мг на ніч.

*Нудота та блювота (особливо, якщо очікується захитування)*

- **Діти 2–4 роки:** 5 мг два рази на день,
- **Діти 5–9 років:** 10 мг два рази на день,
- **Діти 10–17 років:** 20–25 мг два рази на день.

*Седация при інтенсивній терапії новонароджених*

Перорально або шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції

- **Новонароджені >37 скоригованого гестаційного віку:** 0,5–1 мг/кг 4 рази на день, відповідно до реакції

Примітки:

- Фенотіазин антигістамінний (анти H1) з помірним мускариновим та рецептор-D2 антагонізмом. Також застосовувався перорально проти задишки у дорослих
- Не ліцензований для седации у дітей до 2 років в даній віковій групі
- Застосовується в відділеннях для новонароджених для більш дорослих немовлят для пероральної седации, коли звичайні опції внутрішньовенної седации не працюють. Зверніть увагу на лікарську взаємодію зокрема на ту, що викликає підвищення антимускаринових та седативних ефектів.
- Обережно при епілепсії, астмі, тяжкій нирковій та печінковій недостатності. Ризик гіпотонії, якщо призначається разом з опіоїдними засобами.
- Зверніть увагу під час призначення на те, що підшкірна доза має бути меншою, ніж відповідна пероральна доза через важливий пресистемний метаболізм.
- Прометазин зазвичай *не* рекомендується для підшкірного введення через ризик локального некрозу, але якщо розбавити у потрібній кількості 0,9% хлориду

натрію, його можна вводити за допомогою CSCI протягом 24 годин. *Не робити болюсні підшкірні ін'єкції.*

- Пероральна форма препарату може бути ефективною до 12 годин (пік концентрації в плазмі через 2-3 години після введення). Сонливість може пройти після кількох днів лікування.
- Для введення за допомогою зонду для ентерального годування: еліксир злегка в'язкий. Ніяке подальше розведення не потрібно, для інтрагастрального введення, але розбавляти рівним об'ємом води для ентерального введення, або для зниження в'язкості і стійкості до промивання. Таблетки почнуть дезінтегрувати, якщо їх потрусити у воді протягом 5 хвилин.
- Лікарська форма: прометазин гідрохлорид таблетки (10 мг, 25 мг), пероральний еліксир (5 мг/5 мл), та ін'єкція (25 мг/мл). (Прометазин теоклат таблетки також доступні, 25 мг, ліцензовані при нудоті, вертіго та лабіринтових розладах. Дещо триваліша дія ніж у прометазину гідрохлориду та дещо інше дозування).

Обґрунтування: [3, 4, 16, 275, 322], CC, EA

## Хініну сульфат

Застосування:

- М'язові спазми.

Дозування та шляхи введення

Перорально:

- Не ліцензований та не рекомендований для застосування у дітей, адже немає даних.
- **Доза для дорослих:** хініну сульфат 200 мг перед сном, збільшити до 300 мг у разі необхідності.

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей для цього стану.
- Доступні дані свідчать про те, що препарат був більш ефективним, ніж плацебо у зниженні частоти та інтенсивності спазмів. Ефективність може з'явитись через 4 тижні.
- Регулюючі органи вважають, що, з огляду на те, що існують альтернативи хініну, ризики, пов'язані з його використанням, занадто високі. Рідкісні, але серйозні побічні ефекти включають тромбоцитопенію і гемолітико-уремічний синдром. Крім того, дуже токсичний при передозуванні, має серйозні взаємодії з варфарином і дигоксином. Тому MHRA радить застосовувати хінін тільки в тому випадку, якщо всі 4 критерії є в наявності: причини, на які було спрямовано лікування, були усунені, немедикаментозні заходи зазнали невдачі, судомі регулярно викликають безсоння, і вони є дуже болючими або частими. Слід спостерігати за ознаками тромбоцитопенії у пацієнтів на ранніх етапах лікування.
- При використанні, пацієнтів слід спочатку перевірити на наявність ознак тромбоцитопенії (наприклад, петехії невідомої етіології, синці або кровотеча) і лікування слід припинити через 4 тижні, якщо воно неефективне, і робити перерви через кожні 3 місяці, щоб переоцінити його користь.
- Лікарська форма: таблетки (200 мг, 300 мг хініну сульфату; 300 мг хініну бісульфату).

## Ранітидин

### Застосування:

- Гастроезофагеальний рефлюкс, езофагіт, диспепсія.
- Лікування гастриту, доброякісної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки.
- Гастропротектор (наприклад, у комбінації з НПЗП/стероїдами або якщо передбачається розвиток стресової виразки).
- Інші стани, що вимагають зменшення кислотності.

### Дози та шляхи введення

#### Перорально:

- **Новонароджені:** 2 мг/кг 3 рази на день, збільшуючи у разі потреби максимум до 3 мг/кг з рази на день (абсорбція ненадійна),
- **Діти 1–5 місяців:** 1 мг/кг 3 рази на день, збільшуючи у разі потреби максимум до 3 мг/кг 3 рази на день,
- **Діти 6 місяців–2 роки:** 2–4 мг/кг два рази на день,
- **Діти 3–11 років:** 2–4 мг/кг (максимальна разова доза 150 мг) два рази на день. Дозу можна збільшити до 5 мг/кг (максимум 300 мг/доза) два рази на день при тяжкому гастроезофагеальному рефлюксі,
- **Діти 12–18 років:** 150 мг два рази на день або 300 мг на ніч. Можна збільшити у разі необхідності при помірній або тяжкій інтенсивності гастроезофагеального рефлюксу до 300 мг два рази на день або 150 мг 4 рази на день до 12 тижнів

Шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції, розведеної до 2,5 мг/мл та вводиться впродовж щонайменше 3 хвилин (деякі центри для дорослих вводять як підшкірну ін'єкцію (неліцензований шлях введення)):

- **Новонароджені:** 0,5–1 мг/кг кожні 6–8 годин (може знадобитись 2 мг/кг кожні 8 годин, адже змінний пресистемний метаболізм впливає на поглинання),
- **Діти 1 місяць–17 років:** 1 мг/кг (макс. 50 мг) кожні 6–8 годин (можна вводити як переривчасту інфузію зі швидкістю 25 мг/година).

### Примітки:

- Пероральні препарати не ліцензовані для застосування у дітей <3 років; ін'єкції не ліцензовані для дітей до 6 місяців.
- Користуйтеся даними стосовно рН шлунку, щоб краще визначити дозу в ранньому дитячому віці.
- Ранітидин є антагоністом H<sub>2</sub>.
- Інгібітори протонної помпи (ІПП), антагоністи H<sub>2</sub> і прокінетики всі полегшують симптоми невиразкової диспепсії і кислотного рефлюксу, при чому ІПП є найбільш ефективними. Антагоністи ІПП та H<sub>2</sub> є ефективними при запобіганні пов'язаних з НПЗП ендоскопічних виразок. Додавання перед сном до дози антагоніста H<sub>2</sub> високої дози ІПП може поліпшити нічний кислотний рефлюкс, але даних не достатньо.
- Досягнення пікової концентрація в плазмі крові становить 2-3 години, період напіврозпаду 2-3 години, (довше триває після народження і у недоношених малюків), тривалість дії 8-12 годин
- Ранітидин може збільшити плазмову концентрацію мідазолама.

- Може викликати рецидивну гіперкислотність вночі.
- Для введення через зонд для ентерального годування, використовуйте шипучі таблетки в якості першого вибору, тільки якщо вміст натрію не є проблемою. Використовуйте розчини для перорального застосування в якості альтернативи. (Стандартні таблетки не можна швидко диспергувати у воді).
- Можна застосовувати внутрішньовенно при сильній нудоті і блювоті. Деякі центри вводять підшкірні дози два або чотири рази на день.
- Лікарська форма: таблетки та шипучі таблетки (150 мг, 300 мг), розчин для перорального застосування (75 мг/5 мл УВАГА: містить етанол) та розчин для ін'єкцій (25 мг/мл).

Обґрунтування: [2-4, 6, 16, 400-403]

## Рисперидон

Застосування:

- Дистонія та дистонічні спазми, що не піддаються першій та другій лінії лікування.
- Психотичні реакції / кризи при хворобі Баттена.
- Має протиблювотну дію (деякий досвід застосування при нудоті та блювоті, що важко піддаються лікуванню у дорослих; не апробований на дітях).
- Делірій.
- Лікування манії або психозу під наглядом спеціаліста.
- Короткострокове лікування тривалої агресії при розладах поведінки у дітей та при деменції помірної або тяжкої інтенсивності.

Дозування та шляхи введення

Перорально:

- **Діти 5 - 17 років (вага 20 - 50 кг):** 250 мікрограмів раз на день; збільшувати у разі необхідності, у етапах в 250 мікрограмів через день до максимуму 750 мікрограмів на день.
- **Діти 5-17 років (>50 кг):** 500 мікрограмів раз на день; збільшуючи поступово на 500 мікрограмів через день максимум до 1,5 мг на день.
  - При ювенільній хворобі Баттона, може потребуватись 500 мікрограмів на день, збільшувати до 1,5 мг три рази на день під час кризів з галюцинаціями: цю дозу можна зменшити або припинити, коли симптоми припиняються (приступи зазвичай тривають 1-6 тижнів).

Примітки

- Рисперидон є антагоністом допаміну D2, 5-HTA, альфа1 адренорецептору та рецепторів гістаміну-1.
- Рисперидон ліцензований для короткочасного симптоматичного лікування (до 6 тижнів) тривалої агресії при розладах поведінки у дітей у віці від 5 років, застосовуючи дози вказані вище. Не ліцензований для застосування у дітей з манією, психозами або аутизмом (застосовувати інші дози під наглядом фахівця).
- Біодоступний на 99%. Через 1-2 години пік концентрації в плазмі крові. Початок дії через декілька годин або днів при делірії; через декілька днів або тижнів при психозі. Період напіврозпаду у плазмі 24 години. Тривалість дії 12-48 годин.
- Обережно при епілепсії (знижує поріг судом) та серцево-судинних хворобах; екстрапірамідальні симптоми зустрічаються рідше, ніж при застосуванні

більш дорослих антипсихотичних препаратів; може привести до ортостатичної гіпотензії; відмінати поступово після тривалого застосування.

- Рисперидон може привести до значного збільшення ваги. Інші розповсюджені побічні ефекти включають тривогу, депресію, розлади сну, гіпертонію, набряки, нездужання.
- Початкові та наступні дози слід зменшити вдвічі при нирковій або печінковій недостатності.
- Розчин для перорального застосування є найкращим препаратом для введення через зонд для ентерального годування. Його можна розбавити у будь-якому безалкогольному напої, за винятком чаю. Таблетки також розпадаються у воді через 5 хвилин для полегшеного введення через зонд для ентерального годування.
- Лікарська форма: таблетки (500 мікрограмів, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 6 мг), таблетки для розсмоктування (500 мікрограмів, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг), рідина 1 мг/мл.  
Депо ін'єкція 25, 37,5, 50 мг також існує, але внутрішньом'язове застосування протипоказане у дітей.

Обґрунтування: СС [3, 16, 170, 404-409]

## Сальбутамол

Застосування:

- Свистячий кашель/задишка викликані бронхоспазмом, в тому числі погіршення, пов'язані з інфекціями дихальних шляхів.
- Також застосовується при гіперкаліємії, для профілактики і лікування хронічного захворювання легенів у недоношених дітей, а іноді при розладах м'язів або слабкості м'язів (звернутись за порідою до фахівця, тут не дається інформація).

*Дозування та шляхи введення при загостренні двосторонньої обструкції дихальних шляхів, та профілактиці бронхоспазму викликаного алергеном або фізичним навантаженням.*

(УВАГА зверніться за інформацією до докладного посібника зі стандартними текстами для застосування при гострій астмі, в тому числі для внутрішньовенного препарату, тут не надається інформація).

Аерозольна інгаляція:

- **Діти 1 місяць-17 років:** 100-200 мікрограмів (1-2 вприскування) для полегшення симптомів до чотирьох разів на день. Дивіться окремі керівні принципи для індивідуальних препаратів.

Розчин для небулайзера:

- **Новонароджені:** 1-2,5 мг до чотирьох разів на день,
- **Діти 1 місяць- 4 років:** 2,5 мг, потім 2,5 мг кожні 20-30 хвилин, або у разі потреби, ввести за допомогою небулайзера кисневого концентратора, якщо він доступний.
- **Діти 5-11 років:** 2,5-5 мг, потім 2,5-5 мг кожні 20-30 хвилин, або у разі потреби, ввести за допомогою небулайзера кисневого концентратора, якщо він доступний.

- **Діти 12-17 років:** 5 мг потім 5 мг кожні 20-30 хвилин, або за потребою, вводити за допомогою небулайзера кисневого концентратора, якщо він доступний.

