

Nationella riktlinjer för prevention och behandling av smärta i nyföddhetsperioden



Svensk barnsmärtförening

<http://www.svenskbarnsmartforening.se>

2002
reviderat 2003
reviderat 2009
reviderat 2013

Nationella riktlinjer för prevention och behandling av smärta i nyföddhetsperioden

Internationella riktlinjer för prevention och behandling av smärta hos nyfödda utarbetades först av en grupp specialister i "Neonatal Pain Consensus Group" (1). Baserat på dessa riktlinjer presenterades 2001 ett förslag till nationella riktlinjer för prevention och behandling av smärta hos nyfödda av arbetsgruppen för neonatal smärtbehandling inom Svensk Barnsmärtförening (2). Dokumentet förankrades inom berörda specialiteter. Föreliggande dokument är en uppdaterad version (2013) av ursprungsdokumentet. Arbetet pågår, både i Sverige och internationellt, med en rekommendation baserad på evidensgradering. Socialstyrelsens arbete med vårdprogrammet "Säker nyföddhetsvård – extrem prematuritet" har delvis legat till grund för revisionen av riktlinjerna 2013.

Det svenska förslaget till nationella riktlinjer har utarbetats av:

Maria Gradin, sjuksköterska, doktor i medicinsk vetenskap, Universitetssjukhuset Örebro.

Björn A. Larsson, överläkare, medicine doktor, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm.

Viveka Lind, sjuksköterska, doktor i medicinsk vetenskap, universitetslektor Umeå universitet

Bo Selander, överläkare, Centralsjukhuset Kristianstad. (enbart 2002 och rev 2003)

Elisabeth Norman, överläkare, medicine doktor, Skånes Universitetssjukhus, Lund (enbart rev 2009 och 2013)

Mats Eriksson, sjuksköterska, docent, Universitetssjukhuset Örebro (enbart rev 2013)

De riktlinjer som presenteras här syftar till vägledning i den kliniska vardagen. Även om riktlinjerna i första hand riktar sig till neonatala intensivvårdsavdelningar kan dokumentet anpassas också till vårdavdelningar med annan inriktning. Dokumentet kan användas som underlag vid utformning av regionala riktlinjer och utbildningsprogram på respektive vårdinrättning

Vi rekommenderar att man med hjälp av dessa riktlinjer lokalt skapar PM utifrån den kunskap, erfarenhet och de väl inarbetade rutiner och läkemedel som personalen är förtrogna med. Osäkerhet avseende farmakologisk behandling kan medföra såväl underbehandling som felbehandling och kommer inte det sjuka barnet tillgodo.

Faktaruta

Apoptos – ”programmerad celldöd” är ett tillvägagångssätt för celler i organismer att på ett kontrollerat sätt begå ”självord” utan att skada sin omgivning. Apoptos är en viktig biologisk mekanism inom normalfysiologin och ingår som en naturlig del i hjärnans utveckling.

Clearance – ett farmakologiskt och fysiologiskt begrepp; ett mått på den hypotetiska plasmavolym som är helt befriad från en viss substans per tidsenhet när blodet passerar exempelvis njuren under sin cirkulation i kroppen.

Exitotoxicitet – en process i centrala nervsystemet som leder till död av nervceller och uppstår när stora mängder av signalsubstanser orsakar alltför höga intracellulära koncentrationer av kalciumjoner. Bindning av glutamat till NMDA-receptorer kan t.ex. orsaka ett stort inföde av kalcium i cytoplasman vilket är deletärt för cellandningen. När neuronet spricker till följd av detta släpps det ut ännu fler signalmolekyler och en ond cirkel av överstimulans upprätthålls på detta sätt i en begränsad del av hjärnan tills alla celler har dött.

Farmakodynamik – läran om läkemedlens effekter i kroppen. Effekten av ett och samma läkemedel är beroende av ålder, vikt, sjukdom, dosering mm.

Farmakokinetik – läran om läkemedels omsättning i kroppen, dvs om hur halterna av ett läkemedel i kroppen förändras genom de tre processerna absorption, distribution och elimination.

Freestyle® – blodsockermätare för kapillär men relativt smärtfri provtagning

Glucoronidering – ett nedbrytningssteg i levern då en vattenlöslig komponent (tex glucuronsyra) ”hängs på” en metabolit som sedan kan elimineras via urinen. Kapaciteten för glucoronidering är under de tre första levnadsmånaderna.

INSURE – **IN**tubation för **SUR**faktantadministration och direkt därefter **Ext**tubation

Metabolism – ämnesomsättning.

Nociception – en upplevelse av att vävnad skadas, vilket ofta är liktydigt med smärta, smärtperception.

Sensitisering – en ökad känslighet såväl i nociceptorer (smärtreceptorer) som i ryggmärg och hjärna. Ses ofta i kombination med en försämrad centralt styrd smärthämning.

Tolerans – en process där neuroadaptation uppstår genom receptor-desensitisering med minskad effekt av respektive läkemedel som följd.

“Wind up” fenomen – ett tillstånd av ökad central nociceptiv sensitisering. NMDA-receptorn deltar ofta i denna mekanism, som även kan leda till exitotoxicitet och apoptos.

μ-receptorn - opioider verkar genom receptoragonism, och μ-receptorn är viktigast för att förmedla smärtstillande effekt.

Bakgrund

Det finns vetenskapliga belägg för att foster/barn kan erfara smärta från gestationsvecka 20-22 (3). Studier som genomförts med NIRS (near infrared spectroscopy) (4, 5) och EEG (6) påvisar, också hos premature barn, kortikal reaktion vid smärtstimulering. Det nyfödda barnet har ett utvecklat såväl neuroanatomiskt som neurokemiskt (transmittorsubstanser) system för smärtperception (nociception), men de nedåtstigande, smärtinhiberande banorna är inte fullt utvecklade. Detta medför att de, jämfört med äldre barn och vuxna, har ett sämre utvecklat skydd mot smärtimpulser vilket ger förstärkt smärtreaktion och också mer negativa smärtrelaterade långtidseffekter (7). Enstaka tillfällen med högintensiv smärta eller upprepade smärtstimuli under neonatalperioden, främst hos de prematurfödda barnen, kan leda till neurofysiologiska och neuropsykologiska restsymptom och ett förändrat smärtbeteende senare i livet (8-14).

Det sjuka nyfödda barnet utsätts för inte bara sjukdomsrelaterad smärta, utan genomgår under sjukhusvård också nödvändiga men smärtsamma diagnostiska och terapeutiska procedurer (15, 16). Våra möjligheter att minimera negativa sena konsekvenser av våra vårdinsatser är begränsade. Med adekvat användning av omgivnings- och beteendestöd samt, vid behov, farmakologiska metoder är det dock möjligt att förebygga, reducera eller helt eliminera smärta i de flesta kliniska situationer (17, 18).

Vi bör förutsätta att smärtupplevelsen i nyföddhetsperioden har liknande karaktär och intensitet som hos den vuxne och därför bör behandlas på liknande sätt. Nyfödda barn uppvisar dock ett kraftigare hormonellt, metabolt och kardiovaskulärt svar på kirurgiska ingrepp (19), jämfört med äldre barn och vuxna, vilket talar för att de har en ytterligare accentuerad upplevelse av smärta. Vissa effekter av smärta såsom sensitisering och ökat sympatikusaktivitet kan uppstå utan att smärtan når cortex. Smärta skall därför behandlas även om barnet för tillfället saknar medvetande t ex vid sedering/anestesi (20).

Mekanismer som excitotoxicitet och apoptos är avgörande faktorer i det centrala nervsystemets (CNS) mognad. Läkemedel med analgetisk/sedativ effekt kan vara potentiellt skadliga, direkt relaterat till toxisk påverkan på den omogna hjärnan (såsom apoptotisk neurodegeneration), eller indirekt som en påverkan till följd av negativa biverkningar såsom hypotension och/eller hypoxi. Neurotoxisk påverkan på den omogna hjärnan och kvarstående funktionsnedsättning finns väl beskrivet inom experimentell djurforskning (21, 22), men huruvida detta gäller även i vår kliniska verklighet och vården av nyfödda barn är fortsatt oklart då studier saknas (23, 24). Uppföljningsdata hos barn som fått sedativa och/eller analgetiska läkemedel under neonatalperioden är få och motsägelsefulla (25-28).

Våra verktyg för behandling av olika typer av smärta i nyföddhetsperioden är därför begränsade. Metabolism och clearance av de flesta analgetiska preparat är nedsatt i nyföddhetsperioden, speciellt uttalat är detta hos för tidigt födda barn (29, 30). Enl EU-direktiv behövs farmakokinetiska, -dynamiska och -genetiska studier för att garantera barnen en säker och optimal behandling med läkemedel som är utprovade, anpassade och doserade efter sjuka nyfödda barns förutsättningar och behov (31).

Balansen mellan för- och nackdelar med farmakologisk behandling av smärta hos nyfödda barn är svår men av största betydelse.

I dag rekommenderas en s.k. *balanserad strategi* vilket innebär att barnen skall försäkras smärtfrihet i första hand med icke-farmakologiskt omhändertagande (i detta dokument definierat som optimerad vårdmiljö och beteendestöd), men vid behov utefter objektiv smärtskattning och enligt algoritm (32) med farmakologisk behandling - dock ej i högre doser än nödvändigt, och företrädesvis med läkemedel som är testade och befunda säkra i den neonatala populationen (33, 34).

Förutom risken för negativ påverkan på CNS-utvecklingen, kan obehandlad smärta medföra andra konsekvenser som t.ex. ökad stress vilket kan ha negativa konsekvenser för sårhäkning, immunförsvar, cirkulation och tillväxt.

Sammanfattningsvis bör invasiva åtgärder begränsas till ett absolut minimum hos sjuka nyfödda barn, dessutom bör sensorisk stress minimeras. Detta gäller i ännu högre grad det prematura barnet.

Baserat på aktuell vetenskap föreslås följande riktlinjer;

Smärtbehandling i nyföddhetsperioden bör inkludera

- Smärtskattning med validerade patient- och situationsspecifika smärtskattningsinstrument
- Optimerad vårdmiljö och beteendestödande vårdmetoder
- Behandling enl. balanserad strategi (se ovan) vid vanligt förekommande procedurer och tillstånd
- Läkemedel som är testade och bedömda säkra för förebyggande och behandling av neonatal smärta.

Smärtskattning

Grunden för adekvat och säker behandling av nyfödda och sjuka barns smärta utgörs av regelbunden smärtskattning. Det saknas fortfarande instrument för helt objektiv smärtskattning och vi förlitar oss idag på skattning med smärtskalor, validerade för olika populationer (gestationsåldrar) och kliniska situationer (akut procedursmärta alt kontinuerliga smärta stress vid postoperativ vård och/eller respiratorbehandling). Smärtskattning skall vid behov leda till åtgärd i form av optimerad vårdmiljö, beteendestöd eller farmakologisk behandling som sedan skall följas upp med ny skattning för evaluering av effekten av given åtgärd (35).

