

Primena analgetika i sedativa u pedijatriji

Radica Stepanović-Petrović, Maja Tomić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,
Vojvode Stepe 450, POB 146, 11221 Beograd , Srbija

E-mail: racabbr@eunet.rs

Kratak sadržaj

Deca, kao i odrasli, mogu da iskuse različite vrste akutnih i hroničnih bolova. Percepcija bola u dece je kompleksna i često je taj bol teško izmeriti. Za merenje bola koriste se vizuelne, numeričke, ili verbalno-deskriptivne skale. Bol može da se kontroliše primenom različitih farmakoloških i nefarmakoloških mera. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) koriste se za lečenje blagih do umerenih bolova u dece, opioidni analgetici za umerene i jake bolove, dok se za hronične neuropatske bolove koriste adjuvantni analgetici. Sedativi/analgetici se primenjuju u pedijatriji i za ublažavanje straha i bola u bolnim dijagnostičkim i terapijskim procedurama.

Ključne reči: sedativi, neopioidni analgetici, opioidni analgetici, adjuvantni analgetici

Uvod

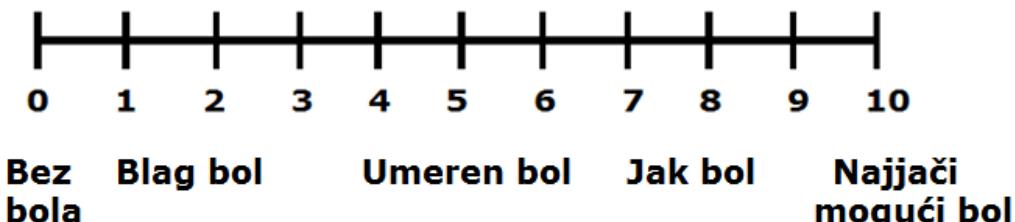
Deca, kao i odrasli, mogu da iskuse različite vrste akutnih i hroničnih bolova. Međutim, zastupljenost izvesnih vrsta bolova je različita u odraslih i dece. Tako, na primer, hronični bol u ledjima je najčešći u odraslih, dok su akutni bolovi: abdominalni bol, glavobolja i bolovi u nogama najčešći tipovi bola u dece. Neretko je terapija bola u dece neadekvatna zbog: 1. neznanja i predrasuda da „mala deca ne osećaju bol kao odrasli”, 2. teškog prepoznavanja bola u dece, 3. straha od neželjenih dejstava lekova i 4. problema dostupnosti lekova namenjenih deci. Savremeni pristup farmakoterapiji bola je multimodalан i preventivan. Multimodalан znači da se kombinuju analgetici različitog mehanizma dejstva čime se ostvaruje aditivni ili synergistički efekat, i povećava efikasnost a smanjuju neželjeni efekti lekova. Preventivan pristup bolu podrazumeva: 1. da je bol lakše sprečiti nego lečiti; 2. da energično lečenje akutnog bola sprečava nastanak hroničnog bola i 3. da treba preventivno primeniti analgetike kod bolnih dijagnostičkih i terapijskih procedura (1,2).

Merenje bola

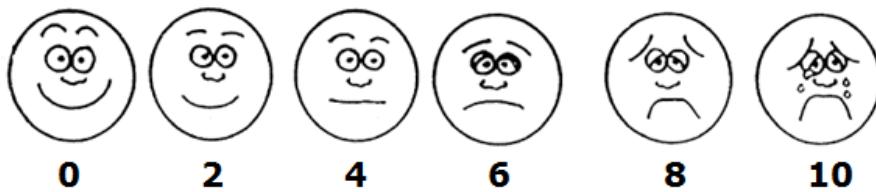
Određivanje intenziteta, kvaliteta i anatomske lokalizacije bola vrši se pre započinjanja terapije bola, kao i periodično tokom terapije, radi procene efikasnosti. Za merenje bola koriste se vizuelne, numeričke, ili verbalno-deskriptivne skale. *Vizuelna analogna skala (VAS)* sastoji se od jedne linije dužine 10 cm koja je na početku obeležena sa „0” (bez bola), a na kraju sa „10” (najjači mogući bol). Dete školskog uzrasta treba osećaj bola da izrazi kroz numerizaciju između ove dve krajnje tačke. Kod dece starije od 3 godine (kao i kod mentalno retardiranih osoba i starijih osoba sa kognitivnim poremećajima) primenjuje se *Wong-Baker FACES skala*, na kojoj treba pokazati na broj ili lice koje pokazuje stepen bola koji dete oseća (Slika 1).