#### Примітки

- Сальбутамол є адренергічним Бета-2-агоністом короткої дії.
- Сальбутамол не ліцензований для застосування при гіперкаліємії; розчин для ін'єкцій не ліцензований для застосування у дітей.
- При паліативній терапії, якщо підозрюється обструкція, можна спробувати прагматичний підхід (наприклад, 1 - 2 тижні) у вигляді бронхолітиків та оцінити вплив на симптоми. Спірометрія зазвичай застосовується для підтвердження можливого діагнозу астми в основі захворювання.
- Клінічна ефективність сальбутамолу у немовлят <18 місяців невизначена, імовірно через незрілість рецепторів; іпратропій може бути більш ефективним для немовлят менше 1-2 років.
- Для гострих епізодів, велика кількість педіатрів зараз радять мультидозування 100 мікрограмів сальбутамолу до 10 разів, застосовуючи спейсер замість небулайзера, якщо це є можливим для пацієнта.
- Початок дії через 5 хвилин після вдихання, через 3-5 хвилин після застосування через небулайзер. Пік дії через 0,5-2 години. Тривалість дії 4-6 годин. Тільки 10-20% дози, що вдихається, сягає нижніх дихальних шляхів.
- Побічні ефекти: прискорене серцебиття; відчуття "тривоги" та збудження; тремор.
- Побічні ефекти, що були перелічені вище, можуть запобігти застосуванню, в такому випадку, іпратропій бромід є гарною альтернативою.
- Порадьте родині звернутись за консультацією, якщо дози, які раніше були ефективними, не сприяють полегшенню хоча б на 3 години, та попередьте про небезпеку перевищення призначених доз для інгалятора та небулайзера.
- Увага: тахікардія та ризик подовження інтервалу QT при збільшенні дози.
- Взаємодія: підвищений ризик гіпокаліємії з кортикостероїдами, діуретиками, теофіліном.
- Препарат для інгаляцій слід застосовувати з відповідним спейсером, і слід навчити дитину/того, хто про неї піклується, правильному застосуванню. Слід пояснити та перевірити принцип роботи інгалятора. Пропеллент ГФА (гідрофторалкан), який зараз застосовується у багатодозових інгаляторах, має тенденцію до закупорення носика, тож рекомендується щотижнева чистка.
- Сальбутамол у формі розчину для інгаляцій має застосовуватись нерозбавленим. Однак, при потребі у тривалому введенні (довше 10 хвилин), розчин можна розвести зі стерильним розчином 0,9% NaCl. Сальбутамол можна змішувати з розчином іпратропія броміду для небулайзера.
- Лікарська форма: розчин для небулайзера (2,5 мг у 2,5 мл, 5 мг у 2,5 мл), розчин для дихального апарату (5 мг у 1 мл), аерозоль для інгаляцій (100 мікрограмів/розприскування) за допомогою дозованого аерозоля (MDI), різних спейсерних приладів. Різні типи інгаляторів сухого порошка також доступні, 100 та 200 мікрограмів на розприскування. Випускається як препарат для ін'єкцій (500 мікрограмів/мл) та внутрішньовенної інфузії (1 мг/мл) також доступні.

Обґрунтування: [2-4, 410, 411]

## Сена

Застосування:

- Закреп

Дозування та шляхи введення

Перорально:

Початкові дози, які можна пристосувати у залежності від реакції та переносимості

**Сироп:**

- **Діти 1 місяць – 3 роки:** 2,5-10 мл сиропу раз на день,
- **Діти 4-17 років:** 2,5-20 мл сиропу на день,

**Таблетки:**

- **Діти 2-3 роки:** 0,5-2 таблетки раз на день
- **Діти 4-5 років:** 0,5-4 таблетки раз на день
- **Діти 6-17 років:** 1-4 таблетки раз на день.

Примітки:

- Головним чином, є стимулюючим проносним, дія якого спрямована на товсту кишку. Покращує перистальтику кишечника і збільшує секрецію води в просвіт кишечника. Сена проходить незмінною у товсту кишку, (одже все ще залишається ефективною, коли потрапляє до порожньої кишки). Вона гідролізується бактеріальною флорою в товстій кишці та утворює активні сполуки.
- Для закрепів, спричинених застосуванням опіоїдів, у паліативної допомозі, доцільним буде почати просто зі стимулятора, оптимізувати дозу і лише додати другий агент, якщо препарат недостатньо ефективний.
- Сироп не ліцензований для застосування у дітей < 2 років та таблетки не ліцензовані для застосування у дітей <6 років.
- Початок дії через 8-12 годин.
- Початкова доза має бути низькою, потім її слід збільшити у разі необхідності, часто з інтервалами у 12-24 годин.
- Дози можна перевищувати за порадою спеціаліста: закреп спричинений опіоїдами часто вимагає більш високих доз, ніж ті, що вказані у інформації стосовно препарату, яку надає виробник.
- Розчин для перорального застосування можна вводити через зонд для ентерального годування.
- Лікарська форма: таблетки (7,5 мг сенозид В) та пероральний сироп (7,5 мг/5 мл сенозид В).

Обґрунтування: [2, 3, 7, 16, 120, 412-416]

## Цитрат натрію

Застосування:

- Закреп: діє як осмотичне проносне. Зазвичай у поєднанні з розм'якшувачем калу у мікроклізмах.

Дозування та шляхи введення



### **Мікроклизма Micolette**

**Клизма**, цитрат натрію 450 мг, лаурилсульфоацетат натрію 45 мг, гліцерол 625 мг, разом з лимонною кислотою, сорбатом калію, та сорбітолом у в'язкому розчині, 5 мл.

- Ректально: **Діти 3–17 років**: 5–10 мл разова доза

### **Мікроклизма Micralax**

**Клизма**, цитрат натрію 450 мг, алкілсульфоацетат натрію 45 мг, сорбінова кислота 5 мг, у поєднанні з гліцеролом та сорбітолом у в'язкому розчині 5 мл

- Ректально: **Діти 3–17 років**: 5 мл разова доза

### **Мікроклизма Relaxit**

**Клизма**, цитрат натрію 450 мг, лаурилсульфат натрію 75 мг, сорбінова кислота 5 мг, у поєднанні з гліцеролом та сорбітолом у в'язкому розчині 5 мл разова доза, упаковка з наконечником.

- Ректально: **діти 1 місяць–17 років**: 5 мл разова доза (вводити наконечник тільки наполовину у дітей віком 2 роки або менше).

### **Примітки**

- Цитрат натрію є осмотичним агентом. Лаурилсульфоацетат натрію є розм'якшувачем калу.
- Як мікроклизма часто застосовується у поєднанні з пероральними проносними, особливо при нервово-м'язових розладах, каловому навантаженні або каловій пробці.
- Зазвичай починає діяти через 15 хвилин після введення.
- Протипоказаний при гострих станах шлунково-кишкового тракту.
- Увага: може викликати шкідливу затримку натрію та води у вразливих пацієнтів.
- Лікарська форма: мікроклизма (5 мл). Всі препарати, які зараз продаються містять цитрат натрію 90 мг/мл, але інші складові відрізняються.

Обґрунтування: [2, 3, 413-416]

### **Пікосульфат натрію**

Застосування:

- Закреп.

Дозування та шляхи введення:

Перорально:

- **Діти 1 місяць–3 роки:** початкова доза 2,5 мг раз на день, збільшувати у разі необхідності, відповідно до реакції до рекомендованого максимуму 10 мг на день,
- **Діти 4–17 років:** початкова доза 2,5 мг раз на день, збільшувати у разі необхідності, відповідно до реакції до рекомендованого максимуму 20 мг на день.

#### Примітки

- Еліксир ліцензований для застосування у дітей; капсули не ліцензовані для застосування у дітей менше 4 років.
- Діє як стимулююче проносне.
- Початок дії через 6-12 годин.
- Протипоказаний при кишковій непрохідності та дегідратації
- Ефективність залежить від стану кишкової флори - попередня ефективність може знизитись в результаті курсу антибіотиків та подальших змін у кишковій флорі.
- Для введення через зонд для ентерального годування: застосовувати рідку форму; розвести з рівною кількістю води. Пікосульфат натрію дістається товстої кишки без значного всмоктування; таким чином, терапевтична реакція не залежатиме від еюнального введення.
- Лікарська форма: еліксир (5 мг/5 мл) та капсули (2,5 мг).

Обґрунтування: [2, 3, 16, 413-416]

## Сукралфат

Застосування:

- Профілактика стресових виразок.
- Профілактика проти кровотечі зі стравоходу або варикозних вен шлунку; допоміжний засіб при лікуванні: езофагіту з ознаками виразки слизових оболонок, виразки шлунку або дванадцятипалої кишки, кровотеча у верхньому відділі ШКТ невідомої етіології.
- Гемостаз (місцеве застосування)

Дозування та шляхи введення:

Перорально

*Профілактика стресової, профілактика езофагеальної кровотечі або кровотечі з варикозних вен шлунку*

- **Діти 1 місяць-1 рік:** 250 мг чотири або шість разів на день,
- **Діти 2-11 років:** 500 мг чотири або шість разів на день,
- **Діти 12-14 років:** 1 г чотири або шість разів на день
- **Діти 15-17 років:** 1 г шість разів на день (максимум 8 г/день).

*Езофагіт з ознаками виразки слизових оболонок, виразкою шлунку або дванадцятипалої кишки*

- **Діти 1 місяць -1 рік:** 250 мг чотири-шість разів на день,
- **Діти 2-11 років:** 500 мг чотири-шість разів на день,
- **Діти 12-14 років:** 1 г чотири-шість разів на день,

- **Діти 15-17 років:** 2 г два рази на день (після пробудження та перед сном) або 1 г чотири рази на день (за 1 годину до прийому їжі та перед сном) приймати впродовж 4-6 тижнів (до 12 тижнів у стійких випадках); максимум 8 г на день.

#### Місцево

##### *При гемостазі*

- Суспензія сукралфату 2 г у 10 мл можна застосовувати два рази на день місцево, наприклад як полоскання для рота, перорально при ушкодженнях стравоходу або ректально при ушкодженні прямої кішки.
- Паста сукралфату може застосовуватись місцево для інших пошкоджень, приготувана з 2-х таблеток по 1 г подрібнених в 5 мл водного желеподібного розчину, такого як КУ желе.

#### Примітки:

- Комплекс гідроксиду алюмінію і сульфатованої сахарози. Здається, що у кишечнику, він діє захищаючи слизову оболонку від кислотно-пепсинової атаки. Мінімальні антацидні властивості.
- Сукралфат діє локально і мінімально поглинається.
- Не ліцензований для застосування у дітей менше 15 років; таблетки не ліцензовані для профілактики стресової виразки.
- Застосовувати за годину до прийому їжі.
- Не вводити через еюностому.
- Розподіляйте дози рівномірно впродовж часу, коли дитина не спить.
- *Увага – формування безоару:* після повідомлення про формування безоару, пов'язаного з сукралфатом, Clinical Supply Management рекомендує бути особливо обережним з важкими хворими, особливо тими, що отримують одночасно ентеральне годування або з тими, що мають певні стани, які можуть до цього привести, наприклад затримане випорожнення шлунку.
- Увага – поглинання алюмінію з сукралфату може бути значним у пацієнтів на діалізі або з порушенням функції нирок.
- Введення суспензії сукралфату та ентеральне годування через назогастральний зонд або гастростому повинні бути розділені **принаймні** на 1 годину, щоб зменшити ймовірність формування безоару. Запропонуйте розбавити водою перед введенням. Не підходить для еюнального введення, тому що препарат діє у шлунку та дванадцятипалій кишці.
- Увага – пероральна суспензія сукралфату формує нерозчинне з'єднання, яке може блокувати маленький за діаметром зонд для годування.
- Таблетки можна подрібнити та розвести у 10-15 мл води
- Лікарська форма: пероральна суспензія (1 г у 5 мл), таблетки (1 г). Пероральна суспензія, крем, порошок або клизма, за спеціальним призначенням.

Обґрунтування: [2, 3, 6, 7, 16, 417-420]

## Сахароза

### Застосування:

- Знеболення болю під час процедур у маленьких дітей.

### Дозування та шляхи введення:

#### Перорально:

- **Новонароджені >32 тижнів:** 0,5 мл до 2 мл сахарози перорально за 2 хвилини до процедури. Збільшені дози 0,1 мл можна застосовувати максимум до 2 мл. Дитині можна дати декілька доз під час однієї процедури. Сахарозу можна вводити максимально до 4 разів на добу недоношеним немовлятам, та до 8 разів через 24 години.

#### Примітки

- Ефект сахарози посилюється при поєднанні з іншими нефармакологічними методами забезпечення знеболювання, включаючи використання пустушки і поведінкових заходів, таких як сповивання
- Пероральне введення за допомогою дозатора безпосередньо на передню частину язика. При необхідності, флакон можна закрити та положити в горизонтальному положенні після першого відкривання, і застосувати знову для тієї ж дитини протягом 8 годин.
- Протипоказана немовлятам з атрезією стравоходу, трахеоезофагеальним свищем, підтвердженими або підозрюваними внутрішньочеревними патологіями (наприклад, некротизуючий ентероколіт), непереносимістю фруктози
- Слід використовувати з обережністю у дітей раннього віку зі зміненим блювотним або ковтальним рефлексом/проблемами з ковтанням, кардіо-респіраторною нестабільністю або будь-якими серйозними патологіями ШКТ.
- З медичним дозволом, немовлята, яким заборонений пероральний прийом (НЧР) можуть отримувати дозу пероральної сахарози за допомогою невеликого тампону безпосередньо на язик.
- Гіпоглікемія або гіперглікемія: сахароза у пероральній формі, для усунення болю, пов'язаного з маніпуляціями, у рекомендованій дозі, не змінює рівень глюкози в крові.
- Новонароджені та немовлята матерів, які приймають підтримуючі дози метадону, можуть мати змінені ендогенні опіатні системи, що призводить до недостатньо ефективного ефекту знеболення від пероральної сахарози протягом перших кількох днів або тижнів життя.
- За наявності ендотрахеальної трубки: НЧР дозу пероральної сахарози можна застосовувати безпосередньо на язик за допомогою тампону для ротової порожнини.
- Algopedol® не ліцензований для застосування у дітей, що народились вчасно, та у недоношених до 4 місяців.
- Розчин сахарози без консервантів для перорального застосування 24% (Algopedol®) у флаконах по 2 мл для разового застосування.

Обґрунтування: [4, 421-424]

## Темазепам

Застосування:

- Порушення сну (короткострокове застосування), особливо, коди причиною є тривога.
- Премедикація перед операцією та дослідженнями

Дозування та шляхи введення

Перорально,

- **Дорослі:** 10–20 мг на ніч. Дозу можна збільшити до 40 мг на ніч у виняткових обставинах
- **Діти 12-17 років:** 10-20 мг за 1 годину до процедур

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей.
- Темазепам є ГАМК-міметиком, транквілізуючий седативний засіб.
- Біодоступність при пероральному застосуванні становить щонайменше 90%; пік концентрації у плазмі через 50 хвилин після перорального застосування. Довгий період напіврозпаду, що триває впродовж 8-15 годин.
- Окрім випадків з невиліковно хворими, протипоказаний при пригніченому диханні, порушеннями у дихальних шляхах та синдромі апное сну, що не піддається лікуванню.
- Скоригуйте фактори, які сприяють безсонню, якщо це можливо. Застосовувати у поєднанні з нелікарськими засобами.
- Може викликати парадоксально підвищену ворожість та агресію, які вимагають корекції дози. Може також парадоксально збільшити тривогу. Може впливати на судження та час реакції.
- Пероральний розчин можна вводити через зонд для ентерального годування.
- Лікарська форма: таблетки (10 мг, 20 мг) та пероральний розчин (10 мг/5 мл).
- Третій перелік наркотичних засобів(Не зареєстрований наркотичний засіб)

Обґрунтування: [2, 3, 6, 16]

## Тизанідин

Застосування:

- Релаксанти скелетних м'язів.
- Хронічний сильний спазм м'язів та спастичність.

