

Р.Ф. Тепаев<sup>1, 2</sup>, А.Н. Обедин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>3</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

# Синдром боли у детей: диагностика и лечение

## Контактная информация:

Тепаев Рустэм Фаридович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», профессор кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 783-27-91, **e-mail:** rtepaev@inbox.ru

**Статья поступила:** 02.10.2014 г., **принята к печати:** 24.11.2014 г.

Боль — один из самых распространенных симптомов, который ассоциируется с широким кругом заболеваний. Умение правильно оценить и купировать боль является одним из ключевых навыков детского врача. В работе представлены современные данные по физиологии боли, изложена гуморальная теория развития болевого синдрома, клинические проявления нейропатической и ноцицептивной боли. Рассматриваются основные положения по диагностике и измерению боли как одного из основополагающих принципов ведения болевого синдрома. 1 марта 2012 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала новое руководство по лечению персистирующего болевого синдрома у детей. В работе освещены рекомендации по переходу от трехступенчатой к двухступенчатой «обезболивающей лестнице», предусматривающей использование ненаркотических, наркотических, адъювантных анальгетиков и их комбинации.

**Ключевые слова:** боль, дети, ноцицептивная боль, нейропатическая боль, наркотические анальгетики, ненаркотические анальгетики, адъювантные анальгетики.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (6): 86–91)

## ВВЕДЕНИЕ

Боль определяется Международной ассоциацией изучения боли как неприятное чувство и эмоциональный опыт, связанные с действительным или потенциальным повреждением тканей или описанием такого повреждения [1].

Боль — субъективное ощущение, поэтому должна и оцениваться и лечиться именно с этой позиции. Боль имеет сенсорную, эмоциональную, когнитивную и поведенческую составляющие, которые взаимосвязаны с окружающей средой, уровнем образования, соци-

ально-экономическими факторами и являются сугубо индивидуальными.

Острая боль определяется как «недавно появившаяся боль, вероятнее всего, непродолжительная по времени. Она имеет четкую временную и причинную связь с травматическим поражением или заболеванием».

Хроническая боль «обычно присутствует до начала лечения травмы или заболевания и нередко не имеет четкой определяемой причины».

Дети наиболее часто испытывают острую боль в результате травм, заболеваний или, что встречается

R.F. Tepayev<sup>1, 2</sup>, A.N. Obedin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>3</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

## Pain Syndrome in Children: Diagnosis and Treatment

Pain is one of the most common symptoms associated with a wide range of diseases. Ability to assess correctly and terminate pain is one of the key skills of a pediatrician. The article presents the modern data on pain physiology, humoral theory of pain syndrome development and clinical manifestations of neuropathic and nociceptive pain. The article presents the main issues of diagnosis and measurement of pain as one of the fundamental principles of pain syndrome management. On March 1, 2012, the World Health Organization published the new guidelines on the treatment of persistent pain syndrome in children. The article also provides recommendations on transition from the three-step "anesthetizing ladder" to the two-step one, which consists in the use of nonnarcotic, narcotic, adjuvant analgesics and combinations thereof.

**Key words:** pain, children, nociceptive pain, neuropathic pain, narcotic analgesics, nonnarcotic analgesics, adjuvant analgesics.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (6): 86–91)

нередко, в результате проведения необходимых медицинских процедур и манипуляций.

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОЙ БОЛИ

Существует множество теорий развития болевого синдрома, одной из них является гуморальная теория, согласно которой боль возникает вследствие раздражения сети свободных нервных окончаний кислотами, простагландином Е, гистамином, брадикинином, ацетилхолином, субстанцией Р, внеклеточным увеличением концентрации калия, местной температурой выше 45°C. Болевой импульс формируется первым рецепторным нейроном, локализующимся в спинномозговом ганглии. Немедленное возникновение боли после нанесения раздражения (эпикритическая боль) обусловлено прохождением импульса по волокнам А-5 со скоростью 5–30 м/с, что обеспечивает ощущение короткой, острой, колющей боли. Через 1–2 с возникает ощущение длительной, жгучей боли (протопатическая боль), обусловленное возбуждением тонких немиелинизированных волокон со скоростью проведения 0,5–2 м/с. Дальнейший путь болевых (ноцицептивных) волокон схематично можно представить следующим образом:

- распространение вдоль спинного мозга по сегментам тракта Лиссауэра;
- образование синапсов с нейронами краевой зоны (задние рога спинного мозга);
- образование синапсов с нейронами желатинозной субстанции.

Далее импульс поступает в две системы, проводящие боль: эволюционно древнюю — палеоспиноталамическую (нейроны ретикулярной формации, мезэнцефалическое околотоводопроводное серое вещество, реципрокные связи с диэнцефальной областью, парацентральными и центральными ядрами таламуса, медленное проведение, плохо локализованная, протопатическая боль, С-волокна) и эволюционно молодую — неоспиноталамическую (передняя комиссура спинного мозга, контралатеральный боковой спиноталамический тракт, вентробазальное ядро таламуса, поля соматосенсорной коры головного мозга, быстрое проведение, хорошо локализованная, эпикритическая боль, А-волокна).

В настоящее время боль рассматривают как отношение ноцицептивной (болевой) и антиноцицептивной (противоболевой) систем. Ноцицептивные нервные окончания являются хемочувствительными, поскольку воздействие всех раздражителей, вызывающих ощущение боли (механические, термические, воспалительные, ишемические, химические), связано с изменением химического окружения болевых рецепторов. Медиаторами антиноцицептивных импульсов являются энкефалины, гамма-аминомасляная кислота. Опиаты снижают болевую чувствительность посредством активации нисходящих антиноцицептивных сигналов и угнетения передаточных нейронов спиноталамического тракта: фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF), брадикинина, гидрокситриптамина (серотонина), простагландинов, норадреналина, субстанции Р и т. д. [2–4].

В зависимости от механизма возникновения боли выделяют 2 основных типа: ноцицептивную боль, вызван-

ную стимуляцией чувствительных рецепторов внутренних органов и соматических структур (при этом нервы остаются интактными), и нейропатическую — при повреждении центральной или периферической нервной системы.

### Клинические проявления боли

Клинически **соматическая боль** может быть:

- 1) поверхностной, возникающей в коже, подкожной клетчатке или в слизистых оболочках; боль резкая и хорошо локализуется;
- 2) глубокой, возникающей в мышцах, сухожилиях, суставах; обычно диффузная, носит притупленный характер.

**Висцеральная боль** возникает при поражении внутренних органов; тупая по характеру и плохо локализуется: болевые ощущения могут иррадиировать на различные участки кожи.

**Нейропатическую боль** часто описывают как жгучую (дизестезия), стреляющую, или как болевое ощущение, которое уменьшается при надавливании на пораженную область. Особенности болевых ощущений, указывающие на нейропатический тип боли, обусловленный различными типами сенсорных дисфункций (ВОЗ, 2012), следующие [1]:

- 1) аллодиния: боль возникает при воздействии фактора, который в норме не провоцирует болевые ощущения (например, сильная боль, вызванная легким прикосновением);
- 2) гипералгезия: повышенная болевая чувствительность к обычным болевым стимулам (тактильным или температурным, реже к обоим вместе);
- 3) гипоалгезия: пониженная болевая чувствительность к обычным болевым стимулам (тактильным и температурным, часто к обоим вместе);
- 4) парестезии: аномальная чувствительность к стимулам, которые обычно являются неприятными (пощипывание, покалывание, онемение); может быть спонтанной и индуцированной;
- 5) дизестезии: неприятные ощущения, которые могут быть спонтанными или индуцированными;
- 6) гиперестезия: повышенная чувствительность к тактильным или температурным раздражителям (редко к обоим вместе);
- 7) гипостезия: пониженная чувствительность к стимулам (тактильным или температурным, часто к обоим).

### ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛИ

1. Оценка боли.
2. Измерение боли.
3. Купирование боли.
4. Профилактика боли, связанной с проведением медицинских процедур и манипуляций.

### Оценка боли

Боль является субъективным фактором, поэтому важно учитывать, что дети имеют ограниченный опыт и не всегда способны объективно рассказать о своих ощущениях, состоянии дискомфорта, поэтому очень важно выслушать рассказ ребенка о его боли. Использование стандартных инструментов оценки боли или практических рекомендаций позволяет оценить степень боли и эффективность проводимой терапии.

В качестве такого инструмента можно использовать анаграмму **QUESTT**.

- **Q** (Question — вопрос): на вопрос должен отвечать ребенок или его родители/опекуны, если он не в состоянии сделать это сам.
- **U** (Use — использовать, употребить): используйте соответствующие шкалы оценки боли.
- **E** (Evaluate — оценивать): оценивайте поведение и психологические реакции.
- **S** (Secure — безопасный, надежный): обеспечьте вовлечение семьи в процесс оценки боли.
- **T** (Take — принимать): принимайте во внимание причину боли.
- **T** (Take): принимайте меры по лечению боли и оценивайте результаты.

Вопросы, позволяющие объективно оценить степень, локализацию боли и эффективность проводимой терапии:

- У тебя что-то болит?
- Ты можешь показать, где болит?
- Еще где-то болит?
- Когда началась боль?
- Что вызвало появление боли?
- Насколько сильно болит (необходимо использовать шкалу боли)?
- Можешь ли ты с помощью слов описать боль?
- Что помогает уменьшить боль или избавиться от нее?

Кроме того, необходимо идентифицировать причину боли у ребенка и лечить причину, если это возможно.

При идентификации причины боли необходимо обращать внимание на следующие моменты:

- связана ли боль с движением, принятием пищи, мочеиспусканием, процедурами и т.д.;
- какой тип боли имеет место: пульсирующая (соматическая), в виде колик (гладкая мускулатура), стреляющая (нейропатическая);
- где и как локализуется боль: поверхностно, глубоко, диффузно и т.д.

### Измерение боли

Измерение боли — один из основополагающих принципов ведения болевого синдрома, который на практике является сложной задачей. Большинство систем измерения боли основаны на субъективной оценке степени боли самим пациентом. Объективных оценок степени выраженности боли в настоящее время не существует, но определение взаимосвязанных с болью факторов (гипералгезии: чувствительность к механическому раздражению; ответ организма на стресс: уровень кортизола сыворотки крови; поведенческие реакции: выражение лица; функциональные изменения: кашель, беспокойство) или физиологический ответ (изменение частоты сердечных сокращений) могут предоставить дополнительную информацию. Кроме того, существует огромное количество педиатрических шкал, и медицинскому работнику необходимо выбрать наиболее подходящую в конкретном случае.

**Таблица 1.** Шкала NIPS для определения выраженности боли у детей до одного года

Оценка боли	
Выражение лица	
0 — мимические мышцы расслаблены	Спокойное лицо, нейтральное выражение лица
1 — гримаса	Напряжение лицевой мускулатуры, хмурит брови, подбородок, кривит рот (негативное выражение лица — нос, рот, брови)
Крик	
0 — нет крика	Молчит, не плачет
1 — хнычет	Негромкие звуки, непостоянно стонет
2 — громкий крик	Громкий крик с подъемами амплитуды, переливами, постоянный (может быть беззвучный крик, например у интубированного ребенка, который определяется по широко открытому рту и характерному движению лицевой мускулатуры)
Характер дыхания	
0 — спокойное дыхание	Обычный характер дыхания для данного ребенка
1 — изменения в характере дыхания	Неритмичное, нерегулярное, чаще, чем обычно, закатывается, задержка дыхания
Руки	
0 — расслаблены/обычное положение	Нет мышечной ригидности, периодически случайные движения рук
1 — согнуты/разогнуты	Напряжение, повышение тонуса рук, ригидное и/или быстрое сгибание/разгибание рук
Ноги	
0 — расслаблены/обычное положение	Нет мышечной ригидности, периодически случайные движения ног
1 — согнуты/разогнуты	Напряжение, повышение тонуса ног, ригидное и/или быстрое сгибание/разгибание ног
Поведение ребенка	
0 — спит/бодрствует	Тихо себя ведет, мирно спит или бодрствует, периодически двигает ногами
1 — возбужден	Возбужден, не отдыхает и не успокаивается

