

Е.В. Шестак^{1, 2}, О.П. Ковтун²¹ Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Вопросы анальгезии и седации новорожденных детей при длительной искусственной вентиляции легких

Контактная информация:

Шестак Евгений Вячеславович, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорождённых Екатеринбургского клинического перинатального центра, ассистент кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 620066, Екатеринбург, ул. Коммунальная, 3, тел.: +7 (343) 374-51-27, e-mail: shestakev@yandex.ru

Статья поступила: 04.01.2023, принята к печати: 14.04.2023

Представлена актуальная информация о медикаментозных препаратах, применяемых для анальгезии и седации новорожденных детей в условиях отделения реанимации при проведении искусственной вентиляции легких. Приведен обзор исследований наиболее часто используемых седативных и анальгетических средств — опиоидов, ацетаминофена, кетамина, мидазолама, дексмететомидина, пропофола. Представлен анализ их эффективности и риска развития краткосрочных и отдаленных нежелательных эффектов, в том числе связанных с формированием нервной системы ребенка. Обсуждается применение препаратов как в монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами для анальгезии и седации.

Ключевые слова: новорожденные, боль, стресс, искусственная вентиляция легких, опиоиды, мидазолам, дексмететомидин, кетамин, пропофол

Для цитирования: Шестак Е.В., Ковтун О.П. Вопросы анальгезии и седации новорожденных детей при длительной искусственной вентиляции легких. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(2):188–194.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2536>

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что ребенок уже с 24 нед гестации может испытывать боль и дискомфорт даже в результате рутинного ухода [1, 2]. В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) пациент регулярно подвергается неизбежным и интенсивным инвазивным манипуляциям [3]. Однако незрелость центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей не отменяет их реакцию на боль, которая проявляется системными изменениями в организме с развитием неспецифических клинических симптомов — изменением частоты сердечных сокращений (бради- и тахикардии), сатурации крови, артериального давления, уровня кортизола и лактата, а также поведенческими реакциями — угнетения, но чаще ажитации [4–6]. Краткосрочную болевую реакцию у младенца

вызывают венепункция, забор крови в результате прокола пятаки, установка гастрального зонда и санация [7, 8]. Однако при продолжительной госпитализации новорожденные испытывают периодическую и длительную боль от перечисленных манипуляций, а также вследствие искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и санации трахеи в ОРИТН [9–11]. Соответственно введение наркотических анальгетиков положительно влияет на поведенческие показатели комфорта у новорожденных, находящихся на ИВЛ [5, 12]. И хотя современная неонатальная помощь предполагает использование преимущественно неинвазивных методов респираторной поддержки [13], инвазивная ИВЛ в первые дни после рождения, а также пролонгированная вентиляция в последующем проводятся у почти 60% глубоко недоношенных пациентов [14]. При этом средняя продолжитель-

Evgenii V. Shestak^{1, 2}, Olga P. Kovtun²¹ Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russian Federation² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Analgesia and Sedation in Newborns with Long-Term Mechanical Ventilation

Relevant data on drugs used for analgesia and sedation in newborns in the intensive care units during mechanical ventilation is presented. The overview of studies on the most common sedatives and analgesics (opioids, acetaminophen, ketamine, midazolam, dexmedetomidine, propofol) is provided. Analysis of their efficacy and risk of short-term and long-term adverse effects is presented, including those associated with the child's nervous system development. The use of drugs both as monotherapy and in combination with other medications for analgesia and sedation is being discussed.

Keywords: newborns, pain, stress, mechanical ventilation, opioids, midazolam, dexmedetomidine, ketamine, propofol

For citation: Shestak Evgenii V., Kovtun Olga P. Analgesia and Sedation in Newborns with Long-Term Mechanical Ventilation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(2):188–194. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2536>

ность ИВЛ у таких детей (показано на примере выживших недоношенных с весом при рождении 501–1000 г) может достигать 23 сут, а у 7% детей — ≥ 60 сут [15].

Длительная респираторная поддержка чаще всего обусловлена респираторными заболеваниями — бронхолегочной дисплазией, пневмонией, персистирующей легочной гипертензией, а также нарушениями функций ЦНС [16]. Последние протекают при отсутствии или угнетении самостоятельного дыхания ребенка, на фоне бульбарных поражений, тогда как легкие в большинстве случаев остаются интактными (во всяком случае, до присоединения инфекции и развития пневмонии или бронхоолита) [17]. Напротив, при первичном легочном повреждении сознание ребенка зачастую сохранено, а ИВЛ может характеризоваться высокими параметрами среднего давления в дыхательных путях, что при увеличении двигательной активности ребенка может приводить к вентилятор-ассоциированному повреждению легких [18]. Современные аппараты и вспомогательные режимы ИВЛ в большинстве случаев позволяют добиться синхронизации дыхания ребенка с респиратором [19], однако распространенными в ОРИТН являются эмоционально и двигателью активные пациенты, сопротивляющиеся вентиляции, что затрудняет подбор оптимальной респираторной стратегии [20]. Более того, сочетание агрессивных параметров ИВЛ и несинхронности самостоятельных вдохов ребенка и аппаратных вдохов часто приводит к повреждению легких, усугублению течения бронхолегочной дисплазии и синдрому утечки воздуха [18]. В связи с этим врач ОРИТН ежедневно вынужден выбирать между сохранением самостоятельных попыток вдоха ребенка и его анальгезией с целью синхронизации дыхания пациента с ИВЛ.