Det finns ett flertal smärtskattningsinstrument för nyfödda barn avsedda både för akut smärtsamma procedurer (tabell 1) och för pågående smärta/stress till följd av intensivvård och/eller postoperativ smärta (tabell 2). Förmågan hos ett svårt sjukt barn att kommunicera smärta och stress är nedsatt, och det finns en stor risk för att deras smärta underskattas. De kliniska uttrycken för akut och pågående smärta skiljer sig åt. Den akuta smärreaktionen medför en snabb aktivering av fysiologiska och beteendeparametrar som ofta klingar av inom några minuter; barnet rynkar ihop ansiktet och kuper tungan, gråter, kan få oregelbunden andning (inklusive apné) och hjärtfrekvensen stiger eller sjunker. Vid den etablerade, pågående smärtan har barnet en förhöjd basal stressnivå. Det behövs inte så starka akuta smärtestimuli för att ett barn i denna situation ska utsättas för excessiv stress. Symtomen hos framför allt de små prematura barnen blir annorlunda än vid akut smärta och liknar mer utmattning med uttryckslöshet och minskad variabilitet i fysiologiska parametrar, men också med en irritabilitet och försämrad sömn (36). Detta kan också ses hos de sjukaste fullgångna barnen (32, 37).

Grundläggande förutsättningar för tillförlitlig smärtskattning och därmed adekvat smärtbehandling:

- Smärtskattning bör genomföras före och efter alla smärtsamma procedurer.
- Vid smärtskattning som resulterat i smärtbehandling bör effekten av denna utvärderas med ny smärtskattning.
- Smärtskattning bör under neonatal intensivvård genomföras och dokumenteras med samma regelbundenhet som bedömning av övriga vitalparametrar och bör därför ske med instrument som är lätta att använda i klinisk vardag.
- Smärtskattning bör ske med validerade smärtskattningsinstrument som är utformade för olika gestationsåldrar.
- Specifika och för detta ändamål utvecklade skattningsinstrument bör användas för bedömning av procedursmärta (tabell 1), respektive postoperativ och kontinuerlig smärta/stress (tabell 2).

Optimerad vårdmiljö och beteendestödjande åtgärder

Generellt bör man vid alla procedurer tänka på att sträva efter en optimal icke-stressande vårdmiljö och använda beteendestödjande vårdåtgärder. Familjecentrerad, relationsbaserad vård bör utgöra bas för all verksamhet runt barnet (38). Smärtreaktionen hos underburna barn påverkas av hur vården i övrigt genomförs. Barnet bör vara mätt, torrt, varmt och omhållt samt erbjudas 30 % sockerlösning och sugmöjlighet (se detaljer nedan) för att klara smärtsamma procedurer bättre. Upprepade vårdhandlingar under dygnet och i nära anslutning till en smärtsam procedur framkallar större smärt/stressreaktion hos barnet och ökad svårighet för barnet att själv återhämta sig (39-42). Sträva efter att ge alla nyfödda barn utvecklingsstödjande vård liknande NIDCAP® (Neonatal Individualized Developmental Care Assessment Program (43), och planera om möjligt de procedurer som ska göras med barnet i samråd med föräldrarna (44).

- **Anpassa omvårdnaden utifrån det enskilda barnets mognadsgrad och känslighet** (43, 45). Då så är möjligt, planera ingrepp/provtagning efter barnets rytm och behov av hjälp till stöd inför, under och efter ingreppet. Minska andra störande stimuli såsom ljud och aktivitet på vårdsalen och skydda barnet från direkt ljus i ansiktet.
- **Minimera antalet smärtsamma ingrepp:** ”Samla ihop” prover till så få smärtsamma provtagningstillfällen som möjligt. Överväg centrala katetrar eller artärnål vid behov av upprepad provtagning. Då prover inte kan aspireras ur intravenös eller intraarteriell kateter, är venös provtagningsteknik i de flesta fall skonsammare och effektivare än kapillära hälstick (46).
- **Överväg alternativa provtagningsmetoder** med t ex Freestyle® (47, 48) eller transkutan bilirubinmätning (49). Vid hälstick ska automatisk fjäderbelastad lansett användas (50).
- **Stöd barnets försök till självreglering:** Ha *alltid* en medhjälpare eller barnets förälder som tröstar och håller om barnet vid provtagning eller andra vårdprocedurer (51, 52). Hjälp barnet behålla en ihopkrupen ställning under och efter en procedur genom ombäddning, inlindning (53) eller genom att hålla om barnet med händerna (51, 52, 54). Låt barnet få utrymme att sträcka sig lite/ värja sig och hjälp därefter barnet att komma ihop igen i vilsamt läge. Stöd även barnets försök till självreglering genom aktiviteter som att hålla barnets hand mot dess mun eller ansikte, låta barnet gripa tag i vårdarens hand eller annat tillgängligt och att stödja fötterna mot något. Beröring, syn och hörselintryck avpassas till barnets mognadsgrad och känslighet.
- **Hud-mot-hud kontakt med en förälder** har en smärtlindrande funktion (54). Starkare avledande stimuli, som t.ex. att massera (55), använda ljud, t ex speldosor eller sång (56-58) och mobiler, kan användas till mer mogna och stabila barn, enskilt eller i kombination (59, 60).
- **Amning/matning av barnet innan eller under proceduren** har visat sig ha en smärtlindrande effekt (61).
- **Låt barnet suga på napp eller egen eller förälders hand/finger** (54), gärna i kombination med oral sockerlösning (62, 63) (se Läkemedel nedan).
- **Var uppmärksam på barnets beteende och ge paus vid behov.** Ge paus med vila före och efter proceduren och stanna kvar hos barnet tills det upplevs vara i balans igen.

Behandlingsstrategier vid vanligt förekommande procedurer

Generellt gäller att:

- Samtliga procedurer bör ske med individuellt omvårdnadsstöd till barnet, valda ur ovan listade åtgärder, och med iakttagande av barnets signaler på stress och smärta.
- Smärtsamma interventioner bör ske under smärtlindring med 30 % sockerlösning i kombination med napp, om möjligt hud mot hud (ej noterat specifikt för varje procedur nedan). En fördel är om man kan amma/mata barnet innan eller under proceduren.
- Var väl förberedd och se till att ha allt materiel är framtaget, se till att arbetsställningen är bekväm och att medhjälpare finns till hands.

Ett flertal studier visar att morfin inte ger tillräcklig smärtlindring vid akut måttlig procedursmärta (64, 65). Vi har därför valt att inte generellt rekommendera opioider inför procedurer med undantag av kraftigt smärtsamma procedurer såsom intubationer, friläggning och pleuradränage. Däremot kan opioider ha effekt på smärta efter den akuta proceduren och att de kan ges av denna anledning inför de procedurer som förväntas medföra sådan, t.ex. inläggning av thoraxdränage. Studier saknas avseende många av de nedanstående procedurerna (65).

- **Artärpunktion / Perifer artärkateter**

Överväg subkutan infiltration med lokalanestetikum för att erhålla smärtfrihet och undvika kärlspasm. EMLA kan användas på insticksstället.

- **Blåspunktion**

EMLA kan appliceras på insticksstället.

- **Borttagande av häfta, klisterelektroder och liknande**

Det är viktigt att använda korrekt teknik och också gärna medel som underlättar borttagandet av häftan från huden.

- **Centralvenös kateter**

Ingreppet genomförs oftast i full narkos i kombination med röntgengennomlysning. Om detta inte är möjligt föreslås samma strategi som vid friläggning av artär eller ven.

- **Friläggning av perifer artär eller ven**

Subkutan infiltration med lokalanestetikum bör användas.

Inför ingreppet kan även en bolusdos av ett kortverkande analgetikum ges.

- **Intubation**

Vid behov av omedelbar postnatal intubation prioriteras oftast den fria luftvägen framför behovet av analgesi/anestesi. Intubation utan analgesi eller anestesi bör endast genomföras vid återupplivning eller liknande akut situation där man inte har någon intravenös infart att tillgå (1, 65-67).

I Sverige finns flera olika lokala sjukhusstrategier för läkemedelsadministration inför intubation. För närvarande finns inga vetenskapliga bevis för vilken metod som är att föredra. Ofta använda läkemedel vid intubation inkluderar: antikolinergika (t.ex. atropin), opioider, tiopental, muskelrelaxantia (se nedan). Det är viktigt att man optimerar vårdssituationen och ger barnet stöd också under en intubation. Om snabb extubation planeras, ex vid INSURE-behandling, bör kortverkande anestetika/analgetika användas (68, 69).

Se nedan för specifik info om läkemedelsstrategier.

- **Införande av nasogastrisk / orogastrisk sond (ventrikelsond)**

Optimera vårdmiljön runt barnet och använd beteendestödjande metoder inklusive (om möjligt) napp i kombination med 30 % sockerlösning.

- **Kapillärt hälstick (provtagning)**

Att ”förvärma” hand eller fot inför provtagningen ökar den kapillära cirkulationen och underlättar provtagningen (70). Använd automatisk lansett (50).

Observera att kramandet av hälen förefaller vara stressande och smärtsamt (71). EMLA (72, 73) eller paracetamol (74, 75) ger inte någon effektiv smärtlindring vid hålstick.

- **Lumbalpunktion**

Punktionen kräver att barnet ligger eller sitter med böjd rygg, vilket gör det svårare att stödja barnet på ett bra sätt. Applicera EMLA på insticksstället.

Om barnet är intuberat kan även opioid tillförsel övervägas.

Även lokal infiltration med lokalanestetikum kan övervägas.

- **Navelkateter (artär eller ven)**

Sannolikt är navelkateterinsättning inte en smärtsam åtgärd. Det är att föredra att en person håller barnet stilla, framför fixeringen av extremiteter, vilket kan vara stressande. Optimera vårdmiljön runt barnet och använd beteendestödjade metoder så långt det är möjligt.

OBS! Inga suturer i den innerverade huden runt navelsträngen.

- **Omskärelse**

Omskärelse är ett kirurgiskt ingrepp. Sedvanlig per- och postoperativ smärtbehandling genomförs.

- **Perkutan perifert inlagd centralvenös kateter, ”Silastic-kateter”**

Rekommenderas EMLA på insticksstället samt ev en liten bolusdos opioid i god tid innan ingreppet.

- **Pleuradränage**

Om barnet spontanandas övervägs intubation inför insättning av ett pleuradränage.

Analgetikum (opioid) bör ges innan proceduren påbörjas. Infiltrera subkutan med lokalanestetikum.

Behandling med intravenös paracetamol och/eller opioid, intermittent alternativt som infusionsbehandling bör ske om dränaget skall ligga kvar.

Vid borttagande av dränage rekommenderas samma strategi, eventuellt i kombination med napp och sockerlösning.