Дозування та шляхи введення

Дозування для дітей базуються на SR [425]

- **Діти 18 місяців – 6 років:** 1 мг/день; збільшити у разі необхідності, відповідно до реакції,
- **Діти 7 -11 років:** 2 мг/день; збільшити у разі необхідності, відповідно до реакції,
- **Діти >12 років:** стосовно дози для дорослих [2]: спочатку 2 мг, збільшуючи на 2 мг з інтервалами у 3–4 дні. Давати загальну денну дозу у розподілених дозах до 3–4 разів на день. Звичайна загальна денна доза становить 24 мг. Максимальна загальна денна доза становить 36 мг.

Дози для дітей ґрунтуються на [426]

- **Діти 2-15 років** 50 мікрограмів/кг/на день у рівних дозах.

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей.
- Зазвичай призначається та титрується неврологами.

- Час і частота дозування є індивідуальними для конкретного пацієнта, а максимальний ефект помітний через 2-3 години та триває недовго.
- Застосовувати обережно при порушеннях функції печінки, регулярно спостерігати за функцією печінки.
- Обережно застосовувати з ліками, які, як відомо, подовжують інтервал QT.
- Уникати раптової відміни – ризик реверсивної гіпертонії та тахікардії.
- Плазмова концентрація тизанідину підвищується інгібіторами CYP1A2, потенційно викликаючи тяжку форму гіпотонії.
- Сонливість, слабкість, гіпотонія та сухість у роті є поширеними побічними ефектами.
- Таблетки можна подрібнити та ввести з водою, у разі потреби. Можна ввести через зонд для ентерального годування – таблетки не розчиняються повністю у воді, але можуть розмішатись, якщо трясати у 10 мл води впродовж 5 хвилин. Отримана суміш пройде через назогастральний зонд 8Fr без закупорення.
- Лікарська форма: таблетки (2 мг, 4 мг).

Обґрунтування: [2, 16, 31, 36, 425, 427-430]

## Трамадол

ВООЗ інформує про те, що зараз не вистачає даних для призначення альтернативних препаратів кодеїну (трамадол) і рекомендує для лікування помірного неконтрольованого болю у дітей рухатися безпосередньо від неопіоїдних препаратів (Крок 1) до низької дози сильних опіоїдів.

Застосування:

- Опіоїд помірної дії з додатковою неопіоїдною знеболюючою дією.

Дозування та шляхи введення

Перорально:

- **Діти 5-11 років:** 1-2 мг/кг кожні 4-6 годин (максимальна початкова доза 50 мг; максимум 4 дози на добу). Збільшувати, якщо необхідно до максимальної дози у 3 мг/кг (максимальна разова доза 100 мг) кожні 6 годин,
- **Діти 12–17 років:** початкова доза 50 мг кожні 4–6 годин. Збільшувати у разі необхідності максимум до 400 мг/день, давати у рівних частинах кожні 4-6 годин.

Внутрішньовенна ін'єкція або інфузія

- **Діти 5-11 років:** 1-2 мг/кг кожні 4-6 годин (максимальна початкова разова доза 50 мг; максимум 4 дози на добу). Збільшити, якщо необхідно до максимальної дози, що становить 3 мг/кг (максимальна разова доза 100 мг) кожні 6 годин,
- **Діти 12-17 років:** початкова доза 50 мг кожні 4-6 годин. Дозу можна збільшити у разі необхідності до 100 мг кожні 4-6 годин. Максимум 600 мг/ДЕНЬ у рівних частинах.

Примітки:

- Не ліцензований для застосування у дітей < 12 років.
- При пероральному застосуванні ефективність трамадолу становить приблизно 1/10 ефективності морфіну.
- Початок дії при пероральному застосуванні через 30-60 хвилин. Тривалість дії 4-9 годин.
- Викликає менші закрепи та пригнічення дихання, ніж морфін в еквівалентній дозі.
- Побічні ефекти: діарея, поклики до блювоти, втомленість та парестезія.
- Знеболюючий ефект зменшується ондансетроном.
- Розчинні таблетки та таблетки для розсмоктування можна розводити у воді для введення через зонд для ентерального годування або застосовуйте пероральні краплі.
- Лікарська форма: капсули (50 мг, 100 мг), розчинні таблетки (50 мг), таблетки для розсмоктування (50 мг), таблетки модифікованого визволення та капсули (50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг), пероральні краплі (100 мг/мл) та розчин для ін'єкцій (50 мг/мл). Перелік 3 наркотичних засобів (немає зареєстрованих умов збереження)

Обґрунтування: [2, 3, 16, 40, 44, 326, 431]

## Транексамова кислота

Застосування:

- Крововиділення (наприклад, зі слизових оболонок / капілярів), особливо, при низькому рівні або дисфункції тромбоцитів.
- Менорагія.

Дозування та шляхи введення

Перорально:

*Пригнічення фібринолізу*

- **Діти 1 місяць–17 років:** 15–25 мг/кг (максимум 1,5 г) 2–3 рази на день.

*Менорагія*

- **Діти 12-17 років:** 1 г 3 рази на день до 4 днів. При дуже інтенсивній кровотечі можна застосувати максимальну денну дозу 4 г (у рівних частинах). Лікування не починати, поки не почнеться менструація.

Внутрішньовенна ін'єкція впродовж щонайменше 10 хвилин:

*Пригнічення фібринолізу*

- **Діти 1 місяць -17 років:** 10 мг/кг (максимум 1 г) 2-3 рази на день.

Безперервна внутрішньовенна інфузія:

*Пригнічення фібринолізу*

- **Діти 1 місяць -17 років:** 45 мг/кг на добу.

Іншим шляхом

*5%-вий розчин для полоскання роту:*

- **Діти 6-17 років:** 5-10 мл 4 рази на день впродовж 2 днів. Не ковтати.

*Місцеве застосування:*

- Покласти марлю вимочену у 100 мг/мл розчині для ін'єкцій на уражену ділянку.

Примітки:

- Ін'єкції не ліцензовані для застосування у дітей до 1 року або для введення шляхом внутрішньовенної інфузії.
- Може викликати згусткову "коліку" при застосуванні за наявності гематурії.
- Зменшити дозу при легкому або помірному порушенні функції нирок та уникати застосування при тяжкому порушенні функції нирок.
- Для введення через зонд для ентерального годування, краще застосовувати пероральну суспензію (неліцензований шлях застосування) або розчин для ін'єкцій. Таблетки можна розвести у воді для введення через зонд, але може не підійти для застосування у зондах маленького діаметру.
- Парентеральну форму можна застосовувати місцево.
- Лікарська форма: таблетки (500 мг), сироп (500 мг/5 мл доступний у виробників «спеціальних» препаратів) та розчин для ін'єкцій (100 мг/мл у ампулах по 5 мл). Розчин для полоскання роту, як екстемпоральний засіб.

Обґрунтування: [3, 7, 432-437]

## Тригексифенідил

Застосування:

- Дистонія; птіалізм (слинотеча); спазмолітик.

Дозування та шляхи введення:

Перорально

- **Діти 3 місяці -17 років:** початкова доза 1-2 мг на день у 1-2 рівних частинах, збільшувати кожні 3-7 днів на 1 мг кожен день; регулювати відповідно до реакції та побічних ефектів; максимум 2 мг/кг/день (максимум 70 мг/день).

Зазвичай, дози для контролю над слинотечею є значно меншими, ніж для дистонії.

Примітки:

- Антихолінергічний агент діє частково блокуючи центральні (смугасті) холинєргічні рецептори.
- Не ліцензований для застосування у дітей.
- Використання у поєднанні з ретельним наглядом і повною програмою немедикаментозного управління, в тому числі розміщення тіла, масаж, підтримка, відволікання, перевірка причин загострення і т.д. Доцільно звернутися за кваліфікованою консультацією до невролога перед застосуванням тригексифенідилу.
- Побічні ефекти дуже поширені і дуже важливо починати з низької дози і поступово збільшувати, щоб звести до мінімуму частоту і інтенсивність. Сухість у роті, порушення ШКТ, затуманення зору, запаморочення та нудота можуть



статися в 30-50% хворих. Менш поширені побічні ефекти включають затримку сечі, тахікардію та порушення ЦНС у разі застосування у дуже високих дозах.

- Застосовувати з обережністю у дітей з порушеннями функцій нирок та печінки.
- Початок дії зазвичай через 1 годину, максимальний ефект досягається через 2-3 години та триває ефект ~6-12 годин.
- Може знадобитися кілька тижнів аби побачити максимальний ефект у відношенні дистонії.
- Не відміняти раптово у дітей, які перебували на тривалому лікуванні.
- Таблетки можна подрібнити та змішати з м'якою їжею.
- Для введення через гастростому, можна застосовувати рідину або таблетки, адже вони одразу розчиняються у воді.
- Лікарська форма: таблетки 2 мг та 5 мг; розчин для перорального застосування (розовий сироп) 5 мг у 5 мл.

Джерела: [2, 3, 16, 438-444]

## Вітамін К (Фітоменадіон)

Застосування:

- Лікування геморагії пов'язаної з дефіцитом вітаміну-К (звернутись за консультацією лікаря).

Дозування та шляхи введення

Перорально або внутрішньовенно:

- **Новонароджені:** 100 мікрограмів/кг.
- **Діти 1 місяць–17 років:** 250-300 мікрограмів/кг (максимум 10 мг) разова доза.

Примітки:

- Обережно з внутрішньовенним застосуванням у недоношених дітей <2,5 кг.
- Доступний як ін'єкції Копакіон ММ 10 мг/мл (ампули по 1 мл) для повільної внутрішньовенної ін'єкції або внутрішньовенної інфузії з глюкозою 5%; НЕ для внутрішньом'язової ін'єкції.
- Доступний як Копакіон ММ для дітей 10 мг/мл (ампули по 0,2 мл) для перорального застосування або внутрішньом'язових ін'єкцій. Також для повільної внутрішньом'язової ін'єкції з глюкозою 5%.
- В даний час не існує ліцензованої форми таблеток вітаміну К у Великобританії. Можна отримати таблетки фітоменадіону 10 мг у спеціалізованої компанії-імпортера.

Обґрунтування:[2-4, 7]

## Додаток 1: Морфінова еквівалентність разової дози [2, 3, 6]

Анальгетик	Доза
Морфін внутрішньо	10 мг
Морфін підшкірно	5 мг
Морфін внутрішньовенно	3 мг
Діаморфін підшкірно/внутрішньовенно	3 мг
Гідроморфон перорально	2 мг
Оксикодон перорально	6,7 мг
Метадон	змінна

## Додаток 2: Сумісність лікарських засобів для підшкірних ін'єкцій

Дані свідчать про те, що наприкінці життя дитини, коли ентеральний шлях введення засобів більше не можна застосовувати, більшу частину симптомів можна контролювати комбінацією з шести «основних препаратів» [445]. Сумісність цих шести препаратів дається у таблиці 1 нижче [6]. З більш детальною інформацією фахівці можуть ознайомитись з відповідним бібліографічним джерелом [446]

Таблиця 1: Сумісність препаратів для розведення у воді для ін'єкцій для застосування у шприцевому інфузійному насосі [275]

Діаморфін	Морфіну сульфат	Оксикодон	Мідазолам	Циклізин	Галоперидол	Левомепромазін	Гіосцину гідробромід
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	+	-	-	-	-	-
+	+	+	+	-	-	-	-
A	+	A	+	+	-	-	-
A	+	+	+	+	-	-	-
+	+	+	+	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+

<b>A</b>	Лабораторні данні; фізично та хімічно сумісні у воді для ін'єкцій, але може відбутись кристалізація, адже концентрація того чи іншого препарату зростає
<b>+</b>	Сумісні у воді для ін'єкцій при всіх стандартних концентраціях
<b>-</b>	Поєднання не рекомендоване; препарати аналогічного класу дії

## Index

- Acetazolamide, 8
- Adrenaline, 9
- Alfentanil, 9
- Amitriptyline, 11
- Aprepitant, 12
- Arachis Oil Enema, 13
- Aspirin, 13
- Atropine, 14
- Baclofen, 14
- Bethanechol, 15
- Bisacodyl, 16
- Buprenorphine, 17
- Carbamazepine, 19
- Celecoxib, 20
- Chloral hydrate, 21
- Chlorpromazine, 22
- Clobazam, 23
- Clonazepam, 24
- Clonidine, 26
- Co-danthramer, 29
- Co-danthrusate, 29
- Codeine Phosphate, 30
- Cyclizine, 32
- Dantrolene, 33
- Dexamethasone, 34
- Diamorphine, 36
- Diazepam, 38
- Diclofenac Sodium, 40
- Dihydrocodeine, 41
- Docusate, 42
- Domperidone, 43
- Entonox (nitrous oxide), 44
- Erythromycin, 45
- Etoricoxib, 46
- Fentanyl, 47
- Fluconazole, 49
- Fluoxetine, 50
- Gabapentin, 51
- Gaviscon®, 52
- Glycerol (glycerin), 53
- Glycopyrronium bromide, 54
- Haloperidol, 55
- Hydromorphone, 57
- Hyoscine butylbromide, 58
- Hyoscine hydrobromide, 59
- Ibuprofen, 60