Современные клинические руководства рекомендуют принятие в медицинских организациях системы мер по оценке боли и стресса у новорожденных, включая выбор шкал для этих целей, обучение работе со шкалами медицинского персонала и родителей и на основании полученных оценок принятие решения о необходимости седации и анальгезии [20–22]. Не так однозначен выбор препарата для медикаментозной седации и анальгезии. В этой связи следует учитывать, что нелеченая боль и стресс негативно влияют на качество жизни и здоровье ребенка как в краткосрочной, так и отдаленной перспективе [23, 24]. Однако применение медикаментозной терапии сопряжено с риском серьезных нежелательных явлений. Крупных исследований безопасной продолжительности медикаментозной седации и анальгезии у новорожденных на ИВЛ ранее не проводилось. Равно как нет и единого мнения об их необходимости. Тем не менее, метаанализ результатов исследований более 2 тыс. новорожденных разных гестационных сроков на ИВЛ не обнаружил преимуществ рутинного использования опиоидов для анальгезии младенцев [25], что подтвердило результаты более раннего метаанализа [26].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СПОСОБЫ СЕДАЦИИ И АНАЛЬГЕЗИИ

Обеспечение общего комфорта пациента (обеспечение физиологического положения, уменьшение давления на ткани датчиков и повязок) снижает уровень стресса и является важным нефармакологическим мероприятием в ОРИТН в дополнение к проводимой медикаментозной анальгезии. Широкое и системное внедрение таких способов в рутинную практику интенсивных неонатальных отделений может значительно снизить потребность в применении анальгетических препаратов [27].

Эффективной мерой профилактики и снижения стресса является оптимизация окружающей среды ребенка — уменьшение акустических и световых раздражителей в палате, создание термонеutralных условий, а также рационализация и сокращение диагностических и инвазивных процедур [28, 29]. К нефармакологическим способам анальгезии, применяемым в неонатологии, можно отнести пероральное введение сладких растворов (в концентрации 12–75%), например сахарозы (24%) [30], грудного молока (также обладающего сладким вкусом) [31], пеленание ребенка и физиологическую укладку [32, 33], а также контакт «кожа-к-коже», или «метод кенгуру» [34, 35]. Необходимо отметить, что анальгетический эффект нефармакологических методов анальгезии в многочисленных исследованиях изучали в отношении влияния на непродолжительную процедурную боль, но не на боль средней и сильной интенсивности. В настоящее время неизвестна эффективность и обоснованность применения перечисленных методов при хронической боли, в том числе и при ИВЛ [36]. Более того, некоторые нефармакологические методы, например ненутритивное сосание, сложновыполнимы у новорожденных, подвергающихся механической вентиляции [37].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Нестероидные противовоспалительные препараты

Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — ибупрофена, индометацина, кеторолака — не является оптимальным способом анальгезии новорожденных, в первую очередь в связи с высоким риском побочных эффектов: кровотечения, в том числе желудочно-кишечного, нарушения агрегации тромбоцитов, снижения скорости клубочковой фильтрации, гипербилирубинемии [38, 39].

Ацетаминофен является жаропонижающим средством, а также слабым анальгетиком, использование которого возможно у новорожденных детей. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности препарата в монотерапии острой боли [40, 41], однако есть данные, что в комбинации с наркотическими анальгетиками для лечения послеоперационной боли ацетаминофен обладает опиоидсберегающим эффектом [42, 43]. Исследования эффективности ацетаминофена в лечении боли и стресса у детей на ИВЛ отсутствуют. Гепато- и нефротоксичность в результате применения ацетаминофена у новорожденных возникают редко — в отличие от перечисленных выше НПВП и применения ацетаминофена у детей более старшего возраста [39, 43, 44]. Вместе с этим важно учитывать, что пероральное введение ацетаминофена новорожденным характеризуется более медленным клиренсом — в отличие от детей старшего возраста [45, 46]. Достаточно широко в неонатальной практике используется ректальная форма препарата, что связано с необходимостью послеоперационной анальгезии и нулевым энтеральным статусом пациента, однако его эффективность и оптимальная доза остаются дискуссионными вопросами [47]. Более того, в рандомизированном исследовании было показано, что использование ректальной формы ацетаминофена может усилить реакцию на стресс у новорожденных после вакуум-экстракции или извлечения щипцами [48]. Внутривенную форму ацетаминофена с целью анальгезии у новорожденных применяют редко, в основном при невозможности использовать энтеральную форму препарата (например, в послеоперационном периоде) [49]. В исследованиях медикаментозной терапии открытого артериального протока с использованием внутривенного ацетаминофена

была отмечена более низкая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и почек в сравнении с ибупрофеном [50].