- **Rensugning av luftväg**

Rensugning av luftväg är en stressande procedur och smärtsam om den utförs felaktigt.

Endotrakeal sugning bör därför endast utföras på klinisk indikation.

- **Subkutan / intramuskulär injektion**

Intravenös injektion är i regel förstahandsval.

EMLA kan appliceras på insticksstället men det är diskutabelt huruvida det är meningsfullt då den underliggande vävnaden inte får full effekt av krämen, och smärtan vid t ex en vaccination kommer från injektionen av vaccinet snarare än nålsticket. Sockerlösning har en avtagande effekt under det första levnadsåret och rekommenderas vid vaccinationer av barn upp till 6-12 mån ålder (76, 77).

- **Venpunktion / Perifer venös kateter**

Bloodprovstagning bör i första hand ske venöst (46) om inte arteriell provtagning via artärkateter/nål är möjlig.

EMLA kan appliceras på insticksstället.

- **Urinkateter**

Applicera Xylocain gel på kateter

- **Ögonbottenundersökning avseende ROP (retinopathy of prematurity)**

Starkt ljus är ofrånkomligt vid undersökningstillfället.

Ögonläkare administrerar ögondroppar som lokalanestetikum (78)

Ytterligare analgetisk strategi vore önskvärd, men i nuläget saknas vetenskapligt underlag (78). De flesta studier visar inte tillräcklig stress- och smärtlindrande effekt av sockervatten vid ögonbottenundersökning (79-81) men i en systematisk analys ses en förbättring jämfört med kontrollgrupperna (82). Barnen bör vara mätta inför undersökningen och behandling med optimerad vårdmiljö och beteendestöd rekommenderas (78, 83). En NIDCAP- intervention ger snabbare återhämtning av barnets stressrespons (84) och tröstnapp minskar stressreaktionen (80).

Läkemedel för behandling av smärta hos nyfödda barn

Smärtbehandling av nyfödda barn bör med all nödvändighet individualiseras utefter barnets gestationsålder, postnatala ålder och sammantagna kliniska status. Generellt sett skall det prematura barnet behandlas med större försiktighet i valet av farmaka och dosstorlek.

Smärtbehandlingen bör alltid ske i första hand ske med beteendestödande åtgärder, och vid behov, utefter smärtskattningsresultat och enligt algoritm (32, 85), med farmakologisk behandling (33, 34).

Barn med uppenbart skäl till smärta (postoperativt, thoraxdrän, sugklockemärke mm) bör alltid erhålla adekvat såväl omvårdnadsstöd som adekvat farmakologisk smärtbehandling, den senare titrerat till adekvat dos med hjälp av frekvent smärtskattning.

Det saknas idag tillräcklig kunskap om neonatal farmakokinetik, -dynamik och -genetik för många analgetika och sedativa. Viss kunskap kan dock vägleda oss något i doseringen av dessa läkemedel. Generellt gäller att (30);

- Absorption och distributionsvolym och proteinbindningsgrad är olika i nyföddhetsperioden jämfört med den vuxne.
- Proteinbindningsgraden av vissa läkemedel är nedsatt (t ex för lokalanestetika) under livets första månader vilket innebär en ökad risk för toxiska reaktioner eftersom det är den fria fraktionen som är biologiskt aktiv.
- Metabolism och clearance av de flesta analgetiska preparat är förlångsammade under nyföddhetsperioden, vilket är speciellt uttalat hos det för tidigt födda barnet.
- En omogen blod-hjärnbarriär kan leda till ökad känslighet för läkemedel som opioider och lokalanestesimedel.
- Det föreligger även en betydande interindividuell variation (eventuellt beroende av genetiska faktorer), både vad avser effekt samt elimination, även i en grupp med samma ålder.

Det är sparsamt med dosrekommendationer i FASS vad gäller majoriteten av läkemedel som används i nyföddhetsperioden. För de flesta av de läkemedel som används för neonatal smärtbehandling saknas fullgod evidens och de dosrekommendationer som finns idag är i många fall fortfarande baserad på en extrapolering av vuxendosering relaterat till vikt, eller på enbart empiri. För kommande generationer av läkemedel finns EU-direktiv med krav på kliniska prövningar även för nyfödda barn, vilket innebär en ökad säkerhet (31).

Administrationssätt

Vid parenteral administration är den intravenösa vägen alltid att föredra, då intramuskulära eller subkutana injektioner tillför patienten ytterligare smärta.

Smärtstillande läkemedel

Opioider

Nyfödda barn, särskilt de prematurfödda, är mer känsliga för opioider och riskerar att utveckla andningsdepression och apnéer. Bruk av opioider i nyföddhetsperioden kräver därför noggrann

monitorering och beredskap för andningsunderstödjande behandling.

Biverkningar av opioider liknar dem man ser hos den vuxna patienten, dvs hypotension, bradykardi, andningsdepression, apnéer, urinretention samt påverkan på den gastrointestinala motiliteten. Effekten och bieffekterna av opioider kan reverseras med naloxon. Att observera är att effekten av naloxon oftast är mer kortvarig än opioideffekten.

Naloxon är en opioidantidot som kan ges i dosen **0,01-0,02/kg iv** vid biverkningar eller överdosering. Observera att halveringstiden är kortare än för morfin varför dosen kan behöva upprepas vid behov.

För att minska opioidbiverkningar rekommenderas till alla barn med infusionsbehandling av morfin **Mixt. Naloxonehydroklorid 10 µg/ml 2- 4 µg/kg x 2- 4 po** att öka vid behov (86). Denna profylax ges också till fastande barn.

Infusion Naloxon i syfte att minska risken för takyfyxi vilket används rutinmässigt hos äldre barn vid behandling med fentanyl kan däremot inte rekommenderas till nyfödda och prematura barn (87).

Långverkande preparat som morfin eller ketobemidon lämpar sig inte för behandling av procedurrelaterad smärta. Vid procedurer övervägs istället kortverkande opioider som t ex fentanyl eller remifentanyl

Morfin

Rutinmässig infusionsbehandling med morfin under respiratorvård har inte visats ha någon säkerställd positiv effekt, däremot finns belägg för allvarliga temporära och/eller permanenta biverkningar (64, 88, 89). Sederig med morfin vid respiratorbehandling av prematura barn bör därför enbart ske vid behov utefter smärtskattningsresultat (90, 91).

Man bör alltid börja med intermitterande behandling; vid behov av frekventa stöddoser rekommenderas i stället infusionsbehandling i titrerad minimal dos.

Metabolismen av morfin är främst beroende av glucuronidering. Det reducerade clearance som kan observeras hos nyfödda barn är sannolikt en effekt av detta systems omognad. Farmakokinetiken är dåligt studerad hos ffa prematura barn (24, 30, 92, 93) men eliminationen förväntas vara förlängd med omogna organsystem. Intravenös administration av morfin rekommenderas framför peroral, då den orala absorptionen anges vara varierande. Morfin har aktiva metaboliter vilket förlänger effektdurationen. Av samtliga dessa skäl bör dosreduktion ske då dessa läkemedel ges till extremt prematura barn.

Nyfödda och ffa prematura barn kan liksom äldre barn och vuxna reagera med blodtrycksfall (94) efter administrering av opioider, och med hänsyn till deras CNS-vulnerabilitet bör stor försiktighet iakttas vid bruk till hemodynamiskt instabila barn.

Dosering vid smärtsstillande behandling (33)

Intermittenta doser	10 – 20 mikrogram/kg iv	prematurnt barn med spontan andning
	50 – 100 mikrogram/kg iv	fullgånget barn med spontan andning
	50 – 100 mikrogram/kg iv	under respiratorbehandling

Om behov (utefter smärtskattningsresultat) av frekventa stöddoser eller vid postoperativ vård rekommenderas infusionsbehandling.

Infusionsbehandling 5 – 20 mikrogram/kg/h iv, eventuellt mer vid behov.
 Startdos: 10 - 20 mikrogram/kg/h iv, därefter titrering till önskvärd effekt.
 Vid hypotermibehandling 5-10 mikrogram/kg/h iv (förlångsammad metabolism) (95)

Fentanyl

Fentanyl är en syntetisk opioid är 50-100 gånger mer potent än morfin, fentanyl utövar sannolikt sin verkan via μ -receptorn. Anslaget är snabbt och durationen är kort. Metabolismen är leverberoende. Fentanyl är relativt välstuderat och data finns avseende användning i neonatalperioden samt även för prematura barn(24, 30, 96). Den farmakodynamiska profilen är gynnsam vad gäller hemodynamisk stabilitet hos svårt sjuka nyfödda barn samt även avseende perioperativ och postoperativ analgesi i samma åldersgrupp. Höga doser kan ge stelhet i bröstkorgen ("chest wall rigiditet") och behov av ökade respiratorinställningar. Toleransutvecklingen är snabbare än för morfin och kräver ofta additiv behandling med andra sedativa läkemedel (97).

Dosering (33)

Intermittenta doser 0,5 – 3 mikrogram/kg iv (som laddningsdos över 15-30 min)
 Infusionsbehandling 0,5 – 3 (5) mikrogram/kg/h iv

Remifentanyl

Remifentanyl påminner om fentanyl i kemisk struktur. Det är en selektiv μ -receptoragonist med ultrakort anslagstid och kortare effektiv halveringstid och effektduration än t ex fentanyl (3-10 minuter hos vuxna). Remifentanyl är en ester som bryts ner av vävnads- och blodesteraser, och metabolismen är därför oberoende av lever- och njurfunktion vilket gör detta läkemedel attraktivt för väldigt nyfödda eller prematurfödda barn (98).

Remifentanyl har studerats ffa för korta procedurer såsom intubationer (69, 99, 100) och har visat lovande resultat.

Det används numera rutinmässigt som infusionsbehandling under generell anestesi, men lämpar sig inte för infusionsbehandling till icke-sederade, icke-paralyserade barn under neonatal intensivvård då thoraxrigiditet med respirationsproblem är en är en vanlig biverkan (33).

Detta läkemedel ska inte användas för spinal eller epidural applikation. Toleransutveckling är snabb.

Dosering

Intermittenta doser 0,5 - 1 mikrogram/kg iv
 Infusionsbehandling 0,1 – 0,5 (1) mikrogram/kg/min iv

Sufentanyl

Sufentanyl är 5-10 gånger mer potent än fentanyl. Metabolismen är leverberoende. Farmakodynamik är liknande den för fentanyl, men drogen är mer potent, har snabbare anslag och en kortare duration. Sufentanyl kan administreras nasalt inför besvärliga procedurer hos större barn. Dokumentation i neonatalperioden är sparsam.

Alfentanyl

Läkemedlet har en mycket kort duration vid intravenös administrering. Dokumentation i neonatalperioden är sparsam.

Ketobemidon

Ketobemidon är ekvipotent med morfin men har fördelen av att metaboliseras utan tillkomst av aktiva metaboliter.

Endast enstaka studier avseende detta preparat finns på nyfödda (101).