<b>Ipratropium Bromide</b> , 61	<b>Ondansetron</b> , 96
<b>Ketamine</b> , 62	<b>Oxycodone</b> , 98
<b>Ketorolac</b> , 63	<b>Oxygen</b> , 99
<b>Lactulose</b> , 65	<b>Pamidronate (Disodium)</b> , 100
<b>Lansoprazole</b> , 66	<b>Paracetamol</b> , 102
<b>Levetiracetam</b> , 67	<b>Paraldehyde (rectal)</b> , 104
<b>Levomepromazine</b> , 68	<b>Phenobarbital</b> , 105
<b>Lidocaine (Lignocaine) patch</b> , 69	<b>Phenytoin</b> , 107
<b>Lomotil® (co-phenotrope)</b> , 70	<b>Phosphate (rectal enema)</b> , 109
<b>Loperamide</b> , 71	<b>Pregabalin</b> , 110
<b>Lorazepam</b> , 72	<b>Promethazine</b> , 111
<b>Macrogol</b> , 73	<b>Quinine Sulphate</b> , 112
<b>Melatonin</b> , 74	<b>Ranitidine</b> , 113
<b>Methadone</b> , 75	<b>Risperidone</b> , 114
<b>Methylnaltrexone</b> , 78	<b>Salbutamol</b> , 115
<b>Metoclopramide</b> , 79	<b>Senna</b> , 117
<b>Metronidazole topically</b> , 80	<b>Sodium Citrate</b> , 118
<b>Miconazole oral gel</b> , 81	<b>Sodium Picosulphate</b> , 119
<b>Midazolam</b> , 82	<b>Sucralfate</b> , 120
<b>Morphine</b> , 85	<b>Sucrose</b> , 121
<b>Nabilone</b> , 87	<b>Temazepam</b> , 122
<b>Naloxone</b> , 88	<b>Tizanidine</b> , 123
<b>Naproxen</b> , 90	<b>Tramadol</b> , 124
<b>Nystatin</b> , 91	<b>Tranexamic acid</b> , 125
<b>Octreotide</b> , 92	<b>Trihexphenidyl</b> , 126
<b>Olanzapine</b> , 93	<b>Vitamin K (Phytomenadione)</b> , 127
<b>Omeprazole</b> , 95	

## References

1. Jamieson, L., et al., *Palliative medicines for children - a new frontier in paediatric research*. J Pharm Pharmacol, 2016.
2. BNF, *British National Formulary*. 71 ed, ed. R. BMA. 2016, London: BMJ Publishing Group, RPS Publishing,.
3. BNF, *British National Formulary for Children*, ed. R. BMA, RCPCH, NPPG. 2015-16, London: BMJ Publishing Group, RPS Publishing, and RCPCH Publications.
4. NNF7, *Neonatal Formulary 7*. BMJ Books. 2015: Blackwell Wiley Publishing.
5. WHO, *WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses*. 2012.
6. Twycross R, Wilcock A, and Howard P, *Palliative Care Formulary (PCF 5)*. 5th ed. 2014: Nottingham: Palliativedrugs.com Ltd.
7. RCPCH, N., '*Medicines for Children*'. 2nd ed. ed. 2003: RCPCH Publications limited.
8. Markey, K.A., et al., *Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions*. Lancet Neurol, 2016. **15**(1): p. 78-91.
9. Shinnar, S., et al., *Management of hydrocephalus in infancy: use of acetazolamide and furosemide to avoid cerebrospinal fluid shunts*. J Pediatr, 1985. **107**(1): p. 31-7.
10. Asiedu, M.N., et al., *Inhibition of carbonic anhydrase augments GABAA receptor-mediated analgesia via a spinal mechanism of action*. J Pain, 2014. **15**(4): p. 395-406.
11. Von Heijne, M., et al., *Propofol or propofol--alfentanil anesthesia for painful procedures in the pediatric oncology ward*. Paediatr Anaesth, 2004. **14**(8): p. 670-5.
12. Duncan, A., *The use of fentanyl and alfentanil sprays for episodic pain*. Palliat Med, 2002. **16**(6): p. 550.
13. Selby & York Palliative Care Team & Pharmacy Group. *Prescribing and administration information for Alfentanil spray 2007*; Available from: [www.yacpalliativecare.co.uk/documents/download21.pdf](http://www.yacpalliativecare.co.uk/documents/download21.pdf)
14. Hershey, A.D., et al., *Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches*. Headache, 2000. **40**(7): p. 539-49.
15. Heiligenstein, E. and B.L. Steif, *Tricyclics for pain*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1989. **28**(5): p. 804-5.
16. Rebecca White and Vicky Bradnam, *Handbook of Drug administration via Enteral Feeding Tubes*. 3rd ed, ed. B.P.N. Group. 2015: Pharmaceutical Press.
17. Kaminski, A., et al., *Antidepressants for the treatment of abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(7): p. CD008013.
18. Korterink, J., et al., *Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. **12**(3): p. 159-71.
19. Gore, L., et al., *Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability*. Pediatr Blood Cancer, 2009. **52**(2): p. 242-7.
20. Murphy D et al, *Aprepitant is efficacious and safe in young teenagers*. . Pediatr Blood Cancer, 2011. **57**(5): p. 734-735 (Abs).
21. Williams D et al, *Extended use of aprepitant in pediatric patients*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2012. **18**(2): p. Suppl 2 S378 (Abs).

22. Choi, M.R., C. Jiles, and N.L. Seibel, *Aprepitant use in children, adolescents, and young adults for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)*. J Pediatr Hematol Oncol, 2010. **32**(7): p. e268-71.
23. Murphy C et al, *NK1 receptor antagonism ameliorates nausea and emesis in typical and atypical variants of treatment refractory cyclical vomiting syndrome*. J Pediatr Gastroenterology Nutr., 2006. **42**(5): p. e13-14.
24. Kang, H.J., et al., *Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(4): p. 385-94.
25. Heisler, M., et al., *Randomized double-blind trial of sublingual atropine vs. placebo for the management of death rattle*. J Pain Symptom Manage, 2013. **45**(1): p. 14-22.
26. Kintzel, P.E., et al., *Anticholinergic medications for managing noisy respirations in adult hospice patients*. Am J Health Syst Pharm, 2009. **66**(5): p. 458-64.
27. Norderyd, J., et al., *Sublingual administration of atropine eyedrops in children with excessive drooling - a pilot study*. Int J Paediatr Dent, 2015.
28. Wee, B. and R. Hillier, *Interventions for noisy breathing in patients near to death*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD005177.
29. Dachy, B. and B. Dan, *Electrophysiological assessment of the effect of intrathecal baclofen in dystonic children*. Clin Neurophysiol, 2004. **115**(4): p. 774-8.
30. Campistol, J., *[Orally administered drugs in the treatment of spasticity]*. Rev Neurol, 2003. **37**(1): p. 70-4.
31. Delgado, M.R., et al., *Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. Neurology. **74**(4): p. 336-43.
32. Gormley, M.E., Jr., L.E. Krach, and L. Piccini, *Spasticity management in the child with spastic quadriplegia*. Eur J Neurol, 2001. **8 Suppl 5**: p. 127-35.
33. Hansel, D.E., et al., *Oral baclofen in cerebral palsy: possible seizure potentiation?* Pediatric Neurology, 2003. **29**(3 SU -): p. 203-206.
34. Jones, R.F. and J.W. Lance, *Bacloffen (Lioresal) in the long-term management of spasticity*. Med J Aust, 1976. **1**(18): p. 654-7.
35. Pascual-Pascual, S.I., *[The study and treatment of dystonias in childhood]*. Rev Neurol, 2006. **43 Suppl 1**: p. S161-8.
36. Patel, D.R. and O. Soyode, *Pharmacologic interventions for reducing spasticity in cerebral palsy*. Indian J Pediatr, 2005. **72**(10): p. 869-72.
37. Drugs.com, <http://www.drugs.com/cons/bethanechol-oral-subcutaneous.html> 2014.
38. Durant, P.A. and T.L. Yaksh, *Drug effects on urinary bladder tone during spinal morphine-induced inhibition of the micturition reflex in unanesthetized rats*. Anesthesiology, 1988. **68**(3): p. 325-34.
39. Attina, G., et al., *Transdermal buprenorphine in children with cancer-related pain*. Pediatr Blood Cancer, 2009. **52**(1): p. 125-7.
40. Zernikow, B., et al., *Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain*. Paediatr Drugs, 2009. **11**(2): p. 129-51.
41. Dahan, A., L. Aarts, and T.W. Smith, *Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression*. Anesthesiology, 2010. **112**(1): p. 226-38.
42. Colvin, L. and M. Fallon, *Challenges in cancer pain management--bone pain*. Eur J Cancer, 2008. **44**(8): p. 1083-90.
43. Kienast, H.W. and L.D. Boshes, *Clinical trials of carbamazepine in suppressing pain*. Headache, 1968. **8**(1): p. 1-5.

44. Klepstad, P., et al., *Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network*. *Palliat Med*, 2005. **19**(6): p. 477-84.
45. Swerdlow, M., *The treatment of "shooting" pain*. *Postgrad Med J*, 1980. **56**(653): p. 159-61.
46. Ren, Z., et al., *Carbamazepine Withdrawal-induced Hyperalgesia in Chronic Neuropathic Pain*. *Pain Physician*, 2015. **18**(6): p. E1127-30.
47. Due, M.R., et al., *Carbamazepine potentiates the effectiveness of morphine in a rodent model of neuropathic pain*. *PLoS One*, 2014. **9**(9): p. e107399.
48. Lynch, P.M., et al., *The safety and efficacy of celecoxib in children with familial adenomatous polyposis*. *Am J Gastroenterol*. **105**(6): p. 1437-43.
49. Foeldvari, I., et al., *A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 2009. **36**(1): p. 174-82.
50. Stempak, D., et al., *Single-dose and steady-state pharmacokinetics of celecoxib in children*. *Clin Pharmacol Ther*, 2002. **72**(5): p. 490-7.
51. Drugs.com, <http://www.drugs.com/dosage/celecoxib.html>. 2014.
52. Song, G.G., et al., *Relative efficacy and tolerability of etoricoxib, celecoxib, and naproxen in the treatment of osteoarthritis : A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials based on patient withdrawal*. *Z Rheumatol*, 2016. **75**(5): p. 508-516.
53. Rattray, B., D.J. Nugent, and G. Young, *Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia*. *Haemophilia*, 2006. **12**(5): p. 514-7.
54. Krishnaswami, S., et al., *Dosing celecoxib in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis*. *J Clin Pharmacol*, 2012. **52**(8): p. 1134-49.
55. Murto, K., et al., *Celecoxib pharmacogenetics and pediatric adenotonsillectomy: a double-blinded randomized controlled study*. *Can J Anaesth*, 2015. **62**(7): p. 785-97.
56. Jones, D.P. and E.A. Jones, *Drugs for Insomnia*. *Can Med Assoc J*, 1963. **89**: p. 1331.
57. Pandolfini, C. and M. Bonati, *A literature review on off-label drug use in children*. *Eur J Pediatr*, 2005. **164**(9): p. 552-8.
58. Weiss, S., *Sedation of pediatric patients for nuclear medicine procedures*. *Semin Nucl Med*, 1993. **23**(3): p. 190-8.
59. Hindley, D., et al., *Audit of the use of chloral hydrate as an acute treatment for childhood seizures'*. *Dev Med Child Neurol*, 2005. **47**(3): p. 212-3.
60. Krsek, P., et al., *Successful treatment of Ohtahara syndrome with chloral hydrate*. *Pediatr Neurol*, 2002. **27**(5): p. 388-91.
61. Lampl, Y., et al., *Chloral hydrate in intractable status epilepticus*. *Ann Emerg Med*, 1990. **19**(6): p. 674-6.
62. Vaillancourt, R., et al., *Successful treatment of a seizure disorder with chronic high-dose chloral hydrate: a pediatric case report*. *J Palliat Care*, 2010. **26**(4): p. 311-3.
63. Allen, N.M., et al., *Status dystonicus: a practice guide*. *Dev Med Child Neurol*, 2014. **56**(2): p. 105-12.
64. Powell, T.G. and L. Rosenbloom, *The use of chloral hydrate for refractory childhood epilepsy*. *Dev Med Child Neurol*, 1983. **25**(4): p. 524-6.
65. Friedman, N.L., *Hiccups: a treatment review*. *Pharmacotherapy*, 1996. **16**(6): p. 986-95.
66. Jassal, S., ed. *Basic Symptom Control in Paediatric Palliative Care*. 9th ed. Rainbow's Hospice Symptom Control Manual, ed. S. Jassal. 2013.
67. Culy, C.R., N. Bhana, and G.L. Plosker, *Ondansetron: a review of its use as an antiemetic in children*. *Paediatr Drugs*, 2001. **3**(6): p. 441-79.
68. Graham-Pole, J., et al., *Antiemetics in children receiving cancer chemotherapy: a double-blind prospective randomized study comparing metoclopramide with chlorpromazine*. *J Clin Oncol*, 1986. **4**(7): p. 1110-3.

69. Launois, S., et al., *Hiccup in adults: an overview*. Eur Respir J, 1993. **6**(4): p. 563-75.
70. Lewis, J.H., *Hiccups: causes and cures*. J Clin Gastroenterol, 1985. **7**(6): p. 539-52.
71. Lipsky, M.S., *Chronic hiccups*. Am Fam Physician, 1986. **34**(5): p. 173-7.
72. Roila, F., M. Aapro, and A. Stewart, *Optimal selection of antiemetics in children receiving cancer chemotherapy*. Support Care Cancer, 1998. **6**(3): p. 215-20.
73. Williamson, B.W. and I.M. MacIntyre, *Management of intractable hiccup*. Br Med J, 1977. **2**(6085): p. 501-3.
74. Bascom, P.B., J.L. Bordley, and A.J. Lawton, *High-dose neuroleptics and neuroleptic rotation for agitated delirium near the end of life*. Am J Hosp Palliat Care, 2014. **31**(8): p. 808-11.
75. Chatha, R., et al., *Using the "benzodiazepine switch" in difficult childhood epilepsy*. Dev Med Child Neurol, 2008. **50**(8): p. 635-6.
76. Burns, M.L., et al., *Therapeutic Drug Monitoring of Clobazam and Its Metabolite-Impact of Age and Comedication on Pharmacokinetic Variability*. Ther Drug Monit, 2016. **38**(3): p. 350-7.
77. Lwin, E.M., et al., *Stability Studies of Extemporaneously Compounded Clobazam Oral Suspension*. Ann Pharmacother, 2016. **50**(2): p. 155-6.
78. MartindaleOnline, *The Complete Drug Reference*, S.C. Sweetman, Editor., Pharmaceutical Press.
79. Ashton, H., *Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use*. Drugs, 1994. **48**(1): p. 25-40.
80. Schneider, J.J., P. Good, and P.J. Ravenscroft, *Effect of tubing on loss of clonazepam administered by continuous subcutaneous infusion*. J Pain Symptom Manage, 2006. **31**(6): p. 563-7.
81. Hugel, H., J.E. Ellershaw, and A. Dickman, *Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain*. J Pain Symptom Manage, 2003. **26**(6): p. 1073-4.
82. Bowman, V., *Guidelines for the use of Clonidine patches at BCH*, B.C. Hospital, Editor. 2015, BCH.
83. Larsson, P., et al., *Oral bioavailability of clonidine in children*. Paediatr Anaesth, 2011. **21**(3): p. 335-40.
84. Lambert, P., et al., *Clonidine premedication for postoperative analgesia in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **1**: p. CD009633.
85. Dahmani, S., et al., *Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies*. Acta Anaesthesiol Scand, 2010. **54**(4): p. 397-402.
86. Bergendahl, H., P.A. Lonnqvist, and S. Eksborg, *Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication*. Acta Anaesthesiol Scand, 2006. **50**(2): p. 135-43.
87. Mitra, S., S. Kazal, and L.K. Anand, *Intranasal clonidine vs. midazolam as premedication in children: a randomized controlled trial*. Indian Pediatr, 2014. **51**(2): p. 113-8.
88. Mukherjee, A., *Characterization of alpha 2-adrenergic receptors in human platelets by binding of a radioactive ligand [3H]yohimbine*. Biochim Biophys Acta, 1981. **676**(2): p. 148-54.
89. Freeman, K.O., et al., *Analgesia for paediatric tonsillectomy and adenoidectomy with intramuscular clonidine*. Paediatr Anaesth, 2002. **12**(7): p. 617-20.
90. Arenas-Lopez, S., et al., *Use of oral clonidine for sedation in ventilated paediatric intensive care patients*. Intensive Care Med, 2004. **30**(8): p. 1625-9.
91. Ambrose, C., et al., *Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability*. Br J Anaesth, 2000. **84**(6): p. 794-6.
92. Honey, B.L., et al., *Alpha2-receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients*. Ann Pharmacother, 2009. **43**(9): p. 1506-11.