Опиоиды

Опиоиды широко используются для лечения боли у пациентов всех возрастов, хотя частота их применения в старших возрастных группах выше [51]. По данным европейского проспективного когортного исследования EUROPAIN, из более чем 2 тыс. новорожденных на ИВЛ морфин получали 43%, фентанил — 29%, мидазолам — 25% [51]. Другие наркотические опиоидные анальгетики (ремифентанил, суфентанил, альфентанил и комбинированный препарат трамадол) используются в неонатальной практике значительно реже, а данные об их эффективности немногочисленны и сомнительны [52–54]. Важной составляющей опиоидной терапии является не только ее анальгетический, но и седативный эффект [52]. Использование опиоидов может быть периодическим (болюсное введение препарата одномоментно или микроструйно в течение 30–60 мин) и пролонгированным (непрерывное микроструйное введение препарата в течение суток и более). Согласительные рекомендации Американской академии педиатрии (AAP), Канадского педиатрического общества (CSP) [21], Европейского общества детской анестезиологии (ESPA) [22] и руководства [20, 12] указывают на необходимость ограничения пролонгированного введения наркотических анальгетиков и вместе с этим обязательной оценки уровня боли и стресса у пациентов в неонатальных реанимациях.

Морфин обладает выраженными анальгетическими свойствами, но вместе с тем и наиболее сильными побочными эффектами у новорожденных. Среди краткосрочных нежелательных эффектов описаны угнетение дыхания, депрессия гемодинамики, парез кишечника и задержка мочи [24], тогда как долгосрочные эффекты (месяцы и годы) применения морфина в неонатальном периоде, в том числе и на ЦНС, остаются неясными. В крупном исследовании NEOPAIN, включившем 898 недоношенных новорожденных на ИВЛ, показано, что внутривенное введение морфина уменьшает клинические признаки боли, но при этом может вызывать тяжелые внутрижелудочковые кровотечения и ухудшать общий исход лечения [55]. Что же касается отсроченных исходов, не обнаружено каких-либо неблагоприятных последствий для интеллекта детей в возрасте 5–6 лет, получавших в неонатальном периоде анальгезию морфином на ИВЛ [56]. Пероральное введение морфина детям при спонтанном дыхании с целью процедурной анальгезии, по данным одного рандомизированного исследования, нецелесообразно, так как может вызывать стойкое апноэ с потребностью в механической вентиляции [57]. Кроме того, установлено, что длительное (медиана — 13 сут) применение перорального морфина у новорожденных детей на ИВЛ в 65% случаев приводило к синдрому отмены [58].

Фентанил, в отличие от морфина, обладает более быстрым и краткосрочным действием с минимальными неблагоприятными эффектами на гемодинамику, перистальтику кишечника, задержку мочи, меньшим седативным эффектом и менее выраженным синдромом отмены [59–61]. В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с участием новорожденных было установлено, что фентанил эффективно уменьшает поведенческие реакции младенцев на боль (по шкалам боли и седации EDIN и Hartwig), а также снижает уровень гормонов стресса (катехоламинов и кортизола) [62–64]. К побочным эффектам фентанила также относятся угнетение дыхания с увеличением продолжительности ИВЛ

и задержка пассажа кишечного содержимого, что проиллюстрировано в одном из исследований у недоношенных детей менее 32 нед гестации [20]. Однако по результатам кокрейновского обзора не обнаружено влияния инфузии морфина и фентанила у новорожденных на ИВЛ на продолжительность ИВЛ и смертность [25].

По результатам упомянутого выше систематического обзора нельзя сделать однозначных выводов о влиянии опиоидов на развитие ЦНС в возрасте 18–24 мес и на купирование боли у новорожденных, находящихся на ИВЛ. В ретроспективном исследовании 936 недоношенных показано, что дети, получавшие опиоиды и бензодиазепины, имели больше сопутствующих заболеваний (внутрижелудочковое кровоизлияние, некротизирующий энтероколит, тяжелая бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных) с более длительной госпитализацией и нарушением развития нервной системы к 2-летнему скорректированному возрасту по сравнению с детьми, получавшими только один препарат или вообще без данной терапии [65]. Кроме того, показано, что применение опиоидов в неонатальном периоде ассоциировано с уменьшением объема мозжечка, а также ухудшением когнитивных и моторных функций на первом году жизни ребенка [27].