Ges ffa postoperativt till fullgångna barn. Utsättning av medicineringen sker successivt, i första hand med minskning av dosmängderna.

Dosering 10 – 25 mikrogram/kg iv x 6-8.

Acetylsalicylsyra, ASA

ASA används inte i nyföddhetsperioden, framför allt på grund av den omogna glycuronideringsfunktionen samt en lägre renal utsöndring av metaboliterna, vilket innebär ett minskat clearance och en förlångsammad elimination.

Eliminationen av ASA uppnår den vuxnes kapacitet vid 1 års ålder.

Ibuprofen och keterolak

Ibuprofen och keterolak används inte rutinemässigt för smärtbehandling i nyföddhetsperioden.

Preparaten har potentiella bieffekter avseende renal toxicitet och trombocytfunktion. Dess kliniska effekt och säkerhet har inte blivit fastställd i kontrollerade studier. Såväl indometacin som ibuprofen används dock för farmakologisk slutning av öppetstående ductus arteriosus hos prematura nyfödda barn.

Paracetamol

Paracetamol är ett accepterat och välstuderat läkemedel för behandling av lindrig till moderat smärta under neonatalperioden. Det kan administreras oralt, rektalt eller parenteralt.

Intravenös beredning av paracetamol, **Perfalgan**[®], har i studier påvisats vara ett väldigt effektivt analgetikum med en effekt jämförbar med opioiders och kan med fördel ges som basbehandling också vid svårare smärta för att med additiv effekt minska behovet av opioider (102).

Postnatal smärta till följd av förlossningstrauma t.ex klavikelfraktur eller svulst efter vakumextraktion får betraktas som lindrig-måttlig och behandlas framgångsrikt med paracetamol som är ett analgetikum och antipyretikum med både perifer och centralnervös effekt. Farmakokinetiska studier av paracetamol påvisar förlångsammad absorption och elimination och stor variabilitet avseende biotillgänglighet hos nyfödda, ytterligare accentuerat hos prematura barn. Dosrekommendationer för såväl peroralt som intravenöst bruk finns för prematura barn ner till gv 28 (103).

Paracetamol metaboliseras primärt i levern och genomgår sulfatkonjugering alternativt konjugering med glucuronsyra. Metaboliterna utsöndras till största delen via urinen. En liten del av paracetamol oxideras i levern av CP450-systemet och ger som resultat en potentiellt hepatotoxisk produkt. Denna metaboliseringsväg är emellertid betydligt långsammare hos den nyfödde, vilket kan anses ha en skyddande effekt på hepatocyterna.

Vid administrering av rekommenderade doser, under kortare tidsperioder, betraktas preparatet som säkert och effektivt i nyföddhetsperioden utan risk för levertoxicitet. Laddningsdos bör ges för att erhålla terapeutisk koncentration. Se dosering nedan (103).

Risk för levertoxicitet kan finnas hos vissa individer vid mer än 2-3 dagars behandling, varför man bör överväga att avsluta behandlingen eller reducera dosen efter tre dagar för att minimera risken för leverpåverkan.

Dosering (33, 103)

Intermittenta doser	Laddningsdos	Underhållsdos
28 – 31 gv	20 mg/kg po/pr	10 mg/kg x 2 po/pr
32 – 36 gv	20 mg/kg po/pr	10 mg/kg x 3 po/pr
> 36 gv	20 mg/kg po/pr	10 mg/kg x 4 po/pr
Intravenös behandling med infusionstid 30 minuter; ≥ 28 gv	20 mg/kg iv	10 mg/kg x 4 iv

Ketamin

Ketamin har länge använts som hypnotikum/anestetikum, bland annat inom krigsmedicinen. I lägre doser har man också använt ketamin och S-ketamin som analgetikum. Effekten medieras via blockad av NMDA-receptorn.

Inom neonatologin används i många länder ketamin som sedering under respiratorbehandling och som premedicinering i samband med procedurer, t.ex vid intubation. Ketamin har i jämförelse med många andra analgetika med samma indikationer, en mer kardiovaskulärt stabiliserande effekt.

Det finns ingen tradition för ketamin inom svensk neonatologi. Det finns i djurstudier påvisat att ketamin i högre grad än andra sedativa och analgetika kan medföra neuroapoptos (104), vilket gör att det bedömts mindre lämpat för vård av nyfödda och prematura barn. Dessa resultat är emellertid inte entydiga (105, 106).

Dosering

Intermittenta doser 0,5 – 1 mg/kg iv

S-Ketamin förefaller vara mer analgetiskt potent samt ge mindre biverkningar än racemiskt ketamin och är fritt från konserveringsmedel. S-ketamin kan även ges nasalt t ex inför besvärliga procedurer. Inom pediatrik intensivvård är det vanligt att addera en infusion av S-ketamin i postoperativa förloppet. Inom neonatalvården är medlet relativt prövat men bör vara tilltalande av flera orsaker, bland annat att det är konserveringsfritt.

Sederande läkemedel

Sedativa läkemedel används företrädesvis till fullgångna barn under intensivvård. Ett utvecklingsanpassat omvårdnadsstöd enligt ovan, eventuellt i kombination med något analgetikum (utefter graden av förväntad smärta) är oftast tillräckligt vid procedurer hos prematura barn. I denna patientpopulation saknas därför oftast indikation för sedativa läkemedel för procedurer med undantag av intubationer då barnet måste försäkras sömn inför bruk av muskelrelaxantia och vid ex MR-undersökning som inte är smärtsamt, men då barnet måste ligga stilla. Bensodiazepiner och Propofol avrådes till prematura barn, se nedan.

Svensk förening för anestesi och intensivvård (SFAI) har nyligen publicerat ”Nationella riktlinjer för sedering av barn på intensivvårdsavdelning”. Även om detta dokument primärt inte är avsett för nyfödda barn kan det vara intressant läsning med en uppdaterad referenslista samt förslag hur man ”översätter” intravenösa sedativa till peroral administrering.

(http://sfai.se/files/Final_version_sedering_BIVA_20121112.pdf)

Många sedativa saknar analgetisk effekt och kan dessutom maskera smärta hos det nyfödda barnet. Sedering av nyfödda bör därför praktiseras endast på strikta indikationer.

För fullgångna kan kombinationsbehandling ofta bli aktuellt med opioid i kombination med midazolam och ev klonidin eller dexmedetomidin. För prematura barn ordineras oftast klonidin för additiv effekt med opioid (34).

Bensodiazepiner

Bensodiazepiner kan användas för att reducera stress och underlätta sömn. Användandet av bensodiazepiner, liksom användandet av opioider eller kombinationen av bägge, kan orsaka andningsdepression och kräver därför monitorering vid användande i neonatalperioden..

Bensodiazepiner bör undvikas vid cirkulatorisk instabilitet. Vi vet idag att toleransutvecklingen är tämligen snabb vid kontinuerlig infusion och att uttrappning av dessa läkemedel kan ta lång tid.

Midazolam är mycket lite studerat hos prematura barn. Enstaka fall med misstänkta kramper har setts efter tillförsel av midazolam till prematura barn vilket kan troligen förklaras av att GABA receptorn, som midazolam verkar på, är excitatorisk hos prematurfödda barn till skillnad från senare i livet då den är inhibitorisk (34).

Hos fullgångna barn kombineras ofta morfin med Midazolam för additiv effekt.

Behandling med bensodiazepiner avrådes för prematura barn ffa pga hypotension och påverkad cerebral cirkulation med försämrade neurologiskt utfall vid uppföljningsstudier (107, 108). Detta läkemedel bör i denna patientpopulation endast användas då optimerad vårdmiljö, beteendestödjande åtgärder eller analgetika inte har tillräcklig sederande verkan.

Dosering

Intermittenta doser 0,05 – 0,1 mg/kg iv

Infusionsbehandling 0,05 – 0,15 mg/kg/h iv – startdos, kan ökas vid behov

Andra sedativa läkemedel

Klonidin

Klonidin är en α_2 -agonist som utövar sin effekt på ett flertal ställen i CNS. I de doser man idag använder med smärtindikation är effekten mildt sederande samt ger en potentiering av andra analgetika. Initialt introducerades klonidin som antihypertensivt läkemedel och kan ge blodtrycksfall och bradykardi varför det inte bör ges till cirkulatoriskt instabila barn utan föregående optimering.

Studier och vetenskapliga referenser saknas för behandling med klonidin till nyfödda barn, men klinisk erfarenhet finns sedan många år även på vissa neonatalavdelningar. Man har i djurstudier kunnat påvisa neuroprotektiva egenskaper (22, 109, 110), men huruvida detta också gäller sjuka nyfödda barn i intensivvård är osäkert.

Vid tilltagande takyfylaxi har man alltmer börjat använda klonidin i syfte att potentiera opioideffekten och minska behovet av opioiddosökning.

Klonidin kan ges antingen som kontinuerlig infusion eller intermittert.

Dosering

Intermittenta doser 1-2 mikrogram/kg iv. alt 2-4 mikrogram/kg x 4-6 (ev. 8) po

Infusionsbehandling 0,1 – 0,3 μ g/kg/h iv med total dygns mängd 2,5 – 7,5 μ g/kg iv

Administreras långsamt under 5-10 min!

Dexmedetomidin

Dexmedetomidin är en potent α_2 -adrenoreceptoragonist som i likhet med klonidin medierar sedativ, analgetisk, anxiolytisk och opioidsparande effekt, men som biverkan också ger hypotension och bradykardi. Man bör därför undvika intravenösa bolusdoser.

Dexmedetomidin är 8 gånger mer selektiv för α_2 -receptorn än klonidin

Liksom klonidin har detta läkemedel också ansetts ha neuroprotektiv effekt (111).

Dexmedetomidin används rutinmässigt vid sedering av barn under pediatrik intensivvård, men det finns ännu inte i bruk i neonatal intensivvård. Det finns inga studier avseende nyfödda barn och enbart någon enstaka fallbeskrivning publicerat från den neonatala populationen (112).

Propofol

Propofol är ett kortverkande anestetikum som ofta används till större barn och vuxna i samband med

olika procedurer.

Farmakokinetiska studier på propofol visar en stor variabilitet med gestationsålder och postnatal ålder hos prematura barn (113). Det finns studier (ffa intubationsstudier, se nedan) som visat positiva resultat av sedering med propofol, men upprepade studier som genomförts på prematura barn påvisar kardiovaskulära biverkningar med ffa hypotension av den grad att man avråder från bruk av propofol till denna patientpopulation (114, 115). Huruvida det finns risk för det s.k. "Propofol-syndromet" hos prematura barn är oklart.

Kloralhydrat

Är ett sedativum för oralt bruk som används på många ställen inför icke smärtsamma procedurer av medellång duration t.ex MR undersökning. Preparatet är dåligt studerat i denna patientgrupp men enstaka studier visar risk för bl.a andningsdepression (116) och försiktighet med noggrann övervakning under och efter undersökningen är nödvändigt. Kombineras med fördel med att barnet matas innan proceduren.