93. Schnabel, A., et al., *Efficacy and safety of clonidine as additive for caudal regional anesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials*. Paediatr Anaesth, 2011. **21**(12): p. 1219-30.
94. Lubsch, L., et al., *Oral baclofen and clonidine for treatment of spasticity in children*. J Child Neurol, 2006. **21**(12): p. 1090-2.
95. Nguyen, M., et al., *A review of the use of clonidine as a sleep aid in the child and adolescent population*. Clin Pediatr (Phila), 2014. **53**(3): p. 211-6.
96. Potts, A.L., et al., *Clonidine disposition in children; a population analysis*. Paediatr Anaesth, 2007. **17**(10): p. 924-33.
97. Sassarini, J. and M.A. Lumsden, *Non-hormonal management of vasomotor symptoms*. Climacteric, 2013. **16 Suppl 1**: p. 31-6.
98. Hunseler, C., et al., *Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: a randomized controlled trial*. Pediatr Crit Care Med, 2014. **15**(6): p. 511-22.
99. Smith, H.S., *Opioid metabolism*. Mayo Clin Proc, 2009. **84**(7): p. 613-24.
100. Williams, D.G., A. Patel, and R.F. Howard, *Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability*. Br J Anaesth, 2002. **89**(6): p. 839-45.
101. Drake, R., et al., *Impact of an antiemetic protocol on postoperative nausea and vomiting in children*. Paediatr Anaesth, 2001. **11**(1): p. 85-91.
102. Sandhu, S., et al., *Transient paralysis after administration of a single dose of cyclizine*. Anaesthesia, 2005. **60**(12): p. 1235-6.
103. Krach, L.E., *Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen*. J Child Neurol, 2001. **16**(1): p. 31-6.
104. Pinder, R.M., et al., *Dantrolene sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity*. Drugs, 1977. **13**(1): p. 3-23.
105. Dupuis, L.L., R. Lau, and M.L. Greenberg, *Delayed nausea and vomiting in children receiving antineoplastics*. Med Pediatr Oncol, 2001. **37**(2): p. 115-21.
106. de Vries, M.A., et al., *Effect of dexamethasone on quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia: a prospective observational study*. Health Qual Life Outcomes, 2008. **6**(1): p. 103.
107. Tramer, M.R., *[Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting in children. An evidence-based approach]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2007. **26**(6): p. 529-34.
108. Dupuis, L.L., et al., *Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients*. Pediatric Blood and Cancer, 2013. **60**(7): p. 1073-1082.
109. Hewitt, M., et al., *Opioid use in palliative care of children and young people with cancer*. J Pediatr, 2008. **152**(1): p. 39-44.
110. Grimshaw, D., et al., *Subcutaneous midazolam, diamorphine and hyoscine infusion in palliative care of a child with neurodegenerative disease*. Child Care Health Dev, 1995. **21**(6): p. 377-81.
111. MHRA, *Ayendi 720 microgram/actuation Nasal Spray and Ayendi 1600 microgram/actuation Nasal Spray (Diamorphine hydrochloride)*. 2014, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.
112. Camfield, P.R., *Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial*. J Pediatr, 1999. **135**(3): p. 398-9.
113. Mathew, A., et al., *The efficacy of diazepam in enhancing motor function in children with spastic cerebral palsy*. J Trop Pediatr, 2005. **51**(2): p. 109-13.
114. Mitchell, W.G., *Status epilepticus and acute repetitive seizures in children, adolescents, and young adults: etiology, outcome, and treatment*. Epilepsia, 1996. **37 Suppl 1**: p. S74-80.

115. O'Dell, C. and K. O'Hara, *School nurses' experience with administration of rectal diazepam gel for seizures*. J Sch Nurs, 2007. **23**(3): p. 166-9.
116. O'Dell, C., et al., *Emergency management of seizures in the school setting*. J Sch Nurs, 2007. **23**(3): p. 158-65.
117. Srivastava, M. and D. Walsh, *Diazepam as an adjuvant analgesic to morphine for pain due to skeletal muscle spasm*. Support Care Cancer, 2003. **11**(1): p. 66-9.
118. Cinquetti, M., P. Bonetti, and P. Bertamini, *[Current role of antidopaminergic drugs in pediatrics]*. Pediatr Med Chir, 2000. **22**(1): p. 1-7.
119. *Domperidone: an alternative to metoclopramide*. Drug Ther Bull, 1988. **26**(15): p. 59-60.
120. Demol, P., H.J. Ruoff, and T.R. Weihrauch, *Rational pharmacotherapy of gastrointestinal motility disorders*. Eur J Pediatr, 1989. **148**(6): p. 489-95.
121. Keady, S., *Update on drugs for gastro-oesophageal reflux disease*. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2007. **92**(4): p. ep114-8.
122. Pritchard, D.S., N. Baber, and T. Stephenson, *Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old*. Br J Clin Pharmacol, 2005. **59**(6): p. 725-9.
123. MHRA, *Domperidone: small risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death*. 2012. p. A2.
124. Gubbay, A. and K. Langdon, *'Effectiveness of sedation using nitrous oxide compared with enteral midazolam for botulinum toxin A injections in children'*. Dev Med Child Neurol, 2009. **51**(6): p. 491-2; author reply 492.
125. Heinrich, M., et al., *Self-administered procedural analgesia using nitrous oxide/oxygen (50:50) in the pediatric surgery emergency room: effectiveness and limitations*. Eur J Pediatr Surg, 2015. **25**(3): p. 250-6.
126. Bellomo-Brandao, M.A., E.F. Collares, and E.A. da-Costa-Pinto, *Use of erythromycin for the treatment of severe chronic constipation in children*. Braz J Med Biol Res, 2003. **36**(10): p. 1391-6.
127. Novak, P.H., et al., *Acute drug prescribing to children on chronic antiepilepsy therapy and the potential for adverse drug interactions in primary care*. Br J Clin Pharmacol, 2005. **59**(6): p. 712-7.
128. Tsoukas, C., et al., *Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy*. Blood, 2006. **107**(5): p. 1785-90.
129. Grape, S., et al., *Formulations of fentanyl for the management of pain*. Drugs. **70**(1): p. 57-72.
130. Cappelli, C., et al., *[Transdermal Fentanyl: news in oncology.]*. Clin Ter, 2008. **159**(4): p. 257-260.
131. Weschules, D.J., et al., *Toward evidence-based prescribing at end of life: a comparative analysis of sustained-release morphine, oxycodone, and transdermal fentanyl, with pain, constipation, and caregiver interaction outcomes in hospice patients*. Pain Med, 2006. **7**(4): p. 320-9.
132. Borland, M., et al., *A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department*. Ann Emerg Med, 2007. **49**(3): p. 335-40.
133. Borland, M.L., I. Jacobs, and G. Geelhoed, *Intranasal fentanyl reduces acute pain in children in the emergency department: a safety and efficacy study*. Emerg Med (Fremantle), 2002. **14**(3): p. 275-80.
134. Drake, R., J. Longworth, and J.J. Collins, *Opioid rotation in children with cancer*. J Palliat Med, 2004. **7**(3): p. 419-22.
135. Friedrichsdorf, S.J. and T.I. Kang, *The management of pain in children with life-limiting illnesses*. Pediatr Clin North Am, 2007. **54**(5): p. 645-72, x.

136. Hunt, A., et al., *Transdermal fentanyl for pain relief in a paediatric palliative care population*. Palliat Med, 2001. **15**(5): p. 405-12.
137. Kanowitz, A., et al., *Safety and effectiveness of fentanyl administration for prehospital pain management*. Prehosp Emerg Care, 2006. **10**(1): p. 1-7.
138. Mercadante, S., et al., *Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain*. Br J Cancer, 2007. **96**(12): p. 1828-33.
139. Noyes, M. and H. Irving, *The use of transdermal fentanyl in pediatric oncology palliative care*. Am J Hosp Palliat Care, 2001. **18**(6): p. 411-6.
140. Weschules, D.J., et al., *Are newer, more expensive pharmacotherapy options associated with superior symptom control compared to less costly agents used in a collaborative practice setting?* Am J Hosp Palliat Care, 2006. **23**(2): p. 135-49.
141. Harlos, M.S., et al., *Intranasal fentanyl in the palliative care of newborns and infants*. J Pain Symptom Manage, 2013. **46**(2): p. 265-74.
142. Mercadante, S., et al., *Fentanyl Pectin Nasal Spray Versus Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Comparative Study*. J Pain Symptom Manage, 2016. **52**(1): p. 27-34.
143. Mercadante, S., et al., *Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group*. Support Care Cancer, 2016. **24**(2): p. 961-8.
144. Tobias, J.D., *Subcutaneous administration of fentanyl and midazolam to prevent withdrawal after prolonged sedation in children*. Crit Care Med, 1999. **27**(10): p. 2262-5.
145. Hunt, R., et al., *A comparison of subcutaneous morphine and fentanyl in hospice cancer patients*. J Pain Symptom Manage, 1999. **18**(2): p. 111-9.
146. Pienaar, E.D., T. Young, and H. Holmes, *Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev, 2006. **3**: p. CD003940.
147. Pfizer. *DIFLUCAN U.S. Physician Prescribing Information 2014*; Available from: <http://www.pfizer.com/products/product-detail/diflucan>.
148. Emslie, G.J., et al., *Fluoxetine Versus Placebo in Preventing Relapse of Major Depression in Children and Adolescents*. Am J Psychiatry, 2008.
149. Birmaher, B., et al., *Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2003. **42**(4): p. 415-23.
150. Hetrick, S., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD004851.
151. Jick, H., J.A. Kaye, and S.S. Jick, *Antidepressants and the risk of suicidal behaviors*. Jama, 2004. **292**(3): p. 338-43.
152. Millet, B., et al., *Obsessive-compulsive disorder: evaluation of clinical and biological circadian parameters during fluoxetine treatment*. Psychopharmacology (Berl), 1999. **146**(3): p. 268-74.
153. Monteleone, P., et al., *Plasma melatonin and cortisol circadian patterns in patients with obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine treatment*. Psychoneuroendocrinology, 1995. **20**(7): p. 763-70.
154. Roth, D., et al., *Depressing research*. Lancet, 2004. **363**(9426): p. 2087.
155. Whittington, C.J., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data*. Lancet, 2004. **363**(9418): p. 1341-5.
156. Caraceni, A., et al., *Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group*. J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2909-17.
157. Butkovic, D., S. Toljan, and B. Mihovilovic-Novak, *Experience with gabapentin for neuropathic pain in adolescents: report of five cases*. Paediatr Anaesth, 2006. **16**(3): p. 325-9.

158. Pfizer. *NEURONTIN U.S. Physician Prescribing Information*. 2014; Available from: <http://www.pfizer.com/products/product-detail/neurontin>.
159. van den Beuken-van Everdingen, M.H., et al., *Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review*. Pain Pract, 2016.
160. Siemens, W., et al., *Drug treatments for pruritus in adult palliative care*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(50): p. 863-70.
161. [www.palliatedrugs.com](http://www.palliatedrugs.com). 2016.
162. Edwards, L., et al., *Gabapentin Use in the Neonatal Intensive Care Unit*. J Pediatr, 2016. **169**: p. 310-2.
163. Hauer, J.M. and J.C. Solodiuk, *Gabapentin for management of recurrent pain in 22 nonverbal children with severe neurological impairment: a retrospective analysis*. J Palliat Med, 2015. **18**(5): p. 453-6.
164. Hauer, J.M., B.S. Wical, and L. Charnas, *Gabapentin successfully manages chronic unexplained irritability in children with severe neurologic impairment*. Pediatrics, 2007. **119**(2): p. e519-22.
165. Allegaert, K. and G. Naulaers, *Gabapentin as part of multimodal analgesia in a newborn with epidermolysis bullosa*. Paediatr Anaesth, 2010. **20**(10): p. 972-3.
166. Behm, M.O. and G.L. Kearns, *Treatment of pain with gabapentin in a neonate*. Pediatrics, 2001. **108**(2): p. 482-4.
167. Hauer, J. and D. Mackey, *Treatment with gabapentin associated with resolution of apnea in two infants with neurologic impairment*. J Palliat Med, 2013. **16**(4): p. 455-8.
168. Back, I.N., et al., *A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrolate in the treatment of death rattle*. Palliat Med, 2001. **15**(4): p. 329-36.
169. Bennett, M., et al., *Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care*. Palliat Med, 2002. **16**(5): p. 369-74.
170. Dumortier, G., et al., *[Prescription of psychotropic drugs in paediatrics: approved indications and therapeutic perspectives]*. Encephale, 2005. **31**(4 Pt 1): p. 477-89.
171. Breitbart, W., et al., *A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients*. Am J Psychiatry, 1996. **153**(2): p. 231-7.
172. Breitbart, W. and D. Strout, *Delirium in the terminally ill*. Clin Geriatr Med, 2000. **16**(2): p. 357-72.
173. Negro, S., et al., *Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care*. Support Care Cancer, 2002. **10**(1): p. 65-70.
174. Saito, T. and S. Shinno, *[How we have treated and cared patients with Duchenne muscular dystrophy and severe congestive heart failure]*. No To Hattatsu, 2005. **37**(4): p. 281-6.
175. Murray-Brown, F. and S. Dorman, *Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(11): p. CD006271.
176. Masman, A.D., et al., *Medication use during end-of-life care in a palliative care centre*. Int J Clin Pharm, 2015. **37**(5): p. 767-75.
177. Goncalves, F., A. Almeida, and S. Pereira, *A Protocol for the Control of Agitation in Palliative Care*. Am J Hosp Palliat Care, 2015.
178. Bell, R.F., et al., *Controlled clinical trials in cancer pain. How controlled should they be? A qualitative systematic review*. Br J Cancer, 2006.
179. Quigley, C. and P. Wiffen, *A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain*. J Pain Symptom Manage, 2003. **25**(2): p. 169-78.
180. Bosilkovska, M., et al., *Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications*. Drugs, 2012. **72**(12): p. 1645-69.