### Шкалы измерения боли

Шкалы, используемые для оценки боли у детей младшего возраста, могут оказаться чрезвычайно полезными для практической работы, так как позволяют оценить субъективные ощущения ребенка по объективным признакам. Они же позволяют отделить эмоциональную составляющую боли от физической. Условием их применения, обеспечивающим хорошие результаты для диагностики болевого синдрома, являются не только учет клинической ситуации, состояния здоровья и развития ребенка, но также наличие широкого круга медицинских работников, знающих специфику тестирования [5–7].

Некоторые шкалы используют поведенческие и физиологические методы оценки боли и переводят их в облегченные для понимания численные выражения интенсивности боли. Кроме того, следует различать осо-

бенности поведения детей в различном возрасте, поэтому важно применять шкалы лишь в той возрастной группе, для которой они предназначены.

К сожалению, работа с указанными шкалами представляет некоторую сложность и требует опыта в оценке поведенческих реакций ребенка.

Так, *шкала NIPS* (Neonatal Infant Pain Scale) предназначена для оценки боли у детей в возрасте до одного года и включает несколько подробно описанных разделов: выражение лица, крик, характер дыхания, положение конечностей и поведение ребенка (табл. 1). Уровень более 3 баллов при оценке свидетельствует о наличии боли; максимальное значение — 7 баллов.

*Шкала CHEOPS* (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale) включает большое количество различных вариантов поведенческих (табл. 2), вербальных реак-

**Таблица 2.** Шкала CHEOPS для определения выраженности боли у детей в возрасте от 1 года до 7 лет

Показатель	Поведение	Баллы	Описание
Крик	Нет крика	1	Ребенок не кричит
	Стонет	2	Ребенок стонет или негромко вокализует молчаливый крик
	Плачет	2	Ребенок плачет, но крик негромкий или хнычущий
	Громко кричит	3	Ребенок кричит в полный голос, рыдает, крик может сопровождаться жалобами или присутствовать без них
Лицевая мимика	Сложная	1	Нейтральное выражение лица
	Гримаса	2	Выставляется только при негативном выражении лица
	Улыбается	0	Выставляется только при определенно позитивном выражении лица
Вербальные реакции	Отсутствуют	1	Ребенок не говорит
	Жалобы, не касающиеся боли	1	Ребенок жалуется, но не на боль («Я устал», «Хочу пить», «Где мама»)
	Жалобы на боль	2	Ребенок жалуется на боль
	Оба типа жалоб	2	Ребенок жалуется на боль и предъявляет еще другие жалобы («Я устал», «Хочу пить», «Где мама»)
	Позитивный настрой ребенка	0	Ребенок контактен, позитивно настроен, говорит о разных вещах, не связанных с болью, и не жалуется
Тело	Нейтральная позиция	1	Тело (не конечности) расслаблено, торс неподвижен
	Смещение	2	Тело ребенка смещается или извивается
	Напряжение	2	Тело изогнуто или напряжено
	Дрожание	2	Тело дрожит или непроизвольно сотрясается
	Вертикальное положение	2	Ребенок в вертикальной или приподнятой позиции
	Ограничение подвижности	2	Движения тела ограничены
Прикосновение к месту боли (ране)	Не трогает рану	1	Ребенок не трогает или не царапает рану
	Тянется к ране	2	Ребенок тянется к ране, но не трогает ее
	Трогает рану	2	Ребенок слегка прикасается к ране или источнику боли
	Царапает болезненное место	2	Ребенок энергично хватает или царапает болезненное место (рану)
	Напряжение	2	Руки ребенка напряжены
Ноги	Нейтральное положение	1	Ноги могут быть в любом положении, но расслаблены, включая легкие плавающие движения или отдельные движения в ногах
	Поеживание/удары ногами	2	Совершенно беспокойные или безостановочные движения ногами и/или выбрасывание ноги/стопы
	Подняты/напряжены	2	Ноги напряжены и/или подняты и прижаты к туловищу
	Ребенок стоит	2	Стоит, в том числе на коленях, или приседает
	Напряжение	2	Ноги опущены вниз, движения ограничены