FLACC skala (Face, Legs, Activity, Crying and Consolability) se primenjuje kod dece 2-7 godina, a podrazumeva merenje bola prema izrazu lica, položaju nogu, aktivnosti, plaču i tome kako se dete može utešiti (1).

0-10 Numerička skala bola



Wong-Baker FACES skala bola



Slika 1. Skale za određivanje intenziteta bola.

Lečenje bola

Farmakološki pristup lečenju bola u dece podrazumeva primenu neopiodnih, opioidnih i adjuvantnih analgetika, kao i primenu sedativa/analgetika za bolne dijagnostičke procedure.

Neopiodni analgetici: paracetamol (acetaminofen) i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

Paracetamol i NSAIL se koriste za lečenje akutnog i hroničnog bola blagog do umerenog intenziteta. Mehanizam analgezičkog/antipiretičkog dejstva paracetamola je nedovoljno jasan. NSAIL inhibiraju enzim ciklooksigenazu (COX) i produkciju prostaglandina, čime ostvaruju ne samo analgezičko već i antipiretičko i antiinflamatorno dejstvo. Kod primene jedne doze nema značajne razlike u analgezičkom efektu između paracetamola i NSAIL i prednost se daje paracetamolu.

Ali, imajući u vidu veliku individualnu varijabilnost u efikasnosti paracetamola i NSAIL, lek izbora je pitanje individualnog odgovora na lek. Zbog toga se pri izboru obično treba rukovoditi anamnestičkim podacima o prethodnoj delotvornosti paracetamola/NSAIL. NSAIL su efikasniji od paracetamola kod hroničnog bola kada je prisutna inflamacija. Preporučuje se da terapija počne sa manjom dozom NSAIL, a zatim se doza postepeno povećava sve dok se ne postigne željeni stepen analgezije. Povećanje doze može biti ograničeno pojavom dozno-zavisnih neželjenih efekata, kao i dostizanjem maksimalne analgetičke doze. Bol počinje da popušta ubrzo posle primene prve doze NSAIL, ali puni analgetički efekat postiže se posle jedne do dve nedelje. Za postizanje punog antiinflamatornog dejstva NSAIL potrebno je da prođe tri nedelje od početka terapije (3,4). U Tabeli I prikazani su ne opioidni analgetici koji se mogu primeniti u dece.

Tabela I Ne opioidni analgetici u terapiji bola kod odojčadi i dece

Lek	Doziranje	Napomene*
Paracetamol	10-15 mg/kg, p.o., na 4-6 h	Maks. dnevna doza je 75 mg/kg ili 4 g kod dece starije od 12 godina (uzima se manja doza). Kod perioperativne analgezije može se koristiti udarna rektalna doza od 40 mg/kg.
Diklofenak	1 mg/kg, p.o., na 8-12 h	Primenjivati uz oprez kod pacijenata sa oboljenjima jetre i bubrega, kompromitovanom srčanom funkcijom, hipertenzijom (može dovesti do zadržavanja tečnosti i edema), istorijom GI krvarenja ili ulceracija. Može dovesti do inhibicije agregacije trombocita. Uzimati uz hranu ili mleko kako bi se minimizirala GI neželjena dejstva. Maks. pojedinačna doza je 50 mg.
Ibuprofen	5-10 mg/kg, p.o., na 12 h	Maks. dnevna doza je 40 mg/kg, tako da se ne prekoraci doza od 2400 mg/dan. Važe iste napomene kao i za diklofenak.
Naproksen**	5-10 mg/kg, p.o., na 12 h	Maks. dnevna doza je 1g. Važe iste napomene kao i za diklofenak.

* Povećanje doze ne opioidnog analgetika iznad preporučene terapijske doze dovodi do tzv. „ceiling“ efekta, gde se sa povećanjem doze ne beleži dalje povećanje analgetičkog efekta, ali se značajno povećava toksičnost i incidenta neželjenih efekata.