181. Busse, J., L. Phillips, and W. Schechter, *Long-Term Intravenous Ketamine for Analgesia in a Child with Severe Chronic Intestinal Graft versus Host Disease*. Case Rep Anesthesiol, 2015. **2015**: p. 834168.
182. Wang, L., et al., *Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Can J Anaesth, 2016. **63**(3): p. 311-25.
183. Tytgat, G.N., *Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain*. Drugs, 2007. **67**(9): p. 1343-57.
184. Herxheimer, A. and A.C. de Groot, *Some effects of injected hyoscine butylbromide: a versatile class experiment in human pharmacology*. Br J Clin Pharmacol, 1977. **4**(3): p. 337-42.
185. Herxheimer, A. and J.J. Misiewicz, *Oral hyoscine butylbromide for irritable bowel syndrome?* Br Med J, 1979. **1**(6165): p. 752.
186. NICE, *Care of dying adults in the last days of life*. 2015.
187. Titchen, T., N. Cranswick, and S. Beggs, *Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital*. Br J Clin Pharmacol, 2005. **59**(6): p. 718-23.
188. NICE Clinical Guideline. *Feverish illness in children*. CG160. . 2013; May [Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG160>].
189. NICE, *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*. 2015.
190. Chlud, K. and H. Wagener, *Percutaneous nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy with particular reference to pharmacokinetic factors*. EULAR Bulletin, 1987(2): p. 40-43.
191. Castro-Rodriguez, J.A., J.R. G, and E.R.-M. C, *Principal findings of systematic reviews of acute asthma treatment in childhood*. J Asthma, 2015. **52**(10): p. 1038-45.
192. Anderson, B.J. and G.M. Palmer, *Recent developments in the pharmacological management of pain in children*. Curr Opin Anaesthesiol, 2006. **19**(3): p. 285-92.
193. Anghelescu, D.L. and L.L. Oakes, *Ketamine use for reduction of opioid tolerance in a 5-year-old girl with end-stage abdominal neuroblastoma*. J Pain Symptom Manage, 2005. **30**(1): p. 1-3.
194. Campbell-Fleming, J.M. and A. Williams, *The use of ketamine as adjuvant therapy to control severe pain*. Clin J Oncol Nurs, 2008. **12**(1): p. 102-7.
195. Legge, J., N. Ball, and D.P. Elliott, *The potential role of ketamine in hospice analgesia: a literature review*. Consult Pharm, 2006. **21**(1): p. 51-7.
196. Tsui, B.C., et al., *Intravenous ketamine infusion as an adjuvant to morphine in a 2-year-old with severe cancer pain from metastatic neuroblastoma*. J Pediatr Hematol Oncol, 2004. **26**(10): p. 678-80.
197. Fitzgibbon, E.J., et al., *Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine*. J Pain Symptom Manage, 2002. **23**(2): p. 165-70.
198. Benitez-Rosario, M.A., et al., *A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio*. J Pain Symptom Manage, 2011. **41**(6): p. 1098-105.
199. Bell, R.F., C. Eccleston, and E.A. Kalso, *Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **11**: p. CD003351.
200. Taylor, M., et al., *Ketamine PCA for treatment of end-of-life neuropathic pain in pediatrics*. Am J Hosp Palliat Care, 2015. **32**(8): p. 841-8.
201. Bredlau, A.L., et al., *Oral ketamine for children with chronic pain: a pilot phase 1 study*. J Pediatr, 2013. **163**(1): p. 194-200 e1.
202. Downing, J., et al., *Pediatric pain management in palliative care*. Pain Manag, 2015. **5**(1): p. 23-35.

203. Graudins, A., et al., *The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) trial: a randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries*. *Ann Emerg Med*, 2015. **65**(3): p. 248-254 e1.
204. Roelofse, J.A., *The evolution of ketamine applications in children*. *Paediatr Anaesth*, 2010. **20**(3): p. 240-5.
205. Niesters, M., C. Martini, and A. Dahan, *Ketamine for chronic pain: risks and benefits*. *Br J Clin Pharmacol*, 2014. **77**(2): p. 357-67.
206. Morgan, C.J., H.V. Curran, and D. Independent Scientific Committee on, *Ketamine use: a review*. *Addiction*, 2012. **107**(1): p. 27-38.
207. Morgan, C.J., L. Muetzelfeldt, and H.V. Curran, *Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study*. *Addiction*, 2010. **105**(1): p. 121-33.
208. Mitchell, A.C., *Generalized hyperalgesia and allodynia following abrupt cessation of subcutaneous ketamine infusion*. *Palliat Med*, 1999. **13**(5): p. 427-8.
209. Aldrink, J.H., et al., *Safety of ketorolac in surgical neonates and infants 0 to 3 months old*. *J Pediatr Surg*, 2011. **46**(6): p. 1081-5.
210. Cohen, M.N., et al., *Pharmacokinetics of single-dose intravenous ketorolac in infants aged 2-11 months*. *Anesth Analg*, 2011. **112**(3): p. 655-60.
211. Zuppa, A.F., et al., *Population pharmacokinetics of ketorolac in neonates and young infants*. *Am J Ther*, 2009. **16**(2): p. 143-6.
212. Hong, J.Y., et al., *Fentanyl sparing effects of combined ketorolac and acetaminophen for outpatient inguinal hernia repair in children*. *J Urol*, 2010. **183**(4): p. 1551-5.
213. Jo, Y.Y., et al., *Ketorolac or fentanyl continuous infusion for post-operative analgesia in children undergoing ureteroneocystostomy*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011. **55**(1): p. 54-9.
214. Keidan, I., et al., *Intraoperative ketorolac is an effective substitute for fentanyl in children undergoing outpatient adenotonsillectomy*. *Paediatr Anaesth*, 2004. **14**(4): p. 318-23.
215. Moreno, M., F.J. Castejon, and M.A. Palacio, *Patient-controlled analgesia with ketorolac in pediatric surgery*. *J Physiol Biochem*, 2000. **56**(3): p. 209-16.
216. Shende, D. and K. Das, *Comparative effects of intravenous ketorolac and pethidine on perioperative analgesia and postoperative nausea and vomiting (PONV) for paediatric strabismus surgery*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999. **43**(3): p. 265-9.
217. Chiaretti, A., et al., *[Analgesic efficacy of ketorolac and fentanyl in pediatric intensive care]*. *Pediatr Med Chir*, 1997. **19**(6): p. 419-24.
218. Forrest, J.B., E.L. Heitlinger, and S. Revell, *Ketorolac for postoperative pain management in children*. *Drug Saf*, 1997. **16**(5): p. 309-29.
219. Gillis, J.C. and R.N. Brogden, *Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management*. *Drugs*, 1997. **53**(1): p. 139-88.
220. Urganci, N., B. Akyildiz, and T.B. Polat, *A comparative study: the efficacy of liquid paraffin and lactulose in management of chronic functional constipation*. *Pediatr Int*, 2005. **47**(1): p. 15-9.
221. Candy, D.C., D. Edwards, and M. Geraint, *Treatment of faecal impaction with polyethylene glycol plus electrolytes (PGE + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006. **43**(1): p. 65-70.
222. Lee-Robichaud, H., et al., *Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(7): p. CD007570.
223. Chen, S.L., et al., *Efficacy and complications of polyethylene glycols for treatment of constipation in children: a meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2014. **93**(16): p. e65.

224. Orenstein, S.R., et al., *Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease*. J Pediatr, 2009. **154**(4): p. 514-520 e4.
225. Khoshoo, V. and P. Dhume, *Clinical response to 2 dosing regimens of lansoprazole in infants with gastroesophageal reflux*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008. **46**(3): p. 352-4.
226. Gremse, D., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lansoprazole in children with gastroesophageal reflux disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002. **35 Suppl 4**: p. S319-26.
227. Tolia, V., et al., *Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002. **35 Suppl 4**: p. S308-18.
228. Tolia, V., et al., *Safety of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002. **35 Suppl 4**: p. S300-7.
229. Tolia, V. and Y. Vandenplas, *Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children*. Aliment Pharmacol Ther, 2009. **29**(3): p. 258-72.
230. Heyman, M.B., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lansoprazole in children 13 to 24 months old with gastroesophageal reflux disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007. **44**(1): p. 35-40.
231. Tran, A., et al., *Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of oral lansoprazole in children*. Clin Pharmacol Ther, 2002. **71**(5): p. 359-67.
232. Gunasekaran, T., et al., *Lansoprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease: pharmacokinetics, pharmacodynamics, symptom relief efficacy, and tolerability*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002. **35 Suppl 4**: p. S327-35.
233. Zhang, W., et al., *Age-dependent pharmacokinetics of lansoprazole in neonates and infants*. Paediatr Drugs, 2008. **10**(4): p. 265-74.
234. Springer, M., et al., *Safety and pharmacodynamics of lansoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease aged <1 year*. Paediatr Drugs, 2008. **10**(4): p. 255-63.
235. Franco, M.T., et al., *Lansoprazole in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in childhood*. Dig Liver Dis, 2000. **32**(8): p. 660-6.
236. Faure, C., et al., *Lansoprazole in children: pharmacokinetics and efficacy in reflux oesophagitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2001. **15**(9): p. 1397-402.
237. Litalien, C., Y. Theoret, and C. Faure, *Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children*. Clin Pharmacokinet, 2005. **44**(5): p. 441-66.
238. Remi, C., et al., *Continuous subcutaneous use of levetiracetam: a retrospective review of tolerability and clinical effects*. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2014. **28**(4): p. 371-7.
239. Skinner, J. and A. Skinner, *Levomepromazine for nausea and vomiting in advanced cancer*. Hosp Med, 1999. **60**(8): p. 568-70.
240. O'Neill, J. and A. Fountain, *Levomepromazine (methotrimeprazine) and the last 48 hours*. Hosp Med, 1999. **60**(8): p. 564-7.
241. Hohl, C.M., et al., *Methotrimeprazine for the management of end-of-life symptoms in infants and children*. J Palliat Care, 2013. **29**(3): p. 178-85.
242. Hans, G., et al., *Management of neuropathic pain after surgical and non-surgical trauma with lidocaine 5% patches: study of 40 consecutive cases*. Curr Med Res Opin, 2009. **25**(11): p. 2737-43.
243. Garnock-Jones, K.P. and G.M. Keating, *Lidocaine 5% medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia*. Drugs, 2009. **69**(15): p. 2149-65.
244. *Lidocaine plasters for postherpetic neuralgia?* Drug Ther Bull, 2008. **46**(2): p. 14-6.
245. Binder, A., et al., *Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial*. Clin Drug Investig, 2009. **29**(6): p. 393-408.

246. Hans, G., et al., *Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study*. *Curr Med Res Opin*, 2009. **25**(5): p. 1295-305.
247. Nalamachu, S., et al., *Influence of anatomic location of lidocaine patch 5% on effectiveness and tolerability for postherpetic neuralgia*. *Patient Prefer Adherence*, 2013. **7**: p. 551-7.
248. Karan, S., *Lomotil in diarrhoeal illnesses*. *Arch Dis Child*, 1979. **54**(12): p. 984.
249. Bala, K., S.S. Khandpur, and V.V. Gujral, *Evaluation of efficacy and safety of lomotil in acute diarrhoeas in children*. *Indian Pediatr*, 1979. **16**(10): p. 903-7.
250. Waterston, A.J., *Lomotil in diarrhoeal illnesses*. *Arch Dis Child*, 1980. **55**(7): p. 577-8.
251. Li, S.T., D.C. Grossman, and P. Cummings, *Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis*. *PLoS Med*, 2007. **4**(3): p. e98.
252. Kaplan, M.A., et al., *A multicenter randomized controlled trial of a liquid loperamide product versus placebo in the treatment of acute diarrhea in children*. *Clin Pediatr (Phila)*, 1999. **38**(10): p. 579-91.
253. Omar, M.I. and C.E. Alexander, *Drug treatment for faecal incontinence in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **6**: p. CD002116.
254. Burtles, R. and B. Astley, *Lorazepam in children. A double-blind trial comparing lorazepam, diazepam, trimeprazine and placebo*. *Br J Anaesth*, 1983. **55**(4): p. 275-9.
255. Hanson, S. and N. Bansal, *The clinical effectiveness of Movicol in children with severe constipation: an outcome audit*. *Paediatr Nurs*, 2006. **18**(2): p. 24-8.
256. NICE. *Constipation in Children and Young People*. 2010 May 2010]; CG99 [Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG99>].
257. Braam, W., et al., *Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: a randomized placebo-controlled study*. *J Intellect Disabil Res*, 2008. **52**(Pt 3): p. 256-64.
258. Andersen, I.M., et al., *Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders*. *J Child Neurol*, 2008. **23**(5): p. 482-5.
259. Guerrero, J.M., et al., *Impairment of the melatonin rhythm in children with Sanfilippo syndrome*. *J Pineal Res*, 2006. **40**(2): p. 192-3.
260. Gupta, R. and J. Hutchins, *Melatonin: a panacea for desperate parents? (Hype or truth)*. *Arch Dis Child*, 2005. **90**(9): p. 986-7.
261. Ivanenko, A., et al., *Melatonin in children and adolescents with insomnia: a retrospective study*. *Clin Pediatr (Phila)*, 2003. **42**(1): p. 51-8.
262. Mariotti, P., et al., *Sleep disorders in Sanfilippo syndrome: a polygraphic study*. *Clin Electroencephalogr*, 2003. **34**(1): p. 18-22.
263. Masters, K.J., *Melatonin for sleep problems*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996. **35**(6): p. 704.
264. Owens, J.A., C.L. Rosen, and J.A. Mindell, *Medication use in the treatment of pediatric insomnia: results of a survey of community-based pediatricians*. *Pediatrics*, 2003. **111**(5 Pt 1): p. e628-35.
265. Paavonen, E.J., et al., *Effectiveness of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with Asperger disorder*. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2003. **13**(1): p. 83-95.
266. Smits, M.G., et al., *Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial*. *J Child Neurol*, 2001. **16**(2): p. 86-92.
267. Smits, M.G., et al., *Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003. **42**(11): p. 1286-93.
268. van der Heijden, K.B., et al., *Prediction of melatonin efficacy by pretreatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic sleep onset insomnia*. *J Sleep Res*, 2005. **14**(2): p. 187-94.