Dosering

(25) 35 – 50 mg/kg po

Lokalanestetika

Användandet av lokalanestetika är tilltalande ur flera aspekter. Behovet av intravenösa analgetika minskar avsevärt och t ex minskad opioidtillförsel innebär att tillmatning och mobilisering kan ske snabbare med en kortare sjukhusvistelse som följd.

De enzymer som behövs för omhändertagande/nedbrytning av lokalanestetika finns redan i nyföddhetsperioden, men vuxen kapacitet uppnås först vid cirka en månads ålder. Med undantag av prilokain, och i viss mån lidokain, ger behandling med lokalanestetika inga toxiska metaboliter.

Acidos, hypoxi, hyperkapne, hyponateremi och hyperkalemi förvärrar toxiciteten av lokalanestetika. Däremot minskar alkalos risken för toxiska reaktioner. Vid misstanke om toxiska reaktioner av lokalanestetika i nyföddhetsperioden, bör man därför försöka optimera nämnda faktorer.

Biverkningar:

Lidokain-överdosering manifesterar sig framför allt med neurologiska symptom (t ex kramper) och kan även ge kardiella biverkningar (hjärtarytmi, hypotension), medan överdosering med Bupivacain framför allt ger kardiella symtom (allvarliga hjärtarytmier). Oftast anläggs pediatrika blockader i generell anestesi, vilket kan maskera tidiga överdoseringssymtom. Idag har man visat att man kan moderera den toxiska effekten med fetthaltiga lösningar som t ex 20% intralipid.

Läs mer på: www.lipidrescue.org.

Lokalanestetika har ett lågt pH vilket kan ge upphov till sveda vid administrering. I de fall detta är ett problem och man avser att använda sig av det mer kortverkande lokalanestesimedlet lidokain, kan man lägga till en vanlig buffert som Natriumbikarbonat i injektionslösningen för att uppnå ett mer fysiologiskt pH. Man bör inte försöka buffra andra lokalanestetika än just lidokain eftersom det lätt uppstår fällningar.

Blanda 2ml natriumbikarbonat (0,6M) med 10 ml lidokain oavsett styrka.
Observera att andra lokalanestetika än lidokain ej kan buffras på detta sätt

EMLA

EMLA-kräm är en emulsion av lidokain och prilokain. 1gram av krämen motsvarar ungefär 1 ml kräm. Koncentrationen av lokalanestetika i EMLA är 5 % (lidokain 25 mg/ml, prilokain 25mg/ml).

Nyfödda barn riskerar utveckla methemoglobinemi, då fetalt hemoglobin lättare oxideras till methemoglobin och eftersom de har låg aktivitet av det enzym som reducerar methemoglobin till oxyhemoglobin. Flertalet studier har gjorts avseende användandet av EMLA till nyfödda barn och barn under 3 månader, utan tecken till methemoglobinbildning (117). EMLA har också använts hos för tidigt födda barn utan sådana komplikationer. Det får dock anses kontraindicerat att kombinera prilokain med andra läkemedel som inducerar methemoglobinemi ex sulfonamider som t ex ingår i trimetoprim-sulfa. Även behandling med kvävemonoxid (NO) kan ge upphov till methemoglobinemi.

EMLA är en säker behandling till nyfödda om dosrekommendationer följs och kombinationer med andra methemoglobininducerande läkemedel undviks.

Doseringsförslag

0 - 3 månader	1 timme före procedur, max 1 gång/dygn – max 1 gram (1ml)
> 30 gv	1 timme före procedur, max 1 gång/dygn – max 0,5 g (0,5 ml)
26 - 30 gv	enstaka doser

EMLA har ingen effekt vid hälstick (73, 118).

Regionala blockader till nyfödda barn

Ett flertal centrala och perifera blockader kan användas i nyföddhetsperioden. Den kanske mest använda blockaden är sakralanestesi. Detta är en sakral epiduralanestesi som är lämplig vid låg bukkirurgi, urogenitala ingrepp samt kirurgi på de nedre extremiteterna. Idag används framför allt levo-bupivakain för sakralblockader.

Anläggande av lumbal epidural blockad på nyfödda barn sker i Sverige enbart på högspecialiserade barnoperationsavdelningar.

Sårkateter

En ny teknik, som ännu inte är väl beskriven i litteraturen, är användandet av en så kallad sårkateter. Katetern är lik en vanlig epiduralkateter men har ett större antal sidohål. Kateterna anbringas subkutant av kirurgen i samband med sårslutning. Peroperativt ges en bolusdos av lokalanestetika och sedan startas en underhållsinfusion som ofta bibehålles i 72 timmar.

Få data finns gällande nyföddhetsperioden. En ny svensk studie visar att metoden verkar säker att använda under 72 timmar hos fullgångna barn och upp till tre månaders ålder. (Plasma concentrations of levobupivacaine in young infants after continuous infusion in a wound catheter. J. Krylborn, C. Bitkover, S. Lundeberg, S. Szpilman, B. A. Larsson., i manuskript).

Penisblockad

Penisblockad har visat sig vara en effektiv och säker teknik för smärtlindring hos nyfödda barn inför omskärelse (circumcision). På många kliniker i Europa genomförs omskärelse i narkos i kombination med penisblockad för perioperativ samt postoperativ smärtlindring.

Oral glukoslösning

En betydande forskning talar för att peroral sockerlösning bör ges innan smärtsamma procedurer hos nyfödda barn (119). Den i Sverige använda beredningen är Glukos 30 %, medan sackaros ofta används internationellt. Glukoslösning ges peroralt, och bör ges två minuter före påbörjad procedur, helst med möjlighet att suga på napp, egen hand eller förälders finger (63, 119, 120) och ges även om barnet fått EMLA (121), eller är nymatat (122).

Doseringsförslag

1 –2 ml till fullgångna barn och 0,05 – 0,4 ml till prematura barn (120, 123-126).

Kan administreras i små uppdelade (fraktionerade) doser. Dosen kan upprepas vb.

Observera: Söta perorala lösningar ska användas endast som smärtbehandling och inte som allmän tröst till barnet. CPAP eller respiratorbehandling utgör inget hinder för att ge sockerlösning.

Det har diskuterats men det finns idag finns inga studieresultat som ger belägg för risk för hyperglykemi, NEC (nekrotiserande enterokolit) eller andra biverkningar vid måttlig användning (< 10 g/dygn) (125, 127-130). Försiktighet bör dock iaktas till de allra minsta prematurena och till barn i respirator bland annat pga risk för hosta eller ulkning med desaturation till följd (131, 132).

Effekten och verkningsmekanismen av söta lösningar har debatterats under senare år. Brittiska forskare kunde i en studie visa att sackaros inte dämpade hjärnaktiviteten vid smärta och ifrågasatte därför den analgetiska effekten (133). Metodiken och slutsatserna i denna studie har starkt ifrågasatts av övriga barnsmärtforskare (54, 134-137) och det finns idag ingen anledning att gå ifrån rekommendationerna om att använda söta lösningar även om mer forskning om verkningsmekanismerna behövs (77).

Läkemedelsalternativ inför intubationer

Intubation utan analgesi eller anestesi bör endast genomföras vid direkt postnatal återupplivning eller liknande akut situation där man inte har någon intravenös infart att tillgå. För att underlätta genomförandet av intubationen och garantera det sjuka barnet smärtfrihet bör man vid alla andra tillfällen tillföra smärtstillande läkemedel inför denna smärtsamma procedur (1, 65-67).

Premedicinering inför intubation varierar utefter vilka förutsättningar som föreligger och det barn som skall intuberas. Valet av läkemedel bör om möjligt ”skräddarsys”, dvs anpassas individuellt efter det specifika barnets aktuella förutsättningar (t.ex. gestationsålder, postnatal ålder, vikt, hemodynamiskt status, sjukdomstillstånd etc), syfte med intubationen och planerad fortsatt vård.

Trots ett stort antal intubationsstudier som samtliga visar att premedicinering inför intubation medför en snabbare och mer lätt genomförd procedur, saknas fortfarande evidensbaserade riktlinjer för vilka preparat som bör väljas som premedicinering (138). Förändrad ventilationsstrategi med företrädesvis vård i CPAP efter kortvarig intubation för INSURE (INtubation för administration av SURfactant och omedelbart därefter Extubation) har medfört att bruk av intubationsläkemedel med kort tid för anslag och duration blivit allt vanligare och en kombinationsbehandling med kortverkande kompletterande läkemedel förordas (67, 139) och har visats effektiv och säker (85) Premedicinering med morfin har ifrågasatts då full effekt bör inväntas och inträder först efter 15-45 minuter (30), och därefter kvarstår i många timmar (85, 140) vilket försvårar en planerad extubation.

Vanligt är att ge en opioid (morfin, fentanyl eller remifentanyl, för översikt av intubationsstudier se (138)) i kombination med ett muskelrelaxerande medel (vanligen suxamethon), men det är då viktigt att barnet verkligen sover innan relaxation sker, vilket kan försäkras genom att addera även ett rent sedativt läkemedel. Ett antikolinergikum i syfte att minska risken för bradykardi bör ges innan övriga preparat.

Läkemedelsadministrationen måste ske sekventiellt utefter de olika preparatens egenskaper och anslagstid. Förutsatt att de alla har kort anslagstid och kort duration skall de administreras i följande ordning; antikolinergikum, sedativum, muskelrelaxantium och till sist opioid (kan medföra thoraxrigiditet och bör därför föregås av relaxation). Om man avser använda morfin bör intubation ske minst 15-20 min efter att läkemedlet administrerats för att garantera barnet analgesi, varav följer att det då måste administreras före alla de läkemedel som har en kort anslagstid. Kombinationer av läkemedel är alltid riskfyllda, och önskvärt är att hitta en effektiv kombination med så få läkemedel som möjligt (138). Det är väsentligt att man på varje enskilt sjukhus tar ställning till vilken strategi man känner sig förtrogen med och väljer att arbeta med (141).

Samtliga av dessa läkemedel som ges i sederande syfte, liksom sederings effekten per se, har blodtrycksfall som känd biverkan, vilket bör beaktas hos cirkulatoriskt instabila barn. Blodtrycket bör därför optimeras innan intubationen genomförs vilket i många fall kan ske med god framförhållning. Viss framförhållning krävs också för att förberedelse och administration av dessa läkemedel skall bli säkra i en situation som många gånger kan bli av akut eller subakut karaktär.

Den traditionella kombinationen av läkemedel inför intubation på Sveriges neontatalavdelningar har tidigare bestått av atropin, morfin (0,1-0,2 mg/kg) och vid behov med tillägg av bensodiazepiner. Denna regim fungerar ofta bra på de allra minsta barnen och har fördelen av viss bibehållen spontanandning pga frånvaro av muskelrelaxantia. Det är emellertid av största vikt att avvakta minst 15 minuter efter administration av läkemedlen innan intubation sker, då barnet annars inte försäkras optimal smärtfrihet då morfineffekten inte hunnit inträda. All idag tillgänglig litteratur avråder från bruk av bensodiazepiner till prematura barn (108).