** Doziranje se odnosi na terapiju juvenilnog artritisa.

Skraćenice: **p.o.**, peroralno; **GI**, gastrointestinalno

U terapijskim dozama paracetamol može da izazove manje ozbiljna, a retko ozbiljna neželjena dejstva. Paracetamol je najbezbedniji analgetik i antipiretik, samo ako se ne predozira, jer u tom slučaju može da izazove teško oštećenje jetre. Primena NSAIL u dece je ograničena njihovom potencijalnom toksičnošću, posebno mogućnošću krvarenja u gastrointestinalnom traktu (GIT), renalnom toksičnošću i pogoršanjem astme. Prema najnovijim podacima, NSAIL u dece ne povećavaju rizik od krvarenja, kada se primenjuju u kontroli postoperativnog bola. Gastrointestinalni i renalni neželjeni efekti su retki nakon kratkotrajne primene NSAIL. Hronična primena NSAIL, međutim, može izazvati ezofagitis, gastritis, duodenitis, i gastrični i duodenalni ulkus. Međutim, incidenca ovih komplikacija nije sasvim poznata. U jednoj kliničkoj studiji u kojoj je praćeno 14 dece koja su bila na hroničnoj terapiji NSAIL zbog juvenilnog reumatoидног artritisa, 27% se žalilo na GIT problem, a makroskopske lezije dijagnostikovane endoskopijom nađene su u 43% pacijenata (5). Rizik od pogoršanja astme kretao se od 2 do 30%, s tim što je veći rizik bio kod starije dece sa ozbilnjom astmom i istovremenim alergijskim rinitisom (2).

Zbog mogućnosti nastanka Reye-ovog sindroma, aspirin (antipiretik/analgetik/antiinflamator) se ne daje deci mlađoj od 12 godina u nekim zemljama, odnosno 16 godina (u našoj zemlji, Velikoj Britaniji i dr.) izuzev u izvesnim indikacijama kao što su Kawasaki sindrom i juvenilni idiopatski artritis. Reye-ov sindrom je oboljenje koje se karakteriše akutnom encefalopatijom i masnom degeneracijom jetre. Mnogi faktori mogu uticati na razvoj Reye-ovog sindroma, ali najvažniji su prethodno preležana ili aktuelna virusna infekcija (varičele, gastroenteritis, respiratorne virusne infekcije) (6,7).

Od selektivnih inhibitora COX-2, (celekoksib i etorikoksib), etorikoksib može da se primenjuje u dece, ali samo iznad 16 godina, dok se primena celekoksiba ne preporučuje u dece (8).

Kombinacije paracetamola sa opioidima ili NSAIL, kao i kombinacije NSAIL sa opioidima poboljšavaju analgeziju i mogu izazvati manje neželjene efekte.

Opioidni analgetici

Kada se opioidi koriste pravilno i u medicinske svrhe, bezbedni su i efikasni lekovi. Opioidi ostvaruju analgetički efekat agonističkim ili pacijalno agonističkim dejstvom na nivou opioidnih receptora (μ , δ i κ) koji se nalaze na periferiji i u centralnom nervnom sistemu. Na taj način opioidi vrše inhibiciju ushodne transmisije nociceptivnih informacija od dorzalnih rogova kičmene moždine do mozga i aktivaciju

nishodnog sistema kontrole bola od srednjeg mozga preko medule do dorzalnih rogova kičmene moždine.

Morfin je glavni analgetik koji se primenjuje u dece koja pate od umerenog do jakog akutnog ili hroničnog kancerskog bola. Ogromno je kliničko iskustvo sa ovim lekom, koji ostaje zlatni standard među opioidima za kontrolu umerenog do jakog akutnog i hroničnog bola. Morfin je jeftin i dostupan lek u većini institucija, a bezbednosni profil ovog leka je dobro poznat. U Tabeli II dat je režim doziranja za morfin i druge opioidne analgetike koji se primenjuju u pedijatriji. Postoje velike razlike među pacijentima u dozi opioida koja je potrebna da antagonizuje bol i dovede do ispoljavanja neželjenih dejstava. Zato od početka primene treba podešavati dozu i interval doziranja do postizanja optimalnog efekta. **Neželjena dejstva opioidnih analgetika su:** mučnina i povraćanje, sedacija, opstipacija, depresija disanja, svrab (oslobađanje histamina), hipotenzija, urinarna retencija, rigiditet mišića, konvulzije u velikim dozama (petidin), halucinacije (pentazocin) i dr. Bol i opioidi su antagonisti. Bol štiti pacijenta od depresije disanja, sem u slučaju da je doza opioida veća od bola koji treba antagonizovati. Pri pravilnom doziranju (prema bolu) rizik od jatrogene zavisnosti je, pri hroničnoj primeni, minimalan. Tolerancija se javlja na sva neželjena dejstva izuzev na opstipaciju, koja se prevenira redovnom primenom laksanasa. Takođe se tolerancija javlja na analgetičke efekte, ali ista doza morfina (per os) može se primenjivati nedeljama ili mesecima sa nesmanjenom efikasnošću. Osim tolerancije, fizička zavisnost i apstinencijalni sindrom mogu se javiti pri hroničnoj primeni opioida, ali to ne treba da spreči primenu opioida. Psihička zavisnost je veoma retka kada se opioid prvi put primenjuje za otklanjanje bola. Ukrštena-tolerancija među opioidima postoji, ali među odgovarajućim μ agonistima nije potpuna.