269. Van der Heijden, K.B., et al., *Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007. **46**(2): p. 233-41.
270. Wasdell, M.B., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities*. J Pineal Res, 2008. **44**(1): p. 57-64.
271. Zhdanova, I.V., *Melatonin as a hypnotic: pro*. Sleep Med Rev, 2005. **9**(1): p. 51-65.
272. Zucconi, M. and O. Bruni, *Sleep disorders in children with neurologic diseases*. Semin Pediatr Neurol, 2001. **8**(4): p. 258-75.
273. Gringras, P., et al., *Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial*. BMJ, 2012. **345**: p. e6664.
274. Ferracioli-Oda, E., A. Qawasmi, and M.H. Bloch, *Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e63773.
275. Dickman A and Schneider J, *The Syringe Driver. Continuous Infusions in Palliative Care*. 3rd ed. 2011: Oxford University Press.
276. Benitez-Rosario, M.A., et al., *Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors*. J Pain Symptom Manage, 2009. **37**(6): p. 1061-8.
277. Bruera, E., et al., *Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(1): p. 185-92.
278. Berens, R.J., et al., *A prospective evaluation of opioid weaning in opioid-dependent pediatric critical care patients*. Anesth Analg, 2006. **102**(4): p. 1045-50.
279. Colvin, L., K. Forbes, and M. Fallon, *Difficult pain*. Bmj, 2006. **332**(7549): p. 1081-3.
280. Dale, O., P. Sheffels, and E.D. Kharasch, *Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects*. Br J Clin Pharmacol, 2004. **58**(2): p. 156-62.
281. Davies, D., D. DeVlaming, and C. Haines, *Methadone analgesia for children with advanced cancer*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **51**(3): p. 393-7.
282. Ripamonti, C. and M. Bianchi, *The use of methadone for cancer pain*. Hematol Oncol Clin North Am, 2002. **16**(3): p. 543-55.
283. Weschules, D.J. and K.T. Bain, *A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain*. Pain Med, 2008. **9**(5): p. 595-612.
284. Weschules, D.J., et al., *Methadone and the hospice patient: prescribing trends in the home-care setting*. Pain Med, 2003. **4**(3): p. 269-76.
285. Heppe, D.B., M.C. Haigney, and M.J. Krantz, *The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study*. J Palliat Med. **13**(6): p. 638-9.
286. Mercadante, S., P. Ferrera, and E. Arcuri, *The use of fentanyl buccal tablets as breakthrough medication in patients receiving chronic methadone therapy: an open label preliminary study*. Support Care Cancer.
287. Mercadante, S., et al., *Changes of QTc interval after opioid switching to oral methadone*. Support Care Cancer, 2013. **21**(12): p. 3421-4.
288. Rodrigues A et al, *Methylalntrexone for Opioid-Induced Constipation in Pediatric Oncology Patients*. Pediatr Blood Cancer. Pediatr Blood Cancer, 2013. **Jun1**(4).
289. Laubisch, J.E. and J.N. Baker, *Methylalntrexone use in a seventeen-month-old female with progressive cancer and rectal prolapse*. J Palliat Med, 2013. **16**(11): p. 1486-8.
290. Garten, L. and C. Buhner, *Reversal of morphine-induced urinary retention after methylalntrexone*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012. **97**(2): p. F151-3.
291. Garten, L., P. Degenhardt, and C. Buhner, *Resolution of opioid-induced postoperative ileus in a newborn infant after methylalntrexone*. J Pediatr Surg, 2011. **46**(3): p. e13-5.
292. Kissling, K.T., L.R. Mohassel, and J. Heintz, *Methylalntrexone for opioid-induced constipation in a pediatric oncology patient*. J Pain Symptom Manage, 2012. **44**(1): p. e1-3.

293. Lee, J.M. and J. Mooney, *Methylalntrexone in treatment of opioid-induced constipation in a pediatric patient*. Clin J Pain, 2012. **28**(4): p. 338-41.
294. Madanagopalan, N., *Metoclopramide in hiccup*. Curr Med Res Opin, 1975. **3**(6): p. 371-4.
295. Alhashimi, D., H. Alhashimi, and Z. Fedorowicz, *Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2006. **3**: p. CD005506.
296. Craig, W.R., et al., *Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years*. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004. **2004**(3.).
297. Yis, U., et al., *Metoclopramide induced dystonia in children: two case reports*. Eur J Emerg Med, 2005. **12**(3): p. 117-9.
298. EMA, *European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide*. 2013.
299. Trindade, L.C., et al., *Evaluation of topical metronidazole in the healing wounds process: an experimental study*. Rev Col Bras Cir, 2010. **37**(5): p. 358-63.
300. Castro, V.d., *Odor management in fungating wounds with metronidazole: a systematic review*. JHPN, 2015. **17**(1): p. 73-79.
301. Collins, C.D., S. Cookinham, and J. Smith, *Management of oropharyngeal candidiasis with localized oral miconazole therapy: efficacy, safety, and patient acceptability*. Patient Prefer Adherence, 2011. **5**: p. 369-74.
302. De Pauw, A. and T. De Backer, *Miconazole buccal gel and risk for systemic bleeding: how certain topical formula can interfere with anticoagulants*. Acta Clin Belg, 2015. **70**(2): p. 121-3.
303. Mpimbaza, A., et al., *Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial*. Pediatrics, 2008. **121**(1): p. e58-64.
304. Scott, R.C., F.M. Besag, and B.G. Neville, *Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial*. Lancet, 1999. **353**(9153): p. 623-6.
305. Castro Conde, J.R., et al., *Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital*. Neurology, 2005. **64**(5): p. 876-9.
306. Harte, G.J., et al., *Haemodynamic responses and population pharmacokinetics of midazolam following administration to ventilated, preterm neonates*. J Paediatr Child Health, 1997. **33**(4): p. 335-8.
307. Lee, T.C., et al., *Population pharmacokinetic modeling in very premature infants receiving midazolam during mechanical ventilation: midazolam neonatal pharmacokinetics*. Anesthesiology, 1999. **90**(2): p. 451-7.
308. Hu, K.C., et al., *Continuous midazolam infusion in the treatment of uncontrollable neonatal seizures*. Acta Paediatr Taiwan, 2003. **44**(5): p. 279-81.
309. Burger, B. *Paradoxical Reactions from Benzodiazepines – A Review of the Literature*. Society for Pediatric Sedation, 2014. **3**.
310. Berde, C.B. and N.F. Sethna, *Drug therapy - Analgesics for the treatment of pain in children*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(14): p. 1094-1103.
311. Boyle, E.M., et al., *Assessment of persistent pain or distress and adequacy of analgesia in preterm ventilated infants*. Pain, 2006. **124**(1-2): p. 87-91.
312. Cohen, S.P. and T.C. Dawson, *Nebulized morphine as a treatment for dyspnea in a child with cystic fibrosis*. Pediatrics, 2002. **110**(3): p. e38.
313. Dougherty, M. and M.R. DeBaun, *Rapid increase of morphine and benzodiazepine usage in the last three days of life in children with cancer is related to neuropathic pain*. J Pediatr, 2003. **142**(4): p. 373-6.

314. Flogegard, H. and G. Ljungman, *Characteristics and adequacy of intravenous morphine infusions in children in a paediatric oncology setting*. Med Pediatr Oncol, 2003. **40**(4): p. 233-8.
315. Hain, R.D., et al., *Strong opioids in pediatric palliative medicine*. Paediatr Drugs, 2005. **7**(1): p. 1-9.
316. Hall, R.W., et al., *Morphine, Hypotension, and Adverse Outcomes Among Preterm Neonates: Who's to Blame? Secondary Results From the NEOPAIN Trial*. Pediatrics, 2005. **115**(5): p. 1351-1359.
317. Lundeberg, S., et al., *Perception of pain following rectal administration of morphine in children: a comparison of a gel and a solution*. Paediatr Anaesth, 2006. **16**(2): p. 164-9.
318. Miser, A.W., et al., *Continuous subcutaneous infusion of morphine in children with cancer*. Am J Dis Child, 1983. **137**(4): p. 383-5.
319. Nahata, M.C., et al., *Analgesic plasma concentrations of morphine in children with terminal malignancy receiving a continuous subcutaneous infusion of morphine sulfate to control severe pain*. Pain, 1984. **18**(2): p. 109-14.
320. Sittl, R. and R. Richter, *[Cancer pain therapy in children and adolescents using morphine]*. Anaesthesist, 1991. **40**(2): p. 96-9.
321. Van Hulle Vincent, C. and M.J. Denyes, *Relieving children's pain: nurses' abilities and analgesic administration practices*. J Pediatr Nurs, 2004. **19**(1): p. 40-50.
322. Viola, R., et al., *The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review*. Support Care Cancer, 2008.
323. Wiffen, P.J. and H.J. McQuay, *Oral morphine for cancer pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD003868.
324. Zeppetella, G., J. Paul, and M.D. Ribeiro, *Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers*. J Pain Symptom Manage, 2003. **25**(6): p. 555-8.
325. Zernikow, B. and G. Lindena, *Long-acting morphine for pain control in paediatric oncology*. Medical & Pediatric Oncology, 2001. **36**(4): p. 451-458.
326. Zernikow, B., et al., *Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder--results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study*. Eur J Pain, 2006. **10**(7): p. 587-95.
327. Kaiko, R.F., et al., *The bioavailability of morphine in controlled-release 30-mg tablets per rectum compared with immediate-release 30-mg rectal suppositories and controlled-release 30-mg oral tablets*. Pharmacotherapy, 1992. **12**(2): p. 107-13.
328. Wilkinson, T.J., et al., *Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients*. Cancer Chemother Pharmacol, 1992. **31**(3): p. 251-4.
329. Campbell, W.I., *Rectal controlled-release morphine: plasma levels of morphine and its metabolites following the rectal administration of MST Continus 100 mg*. J Clin Pharm Ther, 1996. **21**(2): p. 65-71.
330. Dalzell, A.M., H. Bartlett, and J.S. Lilleyman, *Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy*. Arch Dis Child, 1986. **61**(5): p. 502-5.
331. Dupuis, L.L. and P.C. Nathan, *Options for the prevention and management of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children*. Paediatr Drugs, 2003. **5**(9): p. 597-613.
332. Chan, H.S., J.A. Correia, and S.M. MacLeod, *Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial*. Pediatrics, 1987. **79**(6): p. 946-52.
333. Tofil, N.M., et al., *The use of enteral naloxone to treat opioid-induced constipation in a pediatric intensive care unit*. Pediatr Crit Care Med, 2006. **7**(3): p. 252-4.
334. Liu, M. and E. Wittbrodt, *Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia*. J Pain Symptom Manage, 2002. **23**(1): p. 48-53.

335. Glenny, A.M., et al., *A survey of current practice with regard to oral care for children being treated for cancer*. Eur J Cancer, 2004. **40**(8): p. 1217-24.
336. Sassano-Higgins S et al, *Olanzapine reduces delirium symptoms in the critically ill pediatric patient*. J Pediatr Intensive Care, 2013. **2**(2): p. 49-54.
337. Beckwitt-Turkel S et al, *The diagnosis and management of delirium in infancy*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2013. **23**(5): p. 352-56.
338. Turkel SB et al, *Atypical antipsychotic medications to control symptoms of delirium in children and adolescents*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2012. **22**(2): p. 126-130.
339. Kaneishi, K., M. Kawabata, and T. Morita, *Olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and incomplete bowel obstruction*. J Pain Symptom Manage, 2012. **44**(4): p. 604-7.
340. Kitada T et al, *Olanzapine as an antiemetic in intractable nausea and anorexia in patients with advanced hepatocellular carcinoma: 3 case series*. Acta Hepatologica Japonica, 2009. **50**(3): p. 153-158.
341. Srivastava, M., et al., *Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer*. J Pain Symptom Manage, 2003. **25**(6): p. 578-82.
342. Jackson, W.C. and L. Tavernier, *Olanzapine for intractable nausea in palliative care patients*. J Palliat Med, 2003. **6**(2): p. 251-5.
343. Passik, S.D., et al., *A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain*. J Pain Symptom Manage, 2002. **23**(6): p. 526-32.
344. Licup, N., *Olanzapine for nausea and vomiting*. Am J Hosp Palliat Care, 2010. **27**(6): p. 432-4.
345. Elsayem, A., et al., *Subcutaneous olanzapine for hyperactive or mixed delirium in patients with advanced cancer: a preliminary study*. J Pain Symptom Manage, 2010. **40**(5): p. 774-82.
346. Jackson KC et al, *Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009.
347. Breitbart, W., A. Tremblay, and C. Gibson, *An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients*. Psychosomatics, 2002. **43**(3): p. 175-82.
348. Khojainova, N., et al., *Olanzapine in the management of cancer pain*. J Pain Symptom Manage, 2002. **23**(4): p. 346-50.
349. Navari, R.M. and M.C. Brenner, *Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial*. Support Care Cancer, 2010. **18**(8): p. 951-6.
350. Gold, B.D., *Review article: epidemiology and management of gastro-oesophageal reflux in children*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **19 Suppl 1**: p. 22-7.
351. Chang, A.B., et al., *Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. CD004823.
352. Simpson, T. and J. Ivey, *Pediatric management problems. GERD*. Pediatr Nurs, 2005. **31**(3): p. 214-5.
353. *5HT<sub>3</sub>-receptor antagonists as antiemetics in cancer*. Drug Ther Bull, 2005. **43**(8): p. 57-62.
354. Kyriakides, K., S.K. Hussain, and G.J. Hobbs, *Management of opioid-induced pruritus: a role for 5-HT<sub>3</sub> antagonists?* Br J Anaesth, 1999. **82**(3): p. 439-41.
355. MHRA Drug Safety Update. *Ondansetron for intravenous use: dose-dependent QT interval prolongation – new posology*. 2013; July ; 6(12): :[Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON296402>.
356. Kokki, H., et al., *Comparison of oxycodone pharmacokinetics after buccal and sublingual administration in children*. Clin Pharmacokinet, 2006. **45**(7): p. 745-54.
357. Kokki, H., et al., *Pharmacokinetics of oxycodone after intravenous, buccal, intramuscular and gastric administration in children*. Clin Pharmacokinet, 2004. **43**(9): p. 613-22.