ций и мимической картины, а также положение тела; позволяет провести анализ реакции ребенка на травму различного генеза. Значение более 4 баллов свидетельствует о наличии у ребенка боли. Максимальное значение — 13 баллов.

### Самооценка боли

Обычно такой метод оценки боли применяется у детей старше 4 лет, однако сильно зависит от степени психоэмоционального развития ребенка. Примерно в возрасте 4–5 лет ребенок может различать понятия «больше», «меньше», «так же»; возможно применение для оценки болевого синдрома лицевой шкалы боли. Это довольно простая шкала с ограниченным набором функций. Между 7 и 10 годами ребенок обретает навыки по измерению, классификации и группировке предметов в возрастающем или убывающем порядке. В возрасте 10–12 лет дети окончательно дифференцируют степень физиологической интенсивности боли и отделяют ее от аффективного психоэмоционального компонента, могут оценивать обе составляющие, независимо друг от друга. В связи с чем для детей старше 7 лет используют визуально-аналоговую (рис.), цифровую, вербальную шкалы.

### Купирование и профилактика боли

**Ведение болевого синдрома** предусматривает соблюдение общих принципов обезболивания у детей, определяемых следующими задачами [1]:

- изменить обратимый процесс: по возможности лечить причину, лежащую в основе процесса;
- определить патофизиологию боли (например, ноцицептивная или нейропатическая), чтобы подобрать максимально эффективное обезболивание;

- использовать фармакологические и нефармакологические методы обезболивания;
- принимать во внимание любой психосоциальный стресс у ребенка, например беспокойство, связанное с разобщением;
- постоянно оценивать в динамике эффективность терапии.

**Нефармакологические методы** помогают путем воздействия как на ребенка, так и на его родителей уменьшить чувство страха. Перечень нефармакологических методов, имеющих статистически достоверную эффективность, включает:

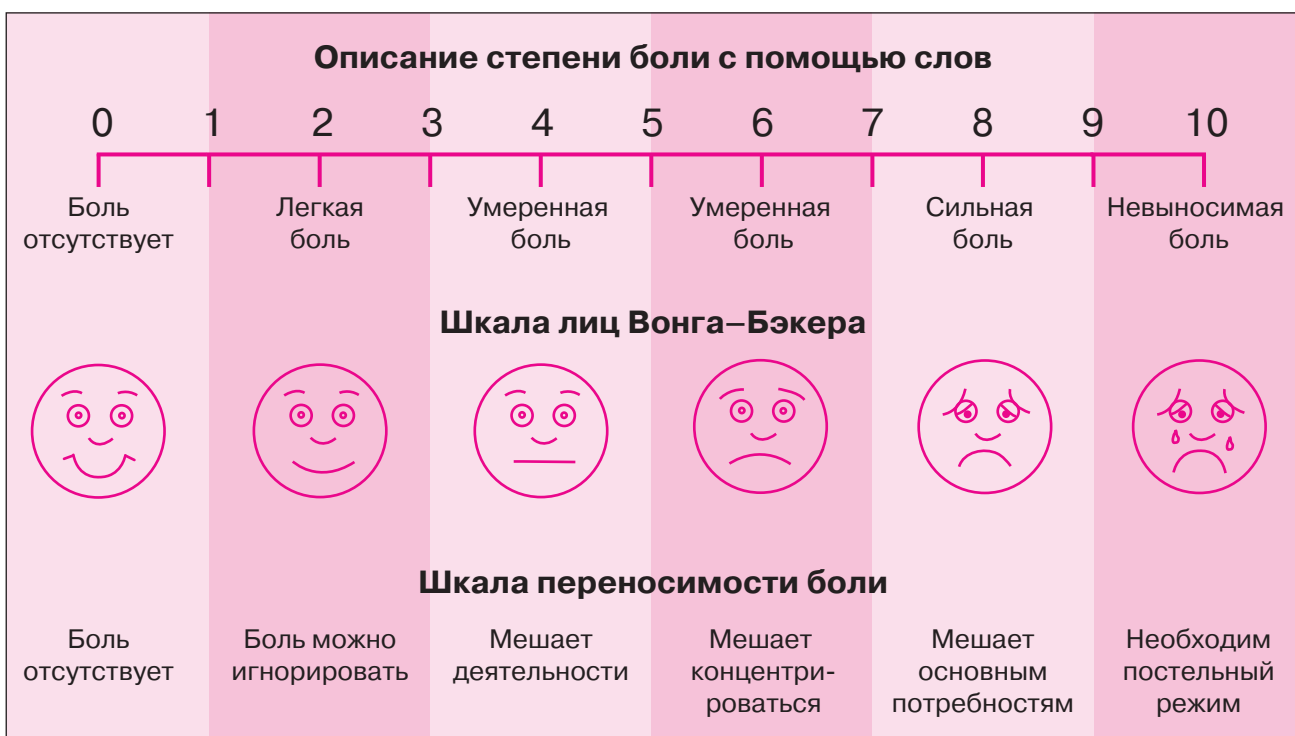
- тепло, пеленание, кормление, утешение;
- бережное отношение и поддержку при перемене положения;
- отвлечение внимания, развлечение;
- релаксацию и гипнотические упражнения;
- массаж и музыкальную терапию.

**Фармакологические методы** предусматривают соблюдение следующих принципов:

- «через рот»: анальгетики должны приниматься по возможности перорально;
- «по часам»: анальгетики следует назначать по графику (с учетом времени действия препарата), а не по необходимости (когда заболит);
- «индивидуальный подход к ребенку»: обезболивание должно быть подобрано с учетом особенностей конкретного ребенка, так как восприятие боли индивидуально у каждого пациента;
- «по восходящей»: в соответствии с «лестницей обезболивания» ВОЗ.

**Лестница обезболивания ВОЗ** предусматривает 2 ступени. Принцип «по восходящей» состоит в том, что

**Рис.** Визуально-аналоговая шкала для определения выраженности боли у детей старше 7 лет  
[www.aformula.ru/rus/ntr/bolj/kak\_i\_pocemu\_voznikaet\_bolj]





лечение начинается с анальгетиков 1-й степени, и если они неэффективны, то переходят к более сильным препаратам 2-й степени.

Существуют 3 типа анальгетиков:

1. Ненаркотические.
2. Наркотические.
3. Аdjюванты (лекарства, которые не являются истинными обезболивающими, но при определенных состояниях оказывают анальгетический эффект).

#### Шаг 1

- Ненаркотические анальгетики ± адъювант.
- Парацетамол перорально, ректально, ибупрофен перорально в возрастных дозировках.

#### Шаг 2

- Наркотические анальгетики + ненаркотические анальгетики ± адъювант.
- Морфина сульфат в возрастных дозировках парентерально (в России).