Det finns också de som valt att intubera nyfödda barn efter premedicinering med enstaka dos Propofol i enlighet med de goda resultat som publicerats (142). Många ser bibehållen spontanandning som en stor fördel vid bruk av detta läkemedel för intubationer. Det finns emellertid också belägg för ffa cirkulatoriska biverkningar och vi avråder från bruk av propofol till prematura och cirkulatoriskt instabila barn, se Propofol ovan.

Generella Doseringsförslag:

Sedativa

Thiopental	2-5 mg/kg iv
Propofol	2,5 – 3 - 4 mg/kg iv

Muskelrelaxantia

Suxamethon	2-3 mg/kg iv
------------	--------------

Opioider

Remifentanyl	0,5-1 mikrogram/kg iv
Fentanyl	0,5-3 mikrogram/kg iv
Morfin	0,1-0,2 mg/kg iv

Sedering för respiratorvård av nyfödda barn

Under pågående respiratorvård skall man utefter gestationsålder, klinisk status och smärtskattningsresultat överväga att tillföra opioid intermittent eller i infusionsform, eventuellt i kombination med sedativa; för fullgångna midazolam, klonidin, dexmedetomidin och för prematurfödda opioid ev i kombination med klonidin (se sedering ovan). Sedering med bensodiazepiner bör undvikas till de prematura barnen (108).

Seponering av smärtbehandling och sedering - Abstinens

Ett fysiologiskt beroende (neuroadaptation) är en normal företeelse vid långvarig smärtbehandling med opioider och/eller bensodiazepiner, och vid en abrupt seponering kan abstinenssymptom uppkomma. Abstinenssymptom kan vara svårtolkade ffa hos de prematura barnen. För utförlig information hänvisas till översiktsartiklar (87, 143, 144).

Patienter som fått smärtbehandling med morfin längre än 5 dagar kan betraktas som fysiologiskt beroende och kräver ofta en successiv seponering av läkemedlet för att undvika abstinenssymtom. För andra opioider, som till exempel fentanyl, kan det vara motiverat med ett uttrappningsförfarande redan efter kortare tids behandling. Som en tumregel bör nedtrappningen ta minst halva den tid som behandlingen har pågått. Förslagsvis kan man initialt minska doser med 30-40% och därefter sikta på att

minska doser med 10-20%/dag.

Vid abstinensgenombrott återgår man till den tidigare dos som inte gav symptom och extra doser morfin eller midazolam kan ges vid behov. Seponeringen kan återupptas efter 24 timmars abstinensfrihet.

Klonidin har i ett flertal studier visat väldigt god effekt både till förebyggande av takyfyxi med utvecklande av abstinens och vid behandling av abstinens (145, 146). Ett tillägg av klonidin kan med fördel göras under uttrappingsfasen av aktuell opioid.

Behandlingen skall startas i låg dos och titreras upp. Denna behandling skall startas parallellt med den minimidos Morfin där barnet är abstinensfritt, varefter morfin bör trappas ut först och klonidin därefter. I första hand minskas dosernas storlek successivt, därefter antalet doser.

Tabell 1. Instrument för skattning av procedursmärta hos nyfödda.

	Premature Infant Pain Profile (PIPP)	Neonatal Facial Coding System (NFCS)	Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)	Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP)
	Används för både prematura och fullgångna	Används för fullgångna och prematura barn	Används för fullgångna barn	Används för prematura barn
Ansiktsuttryck			X	
Rynkade ögonbryn	X	X		X
Ihopknipna ögon	X	X		X
Näs-läppfåra	X	X		X
Öppna läppar		X		
Vertikal munsträckning		X		X
Horisontell		X		
Putande läppar		X		
Spänd tunga		X		X
Darrande haka		X		
Framstickande tunga		X		
Gråt/irritabilitet			X	
Andning			X	
Aktivitet/vakenhet/sömn	X		X	X
Arm/benrörelser			X	
Hand/fot rörelser				X
Hjärtfrekvens	X			X
Saturation	X			X
Gestationsålder	X			
	Oversatt till svenska av M Gradin, A Stigfur, Örebro			
Reliabilitet/validitet	Stevens (149), Ballantyne (150), Stevens (151)	Grunau (152), Peters (153)	Lawrence (154)	Holsti (155), Holsti (156)

Tabell 2. Instrument för skattning av pågående smärta/stress hos nyfödda.

	Comfort	NPASS	EDIN	ALPS Neo	ALPS 1
	Används för både prematura och fullgångna	Används för både prematura och fullgångna	Används för både prematura och fullgångna	Används för alla barn som vårdas på neonatal-avdelning	Används för fullgångna barn upp till 1 månads ålder
Ansiktsuttryck	x	x	x	x	x
Gråt/irritabilitet	x	x			
Andning	x	x		x	x
Interaktion			x		
Oro/tröstbarhet	x		x		
Aktivitet/vakenhet/sömn	x	x	x	x	x
Kroppsrörelser	x		x		
Hand/fot rörelser		x		x	x
Arm/ben rörelser					
Extremitets/muskeltonus	x	x		x	x
Blodtryck	x	x			
Hjärtfrekvens	x	x			
Saturation		x			
Gestationsålder		x			
	Översatt till svenska av Smärtgruppen DSBUS neo-avd, Göteborg	Översatt till svenska av K Hedberg Nyqvist, Uppsala	Översatt till svenska av E Norman, Lund	Utvecklat vid Astrid Lindgrens och Lunds barnsjukhus	Utvecklat vid Astrid Lindgrens barnsjukhus.
Reliabilitet/validitet	Van Dijk (147), Wielenga (157), Van Dijk (158), Van Dijk (159)	Hummel (148), Hummel (160)	Debillon (161), Ancora (162)	Lundqvist, Kleberg et al. 2013 (manuskript skickat för publikation).	Abstract, Skien 2007, Schön et al.

Referenser

1. Anand KJ. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(2):173-80.
2. Larsson BA, Gradin M, Lind V, Selander B. [Swedish guidelines for prevention and treatment of pain in the newborn infant]. *Lakartidningen.* 2002;99(17):1946-9.
3. Van de Velde M, Jani J, De Buck F, Deprest J. Fetal pain perception and pain management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(4):232-6. Epub 2006/04/20.
4. Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJ. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain.* 2006;122(1-2):109-17.
5. Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J, et al. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci.* 2006;26(14):3662-6.
6. Slater R, Worley A, Fabrizi L, Roberts S, Meek J, Boyd S, et al. Evoked potentials generated by noxious stimulation in the human infant brain. *Eur J Pain.* 2009. Epub 2009/06/02.
7. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol.* 2009;5(1):35-50.
8. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet.* 1997;349(9052):599-603.
9. Buskila D, Neumann L, Zmora E, Feldman M, Bolotin A, Press J. Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(11):1079-82. Epub 2003/11/12.
10. Hermann C, Hohmeister J, Demirakca S, Zohsel K, Flor H. Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain.* 2006;125(3):278-85. Epub 2006/10/03.
11. Abdulkader HM, Freer Y, Garry EM, Fleetwood-Walker SM, McIntosh N. Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour. *Early Hum Dev.* 2008;84(6):351-5. Epub 2007/10/30.
12. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, Synnes AR, Cepeda IL, Keidar A, et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain.* 2009;143(1-2):138-46. Epub 2009/03/25.
13. Walker SM, Franck LS, Fitzgerald M, Myles J, Stocks J, Marlow N. Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain.* 2009;141(1-2):79-87. Epub 2008/11/26.
14. Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I, Zohsel K, Demirakca S, Flor H, et al. Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain.* 2010;150(2):257-67. Epub 2010/05/18.
15. Simons SH, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(11):1058-64.
16. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *Jama.* 2008;300(1):60-70.
17. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics.* 2006;118(5):2231-41. Epub 2006/11/03.
18. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, Buckman S, Capparelli EV, Carlo W, et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics.* 2006;117(3 Pt 2):S9-S22.
19. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet.* 1987;1(8524):62-6.
20. Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ. Pain in neonates and infants. 3rd ed. Edinburgh ; New York: Elsevier; 2007. xiv, 329 p. p.

21. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003;23(3):876-82. Epub 2003/02/08.
22. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology*. 2007;107(3):427-36. Epub 2007/08/28.
23. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg*. 2007;104(3):509-20. Epub 2007/02/22.
24. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJ, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatr Res*. 2010;67(2):117-27. Epub 2010/01/22.
25. Roze JC, Denizot S, Carbajal R, Ancel PY, Kaminski M, Arnaud C, et al. Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants: results from the EPIPAGE cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(8):728-33. Epub 2008/08/06.
26. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110(4):796-804. Epub 2009/03/19.
27. de Graaf J, van Lingen RA, Simons SH, Anand KJ, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N, et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: Five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain*. 2011. Epub 2011/03/16.
28. de Graaf J, van Lingen RA, Valkenburg AJ, Weisglas-Kuperus N, Groot Jebbink L, Wijnberg-Williams B, et al. Does neonatal morphine use affect neuropsychological outcomes at 8 to 9 years of age? *Pain*. 2013. Epub 2013/01/29.
29. Anand KJ, Hall RW. Pharmacological therapy for analgesia and sedation in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(6):F448-53.
30. Anderson BJ, Holford NHG. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of analgesic drugs. Third ed. Anand KJSS, B.J. Mc Grath, P.J., editor: Elsevier; 2007.
31. Regulation (EC) no 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004, (2006).
32. Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(4):237-45.
33. Allegaert K, Veyckemans F, Tibboel D. Clinical practice: analgesia in neonates. *Eur J Pediatr*. 2009;168(7):765-70. Epub 2009/02/18.
34. Thewissen L, Allegaert K. Analgosedation in neonates: do we still need additional tools after 30 years of clinical research? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2012;96(3):112-8. Epub 2011/03/03.
35. Allegaert K, Tibboel D, Naulaers G, Tison D, De Jonge A, Van Dijk M, et al. Systematic evaluation of pain in neonates: effect on the number of intravenous analgesics prescribed. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;59(2):87-90.
36. Axelin A, Kirjavainen J, Salanterä S, Lehtonen L. Effects of pain management on sleep in preterm infants. *Eur J Pain*. 2010;14(7):752-8. Epub 2009/12/19.
37. Ranger M, Johnston CC, Anand KJ. Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin Perinatol*. 2007;31(5):283-8.
38. American Academy of Pediatrics Committee on Hospital Care. Family-centered care and the pediatrician's role. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):691-7. Epub 2003/09/02.
39. Limperopoulos C, Gauvreau KK, O'Leary H, Moore M, Bassan H, Eichenwald EC, et al. Cerebral hemodynamic changes during intensive care of preterm infants. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1006-13. Epub 2008/10/22.