358. Zin, C.S., et al., *A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin*. J Pain. **11**(5): p. 462-71.
359. Zin, C.S., et al., *An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy*. CNS Drugs, 2008. **22**(5): p. 417-42.
360. Czarnecki, M.L., et al., *Controlled-release oxycodone for the management of pediatric postoperative pain*. J Pain Symptom Manage, 2004. **27**(4): p. 379-86.
361. Villa, M.P., et al., *Nocturnal oximetry in infants with cystic fibrosis*. Arch Dis Child, 2001. **84**(1): p. 50-54.
362. Balfour-Lynn, I.M., *Domiciliary oxygen for children*. Pediatr Clin North Am, 2009. **56**(1): p. 275-96, xiii.
363. Cachia, E. and S.H. Ahmedzai, *Breathlessness in cancer patients*. Eur J Cancer, 2008. **44**(8): p. 1116-23.
364. Currow, D.C., et al., *Does palliative home oxygen improve dyspnoea? A consecutive cohort study*. Palliat Med, 2009. **23**(4): p. 309-16.
365. Saugstad, O.D., *Chronic lung disease: oxygen dogma revisited*. Acta Paediatr, 2001. **90**(2): p. 113-5.
366. Ross, J.R., et al., *A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease*. Health Technol Assess, 2004. **8**(4): p. 1-176.
367. Howe, W., E. Davis, and J. Valentine, *Pamidronate improves pain, wellbeing, fracture rate and bone density in 14 children and adolescents with chronic neurological conditions*. Dev Neurorehabil, 2010. **13**(1): p. 31-6.
368. Wagner, S., et al., *Tolerance and effectiveness on pain control of Pamidronate(R) intravenous infusions in children with neuromuscular disorders*. Ann Phys Rehabil Med, 2011. **54**(6): p. 348-58.
369. Ringe, J.D. and J.J. Body, *A review of bone pain relief with ibandronate and other bisphosphonates in disorders of increased bone turnover*. Clin Exp Rheumatol, 2007. **25**(5): p. 766-74.
370. Duncan, A.R., *The use of subcutaneous pamidronate*. J Pain Symptom Manage, 2003. **26**(1): p. 592-3.
371. Hain R and Jassal S, *Oxford handbook of paediatric palliative medicine*. 2010: Oxford University Press
372. Ward, L., et al., *Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD005324.
373. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. *Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates: Dental Clinical Guidance*. 2011; April [Available from: [www.sdcep.org.uk](http://www.sdcep.org.uk)].
374. Pillai Riddell, R.R., et al., *Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(10): p. CD006275.
375. Uman, L.S., et al., *Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD005179.
376. Wong, I., C. St John-Green, and S.M. Walker, *Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children*. Paediatr Anaesth, 2013. **23**(6): p. 475-95.
377. Wong, T., et al., *Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **10**: p. CD009572.
378. Rowland, A.G., et al., *Review of the efficacy of rectal paraldehyde in the management of acute and prolonged tonic-clonic convulsions*. Arch Dis Child, 2009. **94**(9): p. 720-3.

379. Ahmad, S., et al., *Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: an open randomised trial*. Lancet, 2006. **367**(9522): p. 1591-7.
380. Armstrong, D.L. and M.R. Battin, *Pervasive seizures caused by hypoxic-ischemic encephalopathy: treatment with intravenous paraldehyde*. J Child Neurol, 2001. **16**(12): p. 915-7.
381. Giacoia, G.P., et al., *Pharmacokinetics of paraldehyde disposition in the neonate*. J Pediatr, 1984. **104**(2): p. 291-6.
382. Koren, G., et al., *Intravenous paraldehyde for seizure control in newborn infants*. Neurology, 1986. **36**(1): p. 108-11.
383. Appleton, R., S. Macleod, and T. Martland, *Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(3): p. CD001905.
384. Yoong, M., R.F. Chin, and R.C. Scott, *Management of convulsive status epilepticus in children*. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2009. **94**(1): p. 1-9.
385. Holmes, G.L. and J.J. Riviello, Jr., *Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus*. Pediatr Neurol, 1999. **20**(4): p. 259-64.
386. Osorio, I., R.C. Reed, and J.N. Peltzer, *Refractory idiopathic absence status epilepticus: A probable paradoxical effect of phenytoin and carbamazepine*. Epilepsia, 2000. **41**(7): p. 887-94.
387. Bourgeois, B.F. and W.E. Dodson, *Phenytoin elimination in newborns*. Neurology, 1983. **33**(2): p. 173-8.
388. Tudur Smith, C., A.G. Marson, and P.R. Williamson, *Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures*. Cochrane Database Syst Rev, 2001(4): p. CD001769.
389. Tudur Smith, C., et al., *Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(2): p. CD001911.
390. McClean, G.J., *Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study*. Anesth Analg, 1999. **89**(4): p. 985-8.
391. Mendoza, J., et al., *Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26**(1): p. 9-20.
392. Miles C, F.D., Goodman ML, Wilkinson SSM. , *Laxatives for the management of constipation in palliative care patients*. The Cochrane Collaboration.; The Cochrane Library. 2009: JohnWiley&Sons, Ltd.
393. Vondracek, P., et al., *Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients*. Eur J Paediatr Neurol, 2009. **13**(4): p. 332-6.
394. Kalita, J., et al., *An open labeled randomized controlled trial of pregabalin versus amitriptyline in chronic low backache*. J Neurol Sci, 2014. **342**(1-2): p. 127-32.
395. Felicia, B., *Pregabalin: a new approach to treatment of the dysautonomic crisis*. Pediatrics, 2009. **124**(2): p. 743-746.
396. El-Tawil, S., et al., *Quinine for muscle cramps*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD005044.
397. MHRA. *Quinine: not to be used routinely for nocturnal leg cramps*. 2010; Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON085085>.
398. El-Tawil, S., et al., *Quinine for muscle cramps*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(4): p. CD005044.
399. Katzberg, H.D., *Neurogenic muscle cramps*. J Neurol, 2015. **262**(8): p. 1814-21.
400. Bell, S.G., *Gastroesophageal reflux and histamine2 antagonists*. Neonatal Netw, 2003. **22**(2): p. 53-7.

401. Tighe, M.P., et al., *Current pharmacological management of gastro-esophageal reflux in children: an evidence-based systematic review*. Paediatr Drugs, 2009. **11**(3): p. 185-202.
402. Moayyedi, P., et al., *Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD001960.
403. Wang, Y., et al., *Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD004275.
404. Grassi, E., et al., *Risperidone in idiopathic and symptomatic dystonia: preliminary experience*. Neurol Sci, 2000. **21**(2): p. 121-3.
405. Kenrick S, f.S., *Treatment guidelines for symptom crises in Juvenile Batters Disease*. 2011.
406. Okamoto, Y., et al., *A retrospective chart review of the antiemetic effectiveness of risperidone in refractory opioid-induced nausea and vomiting in advanced cancer patients*. J Pain Symptom Manage, 2007. **34**(2): p. 217-22.
407. Turkel, S.B., J.R. Jacobson, and C.J. Tavare, *The diagnosis and management of delirium in infancy*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2013. **23**(5): p. 352-6.
408. Brahmhatt, K. and E. Whitgob, *Diagnosis and Management of Delirium in Critically Ill Infants: Case Report and Review*. Pediatrics, 2016. **137**(3): p. e20151940.
409. Schievel, J.N., et al., *Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit*. Intensive Care Med, 2007. **33**(6): p. 1033-40.
410. BTS/SIGN. *British Guideline on the management of asthma. National clinical guideline*. 2014; May 2008 revised Jan 2014 [Available from: [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/141](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/141)].
411. Chavasse, R., et al., *Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(3): p. CD002873.
412. Candy, B., et al., *Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(5): p. CD003448.
413. Larkin, P.J., et al., *The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations*. Palliat Med, 2008. **22**(7): p. 796-807.
414. NICE, *Constipation in children and young people: diagnosis and management*. . 2010.
415. Sykes N, *Constipation and diarrhoea*, in *Oxford textbook of palliative medicine*, Cherny NI, Fallon MT, and et al. (Eds), Editors. 2015, Oxford University Press. p. 675-685.
416. Twycross, R., et al., *Stimulant laxatives and opioid-induced constipation*. J Pain Symptom Manage, 2012. **43**(2): p. 306-13.
417. Kochhar, R., et al., *Rectal sucralfate in radiation proctitis*. Lancet, 1988. **2**(8607): p. 400.
418. NHS Scotland, *Scottish Palliative Care Guidelines – Bleeding 2014*.
419. Regnard C and Makin W, *Management of bleeding in advanced cancer: a flow diagram*. . Palliative Medicine, 1992. **6**: p. 74-8.
420. Stockley IH, *Stockleys Drug Interactions*. 6th ed. 2002, London: Pharmaceutical Press
421. Harrison, D., et al., *Utilization of analgesics, sedatives, and pain scores in infants with a prolonged hospitalization: a prospective descriptive cohort study*. Int J Nurs Stud, 2009. **46**(5): p. 624-32.
422. Harrison, D., et al., *Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review*. Arch Dis Child, 2010. **95**(6): p. 406-13.
423. Shah, P.S., et al., *Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. CD004950.
424. Stevens, B., et al., *Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(1): p. CD001069.
425. Palazon Garcia, R., A. Benavente Valdepenas, and O. Arroyo Riano, *[Protocol for tizanidine use in infantile cerebral palsy]*. An Pediatr (Barc), 2008. **68**(5): p. 511-5.
426. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of, N., et al., *Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an*

- evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology, 2010. 74(4): p. 336-43.*
427. Henney, H.R., 3rd and M. Chez, *Pediatric safety of tizanidine: clinical adverse event database and retrospective chart assessment. Paediatr Drugs, 2009. 11(6): p. 397-406.*
428. Vasquez-Briceno, A., et al., *[The usefulness of tizanidine. A one-year follow-up of the treatment of spasticity in infantile cerebral palsy]. Rev Neurol, 2006. 43(3): p. 132-6.*
429. Dai, A.I., S.N. Aksoy, and A.T. Demiryurek, *Comparison of Efficacy and Side Effects of Oral Baclofen Versus Tizanidine Therapy with Adjuvant Botulinum Toxin Type A in Children With Cerebral Palsy and Spastic Equinus Foot Deformity. J Child Neurol, 2016. 31(2): p. 184-9.*
430. Chung, C.Y., C.L. Chen, and A.M. Wong, *Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. J Formos Med Assoc, 2011. 110(4): p. 215-22.*
431. Friedrichsdorf, S.J., et al., *Tramadol versus codeine/acetaminophen after pediatric tonsillectomy: A prospective, double-blinded, randomized controlled trial. J Opioid Manag, 2015. 11(4): p. 283-94.*
432. Chauhan, S., et al., *Tranexamic acid in paediatric cardiac surgery. Indian J Med Res, 2003. 118: p. 86-9.*
433. Frachon, X., et al., *Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005. 99(3): p. 270-5.*
434. Graff, G.R., *Treatment of recurrent severe hemoptysis in cystic fibrosis with tranexamic acid. Respiration, 2001. 68(1): p. 91-4.*
435. Mehta, R. and A.D. Shapiro, *Plasminogen deficiency. Haemophilia, 2008. 14(6): p. 1261-8.*
436. Morimoto, Y., et al., *Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with von Willebrand disease. Oral Dis, 2005. 11(4): p. 243-8.*
437. Pereira, J. and T. Phan, *Management of bleeding in patients with advanced cancer. Oncologist, 2004. 9(5): p. 561-70.*
438. Fahn, S., *High dosage anticholinergic therapy in dystonia. Neurology, 1983. 33(10): p. 1255-61.*
439. Ben-Pazi, H., *Trihexyphenidyl improves motor function in children with dystonic cerebral palsy: a retrospective analysis. J Child Neurol, 2011. 26(7): p. 810-6.*
440. Rice, J. and M.C. Waugh, *Pilot study on trihexyphenidyl in the treatment of dystonia in children with cerebral palsy. J Child Neurol, 2009. 24(2): p. 176-82.*
441. Hoon, A.H., Jr., et al., *Age-dependent effects of trihexyphenidyl in extrapyramidal cerebral palsy. Pediatr Neurol, 2001. 25(1): p. 55-8.*
442. Tsao, C.Y., *Low-dose trihexyphenidyl in the treatment of dystonia. Pediatr Neurol, 1988. 4(6): p. 381.*
443. Marsden, C.D., M.H. Marion, and N. Quinn, *The treatment of severe dystonia in children and adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984. 47(11): p. 1166-73.*
444. Sanger, T.D., et al., *Prospective open-label clinical trial of trihexyphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. J Child Neurol, 2007. 22(5): p. 530-7.*
445. Brook L, V.J., Osborne C. , *Paediatric palliative care drug boxes; facilitating safe & effective symptom management at home at end of life. Archives of Disease in Childhood, 2007. 92 (Suppl I): A58.*
446. Dickman, A., J. Schneider, and J. Varga, *The Syringe Driver. Continuous Infusions in Palliative Care. 2005: Oxford University Press.*