Кетамин

В неонатологии исследования кетамина — антагониста рецепторов N-метил-D-аспартата — ограничены терапией рефрактерных судорог, процедурной анальгезией и седацией [66–68]. Препарат является единственным анальгетиком с сильным седативным эффектом, не угнетает самостоятельное дыхание пациента, не вызывает нарушения гемодинамики, увеличивает частоту сердечных сокращений, повышает артериальное давление и вместе с этим вызывает бронходилатацию [68, 69]. Таким образом, кетамин может рассматриваться как альтернатива опиоидам, особенно у новорожденных с гемодинамической нестабильностью. Помимо внутривенного введения кетамина, изучается эффективность его интраназального применения для снижения количества инвазивных процедур [70, 71]. Среди побочных эффектов кетамина у детей можно выделить рвоту, ажитацию, ларингоспазм и апноэ, однако все они возникают, как правило, при интраназальном применении препарата у неинтубированных детей в результате его попадания в носоглотку и надгортанник [72, 73].

Исследования кетамина на новорожденных крысах показали негативное влияние препарата на ЦНС, в частности на способность к обучению и память [74], ингибирование пролиферации и дифференцировки нервных стволовых клеток гиппокампа [75], возникновение когнитивных нарушений (снижение способности к простейшему обучению и памяти) [76]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования по определению показаний, эффективности и безопасности применения кетамина у новорожденных детей.

Мидазолам

Мидазолам является одним из самых распространенных препаратов, используемых для седации новорожденных, находящихся на ИВЛ [51]. Применение мидазолама рассматривается в рамках стратегии краткосрочной терапии при неэффективности опиоидных анальгетиков, уменьшении их дозы и при невозможности путем подбора параметров ИВЛ синхронизировать дыхание пациента с респиратором [77]. Важно отметить, что мидазолам не обладает анальгетическим действием, что может привести к недооценке поведенческих проявлений боли

у новорожденного [77]. Мидазолам так же, как и кетамин, имеет интраназальную форму выпуска, применяемую для процедурной седации и премедикации у детей перед оперативным вмешательством [73, 75]. В обсервационном исследовании было показано, что применение опиоидов и/или мидазолама у недоношенных до 32 нед гестации на ИВЛ ассоциировалось с повышением выживаемости без каких-либо различий в отношении умеренных или тяжелых сенсомоторных нарушений в возрасте 2 лет [77]. Также не отмечено отрицательного влияния непрерывной инфузии мидазолама в дозах, соответствующих гестационному возрасту ребенка [78]. Показан сравнимый седативный эффект комбинации мидазолама и морфина в сравнении с монотерапией морфином у детей на ИВЛ без существенных побочных эффектов [79]. Важным ограничением в применении мидазолама является индукция препаратом апоптоза и некроза нервных клеток, выявленная на модели новорожденных животных [80]. Более того, у недоношенных детей, получавших седацию мидазоламом в период нахождения в неонатальной реанимации, более высокие дозы препарата были связаны с задержкой увеличения гиппокампа, а также относительно низкими когнитивными, двигательными и речевыми способностями в последующем (медиана скорректированного возраста — 18,7 мес) [81].

Дексмететомидин

Дексмететомидин, зарегистрированный в США в 1999 г., а в Российской Федерации — в 2011 г., быстро распространился во взрослой анестезиологической практике [82]. Является селективным агонистом α 2-адренорецепторов с выраженным седативным и слабым анальгетическим эффектом, минимально угнетает дыхание пациента [83]. Несмотря на то, что международный опыт применения дексмететомидина у новорожденных ограничен, в нескольких исследованиях показаны его эффективность и безопасность у доношенных и недоношенных новорожденных [83–85], пациентов на ИВЛ [86] и после оперативных вмешательств [87]. Исследования на животных моделях позволяют предположить нейропротективный эффект дексмететомидина [88], однако его применение в сочетании с терапевтической гипотермией сопровождалось депрессией гемодинамики и появлением признаков нейротоксичности [89]. Вместе с тем продемонстрированы большая эффективность препарата в сравнении с фентанилом во время терапевтической гипотермии у новорожденных [90], а также опиоидсберегающий эффект при совместном применении с морфином [91]. Отмечено снижение дозы опиоидов при их совместном применении с дексмететомидином у недоношенных пациентов на ИВЛ [92]. Также показана возможность снижения дозы мидазолама при совместном применении с дексмететомидином у детей менее 35 нед гестации, длительно находящихся на ИВЛ [93]. Серьезными нежелательными эффектами дексмететомидина являются брадикардия и артериальная гипотензия, что в некоторых случаях приводит к необходимости назначения кардиотонических и вазоактивных препаратов [85, 94, 95]. Кроме того, показано снижение церебральной оксигенации у недоношенных детей после применения дексмететомидина, что указывает на эффект вазоконстрикции [96]. Оптимальная доза препарата, его фармакодинамика и фармакокинетика у новорожденных детей остаются неизвестными [97]. Не изучены влияние дексмететомидина на развитие ЦНС у недоношенных и доношенных детей, а также отдаленные неврологические исходы.