Tabela II Opioidni analgetici: uobičajene inicijalne doze kod odojčadi i dece

Lek	Ekvianalgetička doza (parenteralno)	Inicijalna doza (i.v.)	i.v. : p.o. odnos	Inicijalna doza (p.o./transdermalno)	Dužina trajanja dejstva
Kodein	130 mg	bez preporuke	/	1 mg/kg na 4 h (maks. pojedinačna doza je 1,5 mg/kg)	3-4 h
Fentanil*	100 µg	0,5-2,0 µg/kg/h, kao kontinuirana infuzija	/	12-25 µg (flaster)	72 h (flaster)
Hidromorfon	2 mg	15-20 µg/kg na 2-4 h	1:2	40-60 µg/kg na 2-4 h	2-4 h
Petidin†	75 mg	1,0-1,5 mg/kg na 3-4 h	1:4	1,0-1,5 mg/kg na 3-4 h (maks. doza 150 mg)	1-3 h
Morfin	10 mg	bolus doza = 0,05-0,10 mg/kg na 2-4 h; kontinuirana infuzija = 0,01-0,04 mg/kg/h	1:2	0,2-0,4 mg/kg na 4 h	3-4 h
Oksikodon	5-8 mg	bez preporuke	/	0,1-0,2 mg/kg na 3-4 h	3-4 h
Tramadol	100 mg	1-2 mg/kg na 4-6 h	/	1-2 mg/kg na 4-6 h (maks. 400 mg/dan)	4-6 h

Napomena: Doze se odnose na pacijente koji nisu prethodno primali opioidne analgetike. Za odojčad ispod 6 meseci početi sa 1/4 ili 1/3 preporučene doze i titrirati do željenog efekta.

Skraćenice: p.o., peroralno; i.v., intravenski.

* Potencijalno visoko toksičan. Ne primenjuje se u tretmanu akutnog bola osim tokom anestezije. Ne bi ga trebalo prepisivati kod pacijenata koji nisu prethodno primali opioidne analgetike.

† Izbegavati kod pacijenata sa bubrežnim oštećenjima. Metaboliti mogu izazvati konvulzije.

Fentanil je potentan opioid, koji se kao i morfin vezuje za μ opioidne receptore. Ovaj analgetik je 75-100 puta jači od morfina. Intravenski preparati fentanila se široko primenjuju u dece za sedaciju u dijagnostičkim i terapijskim procedurama, i za kontrolu perioperativnog bola. Fentanil je veoma pogodan za ove svrhe jer ima brzo otpočinjanje dejstva, kratko dejstvo i ne dovodi do oslobođanja histamina. Transdermalna forma fentanila uvedena je 1991. godine radi kontrole hroničnog bola. Transdermalni fentanil primenjen u dece može izazvati manji stepen konstipacije nego morfin. Ne postoje, međutim, randomizirane ili kontrolisane kohortne studije o primeni transdermalnih terapijskih sistema fentanila u pedijatriji, tako da se na konačni sud o efikasnosti i bezbednosti ovog farmaceutskog oblika fentanila u dece još uvek čeka (2,8,9,10).

Hidromorfon je potentan opioid, sa sporim otpočinjanjem dejstva i dugim dejstvom, zbog čega nije pogodan za sedaciju u dijagnostičkim i terapijskim procedurama. Ovaj lek se pre svega koristi za kontrolu bola u pacijenata kod kojih je odgovor na morfin postao slab.