Адъювантные анальгетики могут назначаться вместе с наркотическими и ненаркотическими анальгетиками. Эффективное использование препаратов данной группы позволяет снижать дозы наркотических анальгетиков. Широко используемые адъювантные анальгетики:

- кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон): при сдавлении нервных корешков спинного мозга;
- антидепрессанты (амитриптилин): при болях, связанных с повреждением нервов;
- антиэпилептические препараты (карбамазепин) в сочетании с антидепрессантами;
- спазмолитики: при висцеральной боли, связанной с растяжением и коликами;
- мышечные релаксанты (диазепам, клонидин): при дистониях, мышечных спазмах.

Лекарственные средства для профилактики боли, связанной с процедурами и манипуляциями, включают:

- аппликацию местных анестетиков (крем Эмла наносится за 1 ч до процедуры при проведении катетеризации периферических вен);
- местную анестезию (инфильтративная или проводниковая анестезия ропивакаином или лидокаином при проведении дренирования полостей, наложения швов и т.д.);

- бензодиазепины назначаются при выраженном беспокойстве ребенка, однако они не обладают обезболивающим эффектом, поэтому должны назначаться в комбинации с анальгетиками [1].

Ребенок — это постоянно развивающаяся система, не обладающая всеми необходимыми навыками и связями для адекватного функционирования в зависимости от изменяющихся физиологических, психоэмоциональных и социальных условий окружающей его действительности. Незрелая нервная система и малый жизненный опыт, непонимание значения вербальных маркеров делают процесс восприятия и оценки такого субъективного ощущения, каким является боль, очень трудно поддающимся количественному анализу. Оценка болевого синдрома у детей должна проводиться, на наш взгляд, комплексно. В процессе оценки болевого синдрома проводится опрос самого ребенка (естественно, если возраст и состояние нервной системы позволяют сделать это), при необходимости — его родителей или опекунов. Также проводится полное клиническое обследование маленького пациента. Наконец, третьим этапом является применение различных шкал (выбор зависит от возраста больного и клинической ситуации). Особо следует отметить тот факт, что до сегодняшнего дня не был создан «золотой стандарт» шкалы измерения боли, поэтому современный врач может применять в своей работе все существующие методы оценки болевого синдрома с целью его купирования. 1 марта 2012 г. ВОЗ опубликовала новое руководство по ведению персистирующего болевого синдрома у детей. С момента публикации предыдущего руководства произошли существенные изменения, включая переход от трехступенчатой «обезболивающей лестницы» к двухступенчатой системе. В связи с этим представленный материал освещает не только принципы оценки и купирования боли у детей, но и новые рекомендации по обезболиванию.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оценка и ведение болевого синдрома у детей. М.: ООО «Издательство Проспект». 2013. 96 с.
2. Кривошапкин А.Л. Физиология боли. Современные концепции и механизмы. Обзор иностранной литературы. URL: <http://www.painstudy.ru/matls/review/fizio.htm>
3. Garcia-Larrea L., Magnin M. Pathophysiology of neuropathic pain: review of experimental models and proposed mechanisms. *Presse Med.* 2008 Feb; 37 (2 Pt. 2): 315–40. Epub 2008 Jan 1.
4. Рыжков В. Позитивная неврология. СПб.: Нормедиздат. 2013. С. 70.

5. Agostoni E., Rigamonti A., Aliprandi A. Thunderclap headache and benign angiopathy of the central nervous system: a common pathogenetic basis. *Neurol Sci.* 2011; 32 (Suppl. 1): 55–59.
6. Asiedu M.N., Tillu D.V., Melemedjian O.K., Shy A., Sanoja R., Bodell B., Ghosh S., Porreca F., Price T.J. Spinal Protein Kinase M (zeta) Underlies the Maintenance Mechanism of Persistent Nociceptive Sensitization. *J Neurosci.* 2011; 31 (18): 6646–6653.
7. Aubrun F., Langeron O., Quesnel C. et al. Relationship between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology.* 2003; 98: 1415.