Пропофол

Пропофол — широко используемый анестетик, применяемый в том числе и в педиатрической практике. Действие пропофола опосредовано гамма-аминомасляной кислотой и подавлением электрических импульсов в ЦНС, что вызывает седацию [98]. Эффект от введения препарата наступает быстро, что связано с его высокой растворимостью в жирах и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [99]. Настороженность вызывают не только высокая растворимость в жирах, которая увеличивает период выведения лекарственного вещества из организма [99], но и сниженный клиренс пропофола у новорожденных (10–38% от уровня у взрослых), что потенциально может быть причиной увеличения риска побочных эффектов [100]. Ранее изучали использование пропофола у новорожденных при различных манипуляциях (лечение ретинопатии недоношенных [101], введение сурфактанта и интубация трахеи [102, 103]) как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими седативными и анальгезирующими препаратами, например с кетамин [104]. Вместе с тем исследования эффективности пропофола во время длительной ИВЛ у новорожденных не проводились. Среди побочных эффектов, связанных с применением пропофола, необходимо выделить высокую частоту случаев артериальной гипотензии [105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозная анальгезия новорожденных на ИВЛ чаще всего проводится с использованием опиоидов (фентанил, морфин) и мидазолама, реже — дексмететомидина. Для снижения риска побочных эффектов медикаментозной анальгезии предлагается проводить периодическое или непродолжительное введение соответствующих препаратов, отменяя их как можно раньше. Перспективным видится комбинированное применение лекарственных средств для анальгезии и седации с целью снижения эффективной терапевтической дозы, частоты и выраженности побочных эффектов. Установлено, что некоторые препараты для медикаментозной анальгезии и седации оказывают неблагоприятное нейротоксическое воздействие на ЦНС ребенка с краткосрочными и отдаленными эффектами. В этой связи по-прежнему актуальным остается вопрос определения необходимости анальгезии у новорожденных на ИВЛ. Вместе с тем не вызывает сомнений, что анальгезия и седация новорожденных на ИВЛ должны проводиться при адекватной оценке боли обученным персоналом с использованием валидированных шкал.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е.В. Шестак

<https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

О.П. Ковтун

<https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Simons SH, Tibboel D. Pain perception development and maturation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(4):227–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.02.010>
2. Andrews K, Fitzgerald M. Cutaneous flexion reflex in human neonates: a quantitative study of threshold and stimulus-response characteristics after single and repeated stimuli. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(10):696–703. doi: <https://doi.org/10.1017/s0012162299001425>
3. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA.* 2008;300(1):60–70. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.300.1.60>
4. Porter FL, Wolf CM, Miller JP. Procedural pain in newborn infants: the influence of intensity and development. *Pediatrics.* 1999;104(1):e13. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.104.1.e13>
5. Guinsburg R, Kopelman BI, Anand KJ, et al. Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *J Pediatr.* 1998;132(6):954–959. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70390-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70390-7)
6. Craig KD, Whitfield MF, Grunau RVE, et al. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain.* 1993;52(3):287–299. doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90162-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90162-1)
7. Lago P, Boccuzzo G, Garetti E, et al. Pain management during invasive procedures at Italian NICUs: has anything changed in the last five years? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):303–305. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.733783>
8. Roofthoof DW, Simons SH, Anand KJ, et al. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology.* 2014;105(3):218–226. doi: <https://doi.org/10.1159/000357207>
9. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20154271. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4271>
10. Barker DP, Rutter N. Stress, severity of illness, and outcome in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(3):F187–F190. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.75.3.f187>
11. Hall RW, Boyle E, Young T. Do ventilated neonates require pain management? *Semin Perinatol.* 2007;31(5):289–297. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2007.07.002>
12. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J, Fellman V. Alfentanil as procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(2):F103–F107. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.75.2.f103>
13. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, et al. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(11):177–183. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0177>
14. Sand L, Szatkowski L, Kwok TC, et al. Observational cohort study of changing trends in non-invasive ventilation in very preterm infants and associations with clinical outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107(2):150–155. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322390>
15. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr.* 2005;146(6):798–804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.01.047>
16. Зиганшин И.М., Баялиева А.Ж., Бабинцева А.А., Шаймарданова Г.Р. Эффективность искусственной вентиляции легких с гарантированным объемом у новорожденных // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* — 2020. — Т. 10. — № 2. — С. 165–172. — doi: <https://doi.org/10.17816/psaic611> [Ziganshin IM, Bayaliev A Zh, Babintseva AA, Shaimardanova GR. The effectiveness of volume guarantee ventilation in newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2020;10(2):165–172. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/psaic611>]
17. Greco P, Nencini G, Piva I, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(2):277–288. doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01308-3>
18. Williams EE, Greenough A. Lung Protection During Mechanical Ventilation in the Premature Infant. *Clin Perinatol.* 2021;48(4):869–880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.08.006>
19. Hummler H, Schulze A. New and alternative modes of mechanical ventilation in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(1):42–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.08.006>
20. Ancora G, Lago P, Garetti E, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatr.* 2019;108(2):208–217. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.14606>
21. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics.* 2006;118(5):2231–2241. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2277>
22. Vittinghoff M, Lönnqvist PA, Mossetti V, et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Paediatr Anaesth.* 2018;28(6):493–506. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.13373>
23. Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I, et al. Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain.* 2010;150(2):257–267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.004>
24. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA.* 2002;288(7):857–861. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.7.857>
25. Bellù R, Romantsik O, Nava C, et al. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD013732. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013732.pub2>
26. Bellù R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(4):F241–F251. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.150318>
27. McPherson C, Miller SP, El-Dib M, et al. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res.* 2020;88(2):168–175. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0744-6>
28. Pillai Riddell RR, Racine NM, Gennis HG, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD006275. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006275.pub3>
29. Neonatology Branch of Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. Expert consensus on neonatal pain assessment and analgesia management (2020 edition). *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22(9):923–930. doi: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.200618130>
30. Kassab M, Foster JP, Foureur M, Fowler C. Sweet-tasting solutions for needle-related procedural pain in infants one month to one year of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12(12):CD008411. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008411.pub2>
31. Shendurnikar N, Gandhi K. Analgesic effects of breastfeeding on heel lancing. *Indian Pediatr.* 2005;42(7):730–732.
32. Gomes Neto M, da Silva Lopes IA, Araujo ACCLM, et al. The effect of facilitated tucking position during painful procedure in pain management of preterm infants in neonatal intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2020;179(5):699–709. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03640-5>
33. Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *Eur J Pain.* 2007;11(2):139–152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.02.010>
34. Ferber SG, Makhoul IR. Neurobehavioural assessment of skin-to-skin effects on reaction to pain in preterm infants: a randomized, controlled within-subject trial. *Acta Paediatr.* 2008;97(2):171–176. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00607.x>
35. Ludington-Hoe SM, Hosseini R, Torowicz DL. Skin-to-skin contact (Kangaroo Care) analgesia for preterm infant heel stick. *AACN Clin Issues.* 2005;16(3):373–387. doi: <https://doi.org/10.1097/00044067-200507000-00010>
36. Nemergut ME, Yaster M, Colby CE. Sedation and analgesia to facilitate mechanical ventilation. *Clin Perinatol.* 2013;40(3):539–558. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.05.005>