Adjuvantni analgetici

Adjuvantni analgetici predstavljaju raznorodnu grupu lekova među kojima većina ima različite primarne indikacije. Najčešće se koriste u terapiji određenih hroničnih bolnih stanja (neuropatski bol) kada: 1. NSAIL i opioidi ne pokazuju zadovoljavajuću efikasnost, 2. NSAIL i opioidi ne mogu da se primene i 3. kombinovana primena sa standardnim analgeticima postiže bolje otklanjanje bola. U ovu grupu lekova ubrajaju se: antidepresivi, antiepileptici, lokalni anestetici, kortikosteroidi, miorelaksansi, radioterapija i radioizotopi, kalcitonin i bifosfonati.

Antidepresivi

I pored toga što nema adekvatnih kontrolisanih studija o efikasnosti u dece, antidepresivi se rutinski koriste u kontroli hroničnog neuropatskog bola u dece. U lečenju neuroptskog bola (npr. vinkristinom izazvana neuropatija, invazivni tumor ili kompleksni regionalni bolni sindrom) od antidepresiva se najčešće koristi amitriptilin (deca iznad 16 godina). Zbog sedativnog dejstva, amitriptilin deluje povoljno na spavanje, dok su antiholinergički neželjeni efekti dozno ograničeni. Lek se mora sa oprezom primenjivati u dece sa povećanim kardiološkim rizikom – uraditi EKG pre otpočinjanja primene (2).

Antikonvulzivi

U lečenju hroničnog neuropatskog bola u dece mogu se koristiti i antikonvulzivi. Dva najčešće korišćena leka su: karbamazepin i gabapentin, mada poslednjih godina gabapentin preuzima dominaciju nad karbamazepinom, pre svega zbog boljeg bezbednosnog profila. Osnovno neželjeno dejstvo gabapentina je sedacija, tako da se preporučuje pažljivo titriranje maksimalne terapijske doze. Obećavajuća zamena za gabapentin u dece trebalo bi da bude pregabalin (2).

Kortikosteroidi

Prednizon, prednizolon i deksametazon koriste se u tretmanu glavobolje kao posledice povećanog intrakranijalnog pritiska usled cerebralnog tumora, zatim kod spinalne/nervne kompresije i u palijativnoj nezi terminalnog stadijuma neoplastičnih bolesti (2).

Ostali analgetici/sedativi

Ketamin primarno deluje kao antagonist NMDA receptora i kao agonist μ opioidnih receptora i uglavnom se koristi za anesteziju u pedijatriji u kratkim dijagnostičkim i medicinskim procedurama koje ne zahtevaju relaksaciju skeletne muskulature. Ovaj anestetik izaziva sedaciju, amneziju i disocijativnu analgeziju. Ketamin ima mali rizik od kardiorespiratorne depresije. Međutim, često može izazvati muku i povraćanje, ataksiju, kao i halucinacije, noćne more, konfuziju, agitiranost i nenormalno ponašanje. Ovi psihijatrijski poremećaji mogu se ublažiti diazepamom ili midazolom (2,10).

Midazolam je kratkodelujući benzodiazepin sa anksiolitičkim, amnestičkim, sedativnim, hipnotičkim, miorelaksantnim i antikonvulzivnim dejstvom, a bez direktnog analgetičkog dejstva. Zbog izostanka analgetičkog dejstva, midazolam se može davati sa lokalnim anesteticima u bolnim medicinskim procedurama. Zahvaljujući sedativnom dejstvu, može se koristiti u jedinicama intenzivne nege. Usled kardiorespiratorne depresije, osamdesetih godina prošlog veka, zabeleženi su smrtni slučajevi u starijih pacijenata zbog predoziranja midazolom, kada je lek primenjivan u indikaciji sedacije pri očuvanoj svesti. Zato dozu midazolama treba pažljivo podešavati/smanjiti posebno u dece, starih pacijenata, bolesnika sa kompromitovanom kardiorespiratornom funkcijom i renalnom/hepatičnom insuficijencijom i pri kombinaciji sa opioidima (fentanilom) (8,10).