40. Morelius E, Hellstrom-Westas L, Carlen C, Norman E, Nelson N, Morelius E, et al. Is a nappy change stressful to neonates? *Early Human Development*. 2006;82(10):669-76.
41. Neu M, Browne JV. Infant physiologic and behavioral organization during swaddled versus unswaddled weighing. *Journal of Perinatology*. 1997;17(3):193-8. Epub 1997/05/01.
42. Peters KL. Bathing premature infants: physiological and behavioral consequences. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 1998;7(2):90-100. Epub 1998/03/24.
43. Als H. NIDCAP Program Guide. Children's Hospital, Boston, 2012.
44. Westrup B. Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) - family-centered developmentally supportive care. *Early Hum Dev*. 2007;83(7):443-9. Epub 2007/04/27.
45. Kleberg A, Warren I, Norman E, Morelius E, Berg AC, Mat-Ali E, et al. Lower stress responses after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1267-78. Epub 2008/05/03.
46. Shah VS, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2011; (10). Available from:
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001452/frame.html>.
47. Norman M, Schiott J, Akerstrom S, Lattunen N, Berggren-brostrom E. Blood glucose testing at alternate sites in newborn infants. *Acta Paediatrica*. 2005;94(10):1427-31. Epub 2005/11/22.
48. Sato Y, Fukasawa T, Hayakawa M, Yatsuya H, Hatakeyama M, Ogawa A, et al. A new method of blood sampling reduces pain for newborn infants: A prospective, randomized controlled clinical trial. *Early Human Development*. 2007;83(6):389-94.
49. Yap SH, Mohammad I, Ryan CA. Avoiding painful blood sampling in neonates by transcutaneous bilirubinometry. *Irish Journal of Medical Science*. 2002;171(4):188-90. Epub 2003/03/22.
50. Shah V, Taddio A, Kulasekaran K, O'Brien L, Perkins E, Kelly E. Evaluation of a new lancet device (BD QuikHeel) on pain response and success of procedure in term neonates. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2003;157(11):1075-8. Epub 2003/11/12.
51. Axelin A, Salantera S, Kirjavainen J, Lehtonen L, Axelin A, Salantera S, et al. Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants. *Clinical Journal of Pain*. 2009;25(2):138-45.
52. Axelin A, Salantera S, Lehtonen L. Facilitated tucking by parents' in pain management of preterm infants--a randomized crossover trial. *Early Human Development*. 2006;82(4):241-7.
53. Morrow C, Hiding A, Wilkinson-Faulk D. Reducing neonatal pain during routine heel lance procedures. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2010;35(6):346-54; quiz 54-6. Epub 2010/10/12.
54. Pillai Riddell RR, Racine Nicole M, Turcotte K, Uman Lindsay S, Horton Rachel E, Din Osmun L, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2011; (10). Available from:
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006275/frame.html>.
55. Jain S, Kumar P, McMillan DD. Prior leg massage decreases pain responses to heel stick in preterm babies. *Journal of paediatrics and child health*. 2006;42(9):505-8. Epub 2006/08/24.
56. Hartling L, Shaik M, Tjosvold L, Leicht R, Liang Y, Kumar M. Music for medical

- indications in the neonatal period: a systematic review of randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2009. Epub 2009/05/30.
57. Bo LK, Callaghan P. Soothing pain-elicited distress in Chinese neonates. *Pediatrics*. 2000;105(4):E49. Epub 2000/04/01.
58. Butt ML, Kisilevsky BS. Music modulates behaviour of premature infants following heel lance. *Canadian Journal of Nursing Research*. 2000;31(4):17-39. Epub 2001/02/24.
59. Bellieni CV, Bagnoli F, Perrone S, Nenci A, Cordelli DM, Fusi M, et al. Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: a randomized controlled trial. *Pediatric Research*. 2002;51(4):460-3. Epub 2002/03/29.
60. Bellieni CV, Cordelli DM, Marchi S, Ceccarelli S, Perrone S, Maffei M, et al. Sensorial saturation for neonatal analgesia. *Clinical Journal of Pain*. 2007;23(3):219-21.
61. Shah P, Herbozo C, Aliwalas L, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. 2012 Issue 12. Art. No.: CD004950.
62. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *Bmj*. 1999;319(7222):1393-7.
63. Elserafy FA, Alsaedi SA, Louwrens J, Bin Sadiq B, Mersal AY. Oral sucrose and a pacifier for pain relief during simple procedures in preterm infants: a randomized controlled trial. *Annals of Saudi Medicine*. 2009;29(3):184-8.
64. Simons SH, van Dijk M, van Lingen RA, Roofthoof D, Duivenvoorden HJ, Jongeneel N, et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;290(18):2419-27. Epub 2003/11/13.
65. Anand KJ, Johnston CC, Oberlander TF, Taddio A, Lehr VT, Walco GA. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. *Clin Ther*. 2005;27(6):844-76.
66. American Academy of Pediatrics CoFaNAAoP, Section of Surgery ; Canadian Paediatric Society; Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate. An update. *Adv Neonatal Care*. 2007;7(3):151-60. Epub 2007/09/12.
67. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*. 2010;125(3):608-15. Epub 2010/02/24.
68. Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology*. 2008;93(4):309-15. Epub 2008/06/06.
69. Welzing L, Kribs A, Huenseler C, Eifinger F, Mehler K, Roth B. Remifentanyl for INSURE in preterm infants: a pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects. *Acta Paediatr*. 2009;98(9):1416-20. Epub 2009/06/03.
70. Janes M, Pinelli J, Landry S, Downey S, Paes B. Comparison of capillary blood sampling using an automated incision device with and without warming the heel. *Journal of Perinatology*. 2002;22(2):154-8. Epub 2002/03/16.
71. Lindh V, Wiklund U, Hakansson S. Heel lancing in term new-born infants: an evaluation of pain by frequency domain analysis of heart rate variability. *Pain*. 1999;80(1-2):143-8. Epub 1999/04/16.
72. Larsson BA, Jylli L, Lagercrantz H, Olsson GL. Does a local anaesthetic cream (EMLA) alleviate pain from heel-lancing in neonates? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(8):1028-31.
73. Larsson BA, Norman M, Bjerring P, Egekvist H, Lagercrantz H, Olsson GL. Regional variations in skin perfusion and skin thickness may contribute to varying efficacy of topical, local anaesthetics in neonates. *Paediatric Anaesthesia*. 1996;6(2):107-10. Epub 1996/01/01.
74. Badiie Z, Torcan N. Effects of high dose orally administered paracetamol for heel prick pain in premature infants. *Saudi medical journal*. 2009;30(11):1450-3. Epub 2009/11/03.
75. Shah V, Taddio A, Ohlsson A. Randomised controlled trial of paracetamol for

- heel prick pain in neonates. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 1998;79(3):F209-11. Epub 1999/04/09.
76. Harrison D, Stevens B, Bueno M, Yamada J, Adams-Webber T, Beyene J, et al. Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*. 2010;95(6):406-13.
77. Eriksson M, Gradin M, Höistad M. Söta lösningar som smärtlindring vid procedursmärta hos spädbarn. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2012 Contract No.: 2012_08.
78. Dempsey E, McCreery K. Local anaesthetic eye drops for prevention of pain in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9):CD007645. Epub 2011/09/09.
79. Grabska J, Walden P, Lerer T, Kelly C, Hussain N, Donovan T, et al. Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity? *Journal of Perinatology*. 2005;25(1):33-5. Epub 2004/09/03.
80. Boyle EM, Freer Y, Khan-Orakzai Z, Watkinson M, Wright E, Ainsworth JR, et al. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition*. 2006;91(3):F166-8.
81. Olsson E, Eriksson M. Oral glucose for pain relief during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Journal of clinical nursing*. 2011;20(7-8):1054-9. Epub 2011/02/12.
82. Sun X, Lemyre B, Barrowman N, O'Connor M. Pain management during eye examinations for retinopathy of prematurity in preterm infants: a systematic review. *Acta Pædiatrica*. 2010;99(3):329-34.
83. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM, Hartley L. Pain relief for premature infants during ophthalmology assessment. *J AAPOS*. 2011;15(3):276-80. Epub 2011/06/07.
84. Kleberg A, Warren I, Norman E, Morelius E, Berg A-C, Mat-Ali E, et al. Lower stress responses after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1267-78.
85. Norman E, Wikstrom S, Hellstrom-Westas L, Turpeinen U, Hamalainen E, Fellman V. Rapid Sequence Induction is Superior to Morphine for Intubation of Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2011;159(6):893-9 e1. Epub 2011/07/30.
86. Akkawi R, Eksborg S, Andersson A, Lundeberg S, Bartocci M. Effect of oral naloxone hydrochloride on gastrointestinal transit in premature infants treated with morphine. *Acta Paediatr*. 2009;98(3):442-7. Epub 2008/12/03.
87. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1208-25. Epub 2010/04/21.
88. Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1673-82. Epub 2004/05/26.
89. Bellu R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD004212.
90. Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, Lehr VT, Anand KJ. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther*. 2005;27(6):877-99.
91. Bellu 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):F241-51. Epub 2009/06/18.
92. Allegaert K, Simons SH, Vanhole C, Tibboel D. Developmental pharmacokinetics of opioids in neonates. *J Opioid Manag*. 2007;3(1):59-64. Epub 2007/03/21.
93. Anand KJ, Anderson BJ, Holford NH, Hall RW, Young T, Shephard B, et al. Morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm and term neonates:

- secondary results from the NEOPAIN trial. *Br J Anaesth*. 2008;101(5):680-9.
94. Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJ. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics*. 2005;115(5):1351-9.
95. Roka A, Melinda KT, Vasarhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabo M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008;121(4):e844-9. Epub 2008/04/03.
96. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppaluoto J, Meretoja O, Fellman V. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. *J Pediatr*. 1999;134(2):144-50. Epub 1999/02/05.
97. Anand KJ, Clark AE, Willson DF, Berger J, Meert KL, Zimmerman JJ, et al. Opioid analgesia in mechanically ventilated children: results from the multicenter Measuring Opioid Tolerance Induced by Fentanyl study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2013;14(1):27-36. Epub 2012/11/08.
98. Welzing L, Ebenfeld S, Dlugay V, Wiesen MH, Roth B, Mueller C. Remifentanyl degradation in umbilical cord blood of preterm infants. *Anesthesiology*. 2011;114(3):570-7. Epub 2011/01/25.
99. Pereira e Silva Y, Gomez RS, Marcatto Jde O, Maximo TA, Barbosa RF, Simoes e Silva AC. Morphine versus remifentanyl for intubating preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(4):F293-4. Epub 2006/11/01.
100. Choong K, AlFaleh K, Doucette J, Gray S, Rich B, Verhey L, et al. Remifentanyl for endotracheal intubation in neonates: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(2):F80-4. Epub 2010/03/17.
101. Lundeberg S, Stephanson N, Stiller CO, Eksborg S. Pharmacokinetics after a single intravenous dose of the opioid ketobemidone in neonates. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(8):1026-31. Epub 2012/07/28.
102. Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, van den Berg MM, van den Bosch GE, Duivenvoorden HJ, et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Jama*. 2013;309(2):149-54. Epub 2013/01/10.
103. Allegaert K, Palmer GM, Anderson BJ. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. *Arch Dis Child*. 2011;96(6):575-80. Epub 2011/02/15.
104. Dong C, Anand KJ. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicology letters*. 2013;220(1):53-60. Epub 2013/04/10.
105. Anand KJ, Garg S, Rovnaghi CR, Narsinghani U, Bhutta AT, Hall RW. Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatr Res*. 2007;62(3):283-90.
106. Bhutta AT, Schmitz ML, Swearingen C, James LP, Wardbegnoche WL, Lindquist DM, et al. Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2012;13(3):328-37. Epub 2011/09/20.
107. van Alfen-van der Velden AA, Hopman JC, Klaessens JH, Feuth T, Sengers RC, Liem KD. Effects of midazolam and morphine on cerebral oxygenation and hemodynamics in ventilated premature infants. *Biol Neonate*. 2006;90(3):197-202. Epub 2006/05/24.
108. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD002052. Epub 2012/06/15.
109. Laudenbach V, Mantz J, Lagercrantz H, Desmots JM, Evrard P, Gressens P. Effects of alpha(2)-adrenoceptor agonists on perinatal excitotoxic brain injury:

- comparison of clonidine and dexmedetomidine. *Anesthesiology*. 2002;96(1):134-41.
110. Ponten E, Viberg H, Gordh T, Eriksson P, Fredriksson A. Clonidine abolishes the adverse effects on apoptosis and behaviour after neonatal ketamine exposure in mice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(8):1058-65. Epub 2012/06/15.
111. Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & immunomodulation. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(4):687-706. Epub 2011/11/15.
112. O'Mara K, Gal P, Ransommd JL, Wimmermd JE, Jr., Carlosmd RQ, Dimaguilamd MA, et al. Successful use of dexmedetomidine for sedation in a 24-week gestational age neonate. *The Annals of pharmacotherapy*. 2009;43(10):1707-13. Epub 2009/09/17.
113. Allegaert K, Peeters MY, Knibbe C. Propofol in (pre)term neonates: consider the extensive interindividual variability in clearance within the neonatal population. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(2):174-5. Epub 2011/01/08.
114. Vanderhaegen J, Naulaers G, Van Huffel S, Vanhole C, Allegaert K. Cerebral and systemic hemodynamic effects of intravenous bolus administration of propofol in neonates. *Neonatology*. 2009;98(1):57-63. Epub 2010/01/07.
115. Welzing L, Kribs A, Eifinger F, Huenseler C, Oberthuer A, Roth B. Propofol as an induction agent for endotracheal intubation can cause significant arterial hypotension in preterm neonates. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(7):605-11. Epub 2010/07/21.
116. Allegaert K, Daniels H, Naulaers G, Tibboel D, Devlieger H. Pharmacodynamics of chloral hydrate in former preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2005;164(7):403-7.
117. Stevens B, Johnston C, Taddio A, Jack A, Narciso J, Stremler R, et al. Management of pain from heel lance with lidocaine-prilocaine (EMLA) cream: is it safe and efficacious in preterm infants? *J Dev Behav Pediatr*. 1999;20(4):216-21.
118. Larsson BA, Jylli L, Lagercrantz H, Olsson GL. Does a local anaesthetic cream (EMLA) alleviate pain from heel-lancing in neonates? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1995;39(8):1028-31. Epub 1995/11/01.
119. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD001069. Epub 2013/02/27.
120. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ*. 1999;319(7222):1393-7.
121. Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, Holstein A, Schollin J. Pain reduction at venipuncture in newborns: oral glucose compared with local anesthetic cream. *Pediatrics*. 2002;110(6):1053-7.
122. Gradin M, Finnstrom O, Schollin J. Feeding and oral glucose--additive effects on pain reduction in newborns. *Early Hum Dev*. 2004;77(1-2):57-65.
123. Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J. Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta Paediatr*. 1997;86(2):217-20.
124. Johnston CC, Stremler RL, Stevens BJ, Horton LJ. Effectiveness of oral sucrose and simulated rocking on pain response in preterm neonates. *Pain*. 1997;72(1-2):193-9.
125. Johnston CC, Stremler R, Horton L, Friedman A. Effect of repeated doses of sucrose during heel stick procedure in preterm neonates. *Biol Neonate*. 1999;75(3):160-6.
126. Guala A, Pastore G, Liverani ME, Giroletti G, Gulino E, Meriggi AL, et al. Glucose or sucrose as an analgesic for newborns: a randomised controlled blind trial. *Minerva pediatrica*. 2001;53(4):271-4.
127. Bucher HU, Moser T, von Siebenthal K, Keel M, Wolf M, Duc G. Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in preterm infants: a placebo-controlled, randomized and masked study. *Pediatr Res*. 1995;38(3):332-5.
128. Johnston CC, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker CD, et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics*. 2002;110(3):523-8. Epub 2002/09/03.
129. Lefrak L, Burch K, Caravantes R, Knoerlein K, DeNolf N, Duncan J, et al.

- Sucrose analgesia: identifying potentially better practices. *Pediatrics*. 2006;118 Suppl 2:S197-202.
130. Johnston CC, Filion F, Snider L, Limperopoulos C, Majnemer A, Pelausa E, et al. How much sucrose is too much sucrose? *Pediatrics*. 2007;119(1):226.
 131. Carbajal R, Lenclen R, Gajdos V, Jugie M, Paupe A. Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):389-93.
 132. Gibbins S, Stevens B, Hodnett E, Pinelli J, Ohlsson A, Darlington G. Efficacy and safety of sucrose for procedural pain relief in preterm and term neonates. *Nurs Res*. 2002;51(6):375-82.
 133. Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1225-32. Epub 2010/09/08.
 134. Heaton PA, Fernando AM, Herd D. Oral sucrose for procedural pain in infants. *Lancet*. 2011;377(9759):25; author reply 7-8. Epub 2011/01/05.
 135. Linhares MB, Gasparido CM, Martinez FE. Oral sucrose for procedural pain in infants. *Lancet*. 2011;377(9759):26-7; author reply 7-8. Epub 2011/01/05.
 136. Steed D, Port L, Connell TG, Standish J, Munro J, Takacs L, et al. Oral sucrose for procedural pain in infants. *Lancet*. 2011;377(9759):25; author reply 7-8. Epub 2011/01/05.
 137. Vanhatalo S. Oral sucrose for procedural pain in infants. *Lancet*. 2011;377(9759):26; author reply 7-8. Epub 2011/01/05.
 138. Barrington K. Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatr Child Health*. 2011;16(3):159-71. Epub 2012/03/02.
 139. Bottor LT. Rapid sequence intubation in the neonate. *Adv Neonatal Care*. 2009;9(3):111-7; quiz 8-9. Epub 2009/06/23.
 140. Norman E, Wikstrom S, Rosen I, Fellman V, Hellstrom-Westas L. Premedication for intubation with morphine causes prolonged depression of electrocortical background activity in preterm infants. *Pediatr Res*. 2013;73(1):87-94. Epub 2012/11/07.
 141. Kunac DL, Reith DM. Identification of priorities for medication safety in neonatal intensive care. *Drug Saf*. 2005;28(3):251-61.
 142. Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, Ravindranathan H, Awad J, Oei J. Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1248-55. Epub 2007/05/09.
 143. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(10):CD002053. Epub 2010/10/12.
 144. Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 2012;129(2):e540-60. Epub 2012/02/01.
 145. Leikin JB, Mackendrick WP, Maloney GE, Rhee JW, Farrell E, Wahl M, et al. Use of clonidine in the prevention and management of neonatal abstinence syndrome. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(6):551-5. Epub 2009/07/02.
 146. Broome L, Tsz-Yin S. Neonatal Abstinence Syndrome: The Use of Clonidine as a Treatment Option. *NeoReviews*, American Academy of Pediatrics. 2011;12:e575-e84.
 147. van Dijk M, Roofthoof DW, Anand KJ, Guldmond F, de Graaf J, Simons S, et al. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *Clin J Pain*. 2009;25(7):607-16. Epub 2009/08/21.
 148. Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *J Perinatol*. 2009;30(7):474-8. Epub 2009/11/20.
 149. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996 Mar;12(1):13-22.
 150. Ballantyne M, McNair C, Ung E, Gibbins S, Stevens B. A randomized controlled trial evaluating the efficacy of tetracaine gel for pain relief from peripherally inserted

- central catheters in infants. *Adv Neonatal Care*. 2003 Dec;3(6):297-307.
151. Stevens B, Johnston C, Taddio A, Gibbins S, Yamada J. The premature infant pain profile: evaluation 13 years after development. *Clin J Pain*. 2010 Nov-Dec;26(9):813-30. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181ed1070.
152. Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain*. 1998 Jun;76(3):277-86.
153. Peters JW, Koot HM, Grunau RE, de Boer J, van Druenen MJ, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Neonatal Facial Coding System for assessing postoperative pain in infants: item reduction is valid and feasible. *Clin J Pain*. 2003 Nov-Dec;19(6):353-63.
154. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw*. 1993 Sep;12(6):59-66.
155. Holsti L, Grunau RE. Holsti 2008 Initial validation of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP). *Pain*. 2007 Dec 5;132(3):264-72. Epub 2007 Mar 23.
156. Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, Osiovich H. Is it painful or not? Discriminant validity of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP) scale. *Clin J Pain*. 2008 Jan;24(1):83-8. doi: 10.1097/AJP.0b013e318158c5e5.
157. Wielenga JM, De Vos R, de Leeuw R, De Haan. RJC comfort scale: a reliable and valid method to measure the amount of stress of ventilated preterm infants. *Neonatal Netw*. 2004 Mar-Apr;23(2):39-44.
158. van Dijk M, Peters JW, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs*. 2005 Jan;105(1):33-6.
159. van Dijk M, Roofthoof DW, Anand KJ, Guldemond F, de Graaf J, Simons S, de Jager Y, van Goudoever JB, Tibboel D. Van Dijk 2009 Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *Clin J Pain*. 2009 Sep;25(7):607-16. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181a5b52a.
160. Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *J Perinatol*. 2010 Jul;30(7):474-8. doi: 10.1038/jp.2009.185. Epub 2009 Nov 19.
161. Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Jul;85(1):F36-41.
162. Ancora G, Mastrocola M, Bagnara C, Zola D, Pierantoni L, Rossi G, Corvaglia L, Faldella G. Influence of gestational age on the EDIN score: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Jan;94(1):F35-8. doi: 10.1136/adc.2007.133777. Epub 2008 May 22.