37. Weissman A, Aranovitch M, Blazer S, Zimmer EZ. Heel-lancing in newborns: behavioral and spectral analysis assessment of pain control methods. *Pediatrics*. 2009;124(5):e921–e926. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0598>
38. Aldrink JH, Ma M, Wang W, et al. Safety of ketorolac in surgical neonates and infants 0 to 3 months old. *J Pediatr Surg*. 2011;46(6):1081–1085. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.03.031>
39. El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):233–240. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2830-7>
40. Roofthoof DW, Simons SHP, van Lingen RA, et al. Randomized Controlled Trial Comparing Different Single Doses of Intravenous Paracetamol for Placement of Peripherally Inserted Central Catheters in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017;112(2):150–158. doi: <https://doi.org/10.1159/000468975>
41. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD011219. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011219.pub4>
42. Rana D, Bellflower B, Sahni J, et al. Reduced narcotic and sedative utilization in a NICU after implementation of pain management guidelines. *J Perinatol*. 2017;37(9):1038–1042. doi: <https://doi.org/10.1038/jp.2017.88>
43. Truog R, Anand KJ. Management of pain in the postoperative neonate. *Clin Perinatol*. 1989;16(1):61–78.
44. Anderson BJ, Holford NH, Armishaw JC, Aicken R. Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. *J Pediatr*. 1999;135(3):290–295. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70122-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70122-8)
45. Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, et al. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1336–1345. doi: <https://doi.org/10.1097/0000542-200206000-00012>
46. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(1):20–29. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.450104.x>
47. van der Marel CD, Peters JW, Bouwmeester NJ, et al. Rectal acetaminophen does not reduce morphine consumption after major surgery in young infants. *Br J Anaesth*. 2007;98(3):372–379. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/ael371>
48. Tinner EM, Hoesli I, Jost K, et al. Rectal paracetamol in newborn infants after assisted vaginal delivery may increase pain response. *J Pediatr*. 2013;162(1):62–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.020>
49. van den Anker JN, Tibboel D. Pain relief in neonates: when to use intravenous paracetamol. *Arch Dis Child*. 2011;96(6):573–574. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2011.211060>
50. Dani C, Lista G, Bianchi S, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):807–816. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03780-8>
51. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(10):796–812. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00331-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00331-8)
52. Donato J, Rao K, Lewis T. Pharmacology of Common Analgesic and Sedative Drugs Used in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol*. 2019;46(4):673–692. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.08.004>
53. Ollschar M, Palmer GM, Orsini F, et al. The addition of tramadol to the standard of i.v. acetaminophen and morphine infusion for postoperative analgesia in neonates offers no clinical benefit: a randomized placebo-controlled trial. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(11):1149–1157. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.12477>
54. Schmidt B, Adelmann C, Stützer H, et al. Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates. *Klin Padiatr*. 2010;222(2):62–66. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1225348>
55. Anand KJ, Hall RW, Desai N, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1673–1682. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16251-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16251-X)
56. MacGregor R, Evans D, Sugden D, et al. Outcome at 5-6 years of prematurely born children who received morphine as neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(1):F40–F43. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.79.1.f40>
57. Monk V, Moultrie F, Hartley C, et al. *Oral morphine analgesia for preventing pain during invasive procedures in non-ventilated premature infants in hospital: the Poppi RCT*. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2019.
58. Duong P, Tauzin M, Decobert F, et al. Continuous intravenous to oral morphine switch in very premature ventilated infants: A retrospective study on efficacy, efficiency, and tolerability. *Paediatr Neonatal Pain*. 2020;1(2):45–52. doi: <https://doi.org/10.1002/pne2.12011>
59. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppälüoto J, et al. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. *J Pediatr*. 1999;134(2):144–150. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70407-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70407-5)
60. Franck LS, Vilardi J, Durand D, Powers R. Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Crit Care*. 1998;7(5):364–369.
61. Anand KJ, Willson DF, Berger J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1208–e1225. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0489>
62. Ancora G, Lago P, Garetti E, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. *J Pediatr*. 2013;163(3):645–651.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.039>
63. Lago P, Benini F, Agosto C, Zaccello F. Randomised controlled trial of low dose fentanyl infusion in preterm infants with hyaline membrane disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(3):F194–F197. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.79.3.f194>
64. Orsini AJ, Leef KH, Costarino A, et al. Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1996;129(1):140–145. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70201-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70201-9)
65. Puia-Dumitrescu M, Comstock BA, Li S, et al. Assessment of 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Infants Receiving Opioids and Benzodiazepines. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2115998. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.15998>
66. Jacobowitz M, Mulvihill C, Kaufman MC, et al. Ketamine for Management of Neonatal and Pediatric Refractory Status Epilepticus. *Neurology*. 2022;99(12):e1227–e1238. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000889>
67. Samanta D. Ketamine in Refractory Neonatal Seizures. *Pediatr Neurol*. 2020;106:76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.012>
68. Hall RW, Shbarou RM. Drugs of choice for sedation and analgesia in the neonatal ICU. *Clin Perinatol*. 2009;36(2):15–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.04.001>
69. Mion G, Villeveille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):370–380. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.12099>
70. Poonai N, Canton K, Ali S, et al. Intranasal ketamine for procedural sedation and analgesia in children: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173253. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173253>
71. Khoshrang H, Emir Alavi C, Rimaz S, et al. Efficacy of intranasal ketamine and midazolam for pediatric sedation: A double-blind, randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med*. 2021;12(4):539–543. doi: <https://doi.org/10.22088/cjim.12.4.539>
72. Green SM, Roback MG, Krauss B, et al. Predictors of emesis and recovery agitation with emergency department ketamine sedation: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med*. 2009;54(2):171–180.e804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.04.004>
73. Buonsenso D, Barone G, Valentini P, et al. Utility of intranasal Ketamine and Midazolam to perform gastric aspirates in children: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *BMC Pediatr*. 2014;14:67. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-67>
74. Stevens RA, Butler BD, Kokane SS, et al. Neonatal inhibition of Na⁺-K⁺-2Cl⁻-cotransporter prevents ketamine induced spatial learning and memory impairments. *Neurotoxicol Teratol*. 2017;60:82–86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2016.11.001>