Propofol je najšire korišćen intravenski anestetik, koji nema analgetičkih svojstava, i sve se više koristi u dece kao sedativ u dijagnostičkim procedurama. Sedativno dejstvo je posledica agonističkog dejstva propofola na nivou GABA receptora. Propofol je kontraindikovan za sedaciju u dece ispod 16 godina u jedinicama intenzivne nege zbog rizika od nastanka propofolskog infuzionog sindroma (potencijalno fatalan efekat povezan sa metaboličkom acidozom, srčanom insuficijencijom, abdominolizom, hiperlipidemijom i hepatomegalijom) (10).

Lokalna i regionalna analgezija

Primena epiduralne i spinalne lokalne anestezije je integralni deo kontrole bola u dece. Postoperativna analgezija može se postići epiduralnim putem primene lokalnih anestetika sa ili bez kombinacije sa opioidima. U pedijatrijskoj praksi epiduralna anestezija je najčešće korišćena regionalna anestezija za intra- i postoperativni tretman pacijenata sa urološkim, ortopedskim i opštim hirurškim procedurama ispod 4. torakalnog pršljena. Kliničko iskustvo govori da je ova tehnika korisna za decu koja pate od uznapredovale bolesti, koju je teško kontrolisati konvencionalnim merama (2).

Nefarmakološke mere u lečenju bola sastoje se od postupaka i sredstava za prevenciju blagog bola i/ili bola u dijagnostičkim i terapijskim procedurama. Postoji

veliki broj nefarmakoloških mera u lečenju bola, što zavisi od uzrasta deteta i vrste bola. Tako, na primer, u novorođene dece mogu se primeniti: ljudištanje, postavljanje novorođenčeta u fleksioni položaj, flektiranje nogu prema trbuhi, upotreba cucle i primena saharoze (11).

Zaključak

Bezbedna i efikasna kontrola bola i anksioznosti u dece važna je komponenta savremene medicinske prakse. Bol može da se kontroliše primenom različitih farmakoloških i nefarmakoloških mera. Dete koje pati od bola treba pregledati što pre, primeniti mu odgovarajuću terapiju i pratiti odgovor na datu terapiju. Efikasna kontrola bola je moguća kada se kao ciljevi terapije postave smanjenje ili blokada nociceptivne aktivnosti smanjivanjem odgovora u perifernim i centralnim nervnim putevima, aktivacija endogenog inhibitornog sistema prenosa bola i promena faktora okoline koji pojačavaju bol.

Literatura

1. Atkinson P, Chesters A, Heinz P. Pain management and sedation for children in the emergency department. *BMJ* 2009; 339: 1074-79.
2. Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson A, eds. *Pharmacology of Pain*. IASP Press, Seattle, 2010.
3. Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed. The Pharmaceutical Press, London, 2011.
4. Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA. Anti-Inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. U: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed, Brunton L, Chabner B, Knollman B (eds), McGrawHill, New York, 2011, 959-1004.
5. Len C, Hilario MO, Kawakami E, Terreri MT, Becker DJ, Goldenberg J, Fagundes Neto U. Gastroduodenal lesions in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 991-6.
6. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. N Engl J Med 1999; 340: 1377-82.
7. Schröder K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs* 2007; 9: 195-204.
8. British National Formulary (BNF), Number 63. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London; 2012.
9. Ivanović Lj. ur., Registar lekova 2012. BB Soft, Beograd, 2012.
10. Sahyoun C, Krauss B. Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of procedural sedation agents in children. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 225-32.
11. Srouji R, Ratnapalan S, Schneeweiss S. Pain in children: assessment and nonpharmacological management. *Int J Pediatr* 2010; 2010. pii: 474838.

Analgesics and sedatives in pediatric practice

Radica Stepanović-Petrović, Maja Tomić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, P. O. Box 146, 11221 Belgrade, Serbia

E-mail: racabbr@eunet.rs

Summary

Like adults, children can experience many different types of acute and chronic pain. Pain perception in children is complex, and is often difficult to assess. There are several scales for children pain assessment like as visual, numeric and visual-descriptive scales. Pain can be treated by a variety of pharmacological and non-pharmacological means. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used for children with pain of mild to moderate intensity, opioids for children with moderate to severe pain, and adjuvant analgesics for chronic neuropathic pain. Sedatives/analgesics are also used in pediatrics for relieving anxiety and pain associated with diagnostic and therapeutic procedures.

Key words: sedatives, nonopioids, opioids, adjuvants