75. Huang H, Zhao C, Hu Q, et al. Neonatal Anesthesia by Ketamine in Neonatal Rats Inhibits the Proliferation and Differentiation of Hippocampal Neural Stem Cells and Decreases Neurocognitive Function in Adulthood via Inhibition of the Notch1 Signaling Pathway. *Mol Neurobiol*. 2021;58(12):6272–6289. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02550-3>
76. Zhang Z, Bai H, Ma X, et al. Blockade of the NLRP3/caspase-1 axis attenuates ketamine-induced hippocampus pyroptosis and cognitive impairment in neonatal rats. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):239. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02295-9>
77. de Tristan MA, Martin-Marchand L, Roué JM, et al. Association of Continuous Opioids and/or Midazolam During Early Mechanical Ventilation with Survival and Sensorimotor Outcomes at Age 2 Years in Premature Infants: Results from the French Prospective National EPIPAGE 2 Cohort. *J Pediatr*. 2021;232:38–47.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.069>
78. Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, et al. Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet*. 1994;344(8923):646–650. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92085-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92085-0)
79. Arya V, Ramji S. Midazolam sedation in mechanically ventilated newborns: a double blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr*. 2001;38(9):967–972.
80. Stevens MF, Werdehausen R, Gaza N, et al. Midazolam activates the intrinsic pathway of apoptosis independent of benzodiazepine and death receptor signaling. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(4):343–349. doi: <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318217a6c7>
81. Duerden EG, Guo T, Dodbiba L, et al. Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol*. 2016;79(4):548–559. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.24601>
82. Козлов И.А. Дексмететомидин при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств. Часть 1. Общие сведения об агонистах 2-адренорецепторов и их фармакодинамике // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2014. — Т. 7. — № 3. — С. 63–73. [Kozlov IA. Dexmedetomidine in anesthetic and resuscitative care during cardiac surgery. Part 1. Overview of 2- adrenoceptors agonists and its pharmacodynamics. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2014;7(3):63–73. (In Russ).]
83. Mahmoud M, Barbi E, Mason KP. Dexmedetomidine: What's New for Pediatrics? A Narrative Review. *J Clin Med*. 2020;9(9):2724. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9092724>
84. O'Mara K, Gal P, Ransommd JL, et al. Successful use of dexmedetomidine for sedation in a 24-week gestational age neonate. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1707–1713. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1M245>
85. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr*. 2014;164(2):276–282.e823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.002>
86. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001;14(1):13–21. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2001.11927725>
87. Sellas MN, Kyllonen KC, Lepak MR, Rodriguez RJ. Dexmedetomidine for the Management of Postoperative Pain and Sedation in Newborns. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(3):227–233. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.3.227>
88. Ren X, Ma H, Zuo Z. Dexmedetomidine Postconditioning Reduces Brain Injury after Brain Hypoxia-Ischemia in Neonatal Rats. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016;11(2):238–247. doi: <https://doi.org/10.1007/s11481-016-9658-9>
89. Ezzati M, Kawano G, Rocha-Ferreira E, et al. Dexmedetomidine Combined with Therapeutic Hypothermia Is Associated with Cardiovascular Instability and Neurotoxicity in a Piglet Model of Perinatal Asphyxia. *Dev Neurosci*. 2017;39(1-4):156–170. doi: <https://doi.org/10.1159/000458438>
90. Naveed M, Bondi DS, Shah PA. Dexmedetomidine Versus Fentanyl for Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2022;27(4):352–357. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-27.4.352>
91. Cosnahan AS, Angert RM, Jano E, Wachtel EV. Dexmedetomidine versus intermittent morphine for sedation of neonates with encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *J Perinatol*. 2021;41(9):2284–2291. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-021-00998-8>
92. O'Mara K, Gal P, Wimmer J, et al. Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(3):252–262. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.3.252>
93. Morton SU, Labrecque M, Moline M, et al. Reducing Benzodiazepine Exposure by Instituting a Guideline for Dexmedetomidine Usage in the NICU. *Pediatrics*. 2021;148(5):e2020041566. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-041566>
94. Dersch-Mills DA, Banasch HL, Yusuf K, Howlett A. Dexmedetomidine Use in a Tertiary Care NICU: A Descriptive Study. *Ann Pharmacother*. 2019;53(5):464–470. doi: <https://doi.org/10.1177/1060028018812089>
95. Estkowski LM, Morris JL, Sinclair EA. Characterization of dexmedetomidine dosing and safety in neonates and infants. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(2):112–118. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-20.2.112>
96. Cortes-Ledesma C, Arruza L, Sainz-Villamayor A, Martínez-Orgado J. Dexmedetomidine affects cerebral activity in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;fetalneonatal-2021-323411. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323411>
97. van Dijkman SC, De Cock PAJG, Smets K, et al. Dose rationale and pharmacokinetics of dexmedetomidine in mechanically ventilated new-borns: impact of design optimisation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(10):1393–1404. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02708-y>
98. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Correction to: Propofol: A Review of its Role in Pediatric Anesthesia and Sedation. *CNS Drugs*. 2018;32(9):873. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0561-1>
99. Fuentes R, Cortínez LI, Contreras V, et al. Propofol pharmacokinetic and pharmacodynamic profile and its electroencephalographic interaction with remifentanyl in children. *Paediatr Anaesth*. 2018;28(12):1078–1086. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.13486>
100. Michelet R, Van Bocxlaer J, Allegaert K, Vermeulen A. The use of PBPK modeling across the pediatric age range using propofol as a case. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2018;45(6):765–785. doi: <https://doi.org/10.1007/s10928-018-9607-8>
101. Ulgey A, Güneş I, Bayram A, et al. Decreasing the need for mechanical ventilation after surgery for retinopathy of prematurity: sedoanalgesia vs. general anesthesia. *Turk J Med Sci*. 2015;45(6):1292–1299. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-1401-24>
102. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, et al. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):F378–F383. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315015>
103. Smits A, Thewissen L, Caicedo A, et al. Propofol Dose-Finding to Reach Optimal Effect for (Semi-)Elective Intubation in Neonates. *J Pediatr*. 2016;179:54–60.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.07.049>
104. Slavik VC, Zed PJ. Combination ketamine and propofol for procedural sedation and analgesia. *Pharmacotherapy*. 2007;27(11):1588–1598. doi: <https://doi.org/10.1592/phco.27.11.1588>
105. Jager MD, Aldag JC, Deshpande GG. A presedation fluid bolus does not decrease the incidence of propofol-induced hypotension in pediatric patients. *Hosp Pediatr*. 2015;5(2):85–91. doi: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2014-0075>