



Nationella riktlinjer för prevention och behandling av smärta i nyföddhetsperioden

Svensk barnsmärtförening

Mars 2022

Nationella riktlinjer för prevention och behandling av smärta i nyföddhetsperioden

Olsson Emma^{1,2}, Ahl Hanna³, Eriksson Mats¹, Lundeberg Stefan^{4,5}, Norman Elisabeth³

¹ Fakulteten för medicin och hälsa, Institutionen för hälsovetenskaper, Örebro universitet

² Barn- och ungdomskliniken, Universitetssjukhuset Örebro

³ Neonatalsektionen, VO Barnkirurgi och Neonatalvård, Skånes Universitetssjukhus, Lund

⁴ Smärtbehandlingsenheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

⁵ Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet, Stockholm

Svensk barnsmärtförening
Mars 2022

Inledning

De riktlinjer som presenteras här syftar till vägledning i den kliniska vardagen. Även om riktlinjerna i första hand riktar sig till avdelningar som bedriver neonatal intensivvård och/eller intermediärvård fungerar de också som vägledning för andra enheter som arbetar med nyfödda barn. Dokumentet kan användas som underlag vid utformning av regionala riktlinjer och utbildningsprogram på respektive vårdinrättning

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

Efter en genomgång av principerna för smärtskattning görs en genomgång av tillgängliga behandlingsalternativ innefattande optimerad vårdmiljö och beteendestödjande åtgärder samt läkemedel. Därefter presenteras de indikationer – kliniska situationer – som möter den personal som arbetar med nyfödda barn, indelat i olika smärtyper.

Svensk förening för anestesi och intensivvård (SFAI) har 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 (1).

Innehåll

Inledning	3
Bakgrund	6
Smärtskattning	7
Behandlingsalternativ	9
Optimerad vårdmiljö och beteendestödjande åtgärder	9
Föräldrarnas roll i smärtomhändertagande	9
Läkemedelsbehandling	10
Administrationssätt	10
Smärtlindrande läkemedel	10
Lokalanestetika	10
Biverkningar	11
Regionala blockader till nyfödda barn	11
Sårkateter	11
Penisblockad	11
Lidokain/prilokain kräm (EMLA®, Tapin	11
Söta lösningar	12
Paracetamol	12
Cox-hämmare/NSAID-preparat	12
Acetylsalicylsyra, ASA	12
Ibuprofen och keterolak	13
α_2 -agonister	13
Klonidin	13
Opioider	14
Alfentanil	14
Fentanyl	14
Ketobemidon	14
Morfin	14
Remifentanil	15
Sufentanil	15
Opioidantagonist	15
Naloxon	15
Sederande läkemedel	15
Ketamin	16
S-Ketamin	16
Kloralhydrat	16
Midazolam	16

Propofol.....	17
Andra sedativa läkemedel	17
Olika typer av smärta bör behandlas med olika strategier.....	17
Procedursmärta.....	17
Olika typer av procedurer.....	17
Artärpunktion / Perifer artärkateter	17
Blåspunktion	17
Borttagande av häfta, klisterelektroder och liknande	17
Centralvenös kateter.....	18
Friläggning för perifert inläggande av centralvenös kateter.....	18
Införande av nasogastrisk / orogastrisk sond (ventrikelsond)	18
Kapillärt hälstick (provtagning)	18
Lumbalpunktion	18
Navelkateter (artär eller ven).....	18
Omskärelse.....	18
Perkutant och perifert inläggande av centralvenös kateter	18
Pleuradränage.....	18
Rensugning av luftväg.....	19
Subkutan / intramuskulär injektion	19
Urinkateter.....	19
Venpunktion / anläggande av perifer venös nål/kateter.....	19
Vårdhandlingar.....	19
Ögonbottenundersökning avseende ROP (retinopathy of prematurity).....	19
Läkemedelsalternativ inför intubationer	19
Långvarig smärta/stress (t.ex vid respiratorbehandling)	20
Sedering för respiratorvård av nyfödda barn	20
Fullgångna barn.....	20
Sedering för hypotermibehandling under respiratorvård av nyfödda barn	21
Kraftig ihållande smärta (t.ex postop behandling)	21
Viktigt är att	21
Seponering av smärtbehandling och sedering – Abstinens.....	22
Vid abstinens.....	22
Historik	23
Referenser	24

Bakgrund

Det finns vetenskapliga belägg för att foster/barn kan uppleva smärta från gestationsvecka 20-22 (2). Studier som genomförts med nära infraröd spektroskopi (Near-InfraRed Spectroscopy, NIRS) (3, 4) och EEG (5) påvisar, också hos prematura barn, kortikal reaktion vid smärtstimulering. Det nyfödda barnet har ett utvecklat såväl neuroanatomiskt som neurokemiskt (transmittorsubstanter) system för smärtperception (nociception), men de nedåtgående, 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 (6). Enstaka tillfällen med högintensiv smärta eller upprepade smärtstimuli under neonatalperioden, främst hos de prematurfödda barnen, kan leda till neuroanatomiska, neurofysiologiska och neuropsykologiska restsymtom och ett förändrat smärtbeteende senare i livet (7-17).

Det sjuka nyfödda barnet utsätts för inte bara sjukdomsrelaterad smärta, utan genomgår under sjukhusvård också nödvändiga men smärtsamma diagnostiska och terapeutiska procedurer (18-20). Det prematurfödda barnet som vårdas i intensivvård under en period då det skulle legat skyddat intrauterint, är extra sårbart med generellt omogna organsystem och ett känsligt centralt nervsystem (CNS) under utveckling. Våra möjligheter att minimera negativa konsekvenser till följd av våra vårdinsatser är begränsade. Med omgivnings- och beteendestödande samt, vid behov, farmakologiska metoder är det dock möjligt att förebygga, reducera eller helt eliminera smärta i de flesta kliniska situationer (21, 22).

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 kardiiovaskulärt svar på kirurgiska ingrepp jämfört med äldre barn och vuxna (23), 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 hjärnbarken. Smärta ska därför behandlas även om barnet för tillfället saknar medvetande t ex vid sedering/anestesi (24).

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, immunförsvaret, cirkulation och tillväxt. Stress är också skadligt då den ytterligare accentuerar smärtupplevelsen.

Mekanismer som excitotoxicitet och apoptos, men också brist på normal och utvecklingsadekvat spontan exitatorisk kortikal aktivitet (Spontaneous Activity Transients, SAT), är avgörande faktorer för CNS utmognad. Läkemedel med analgetisk/sedativ effekt kan vara potentiellt skadliga och medföra så kallad apoptotisk neurodegeneration direkt relaterat till toxisk påverkan på den omogna hjärnan, eller ge indirekta skador 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 (25, 26), men huruvida detta gäller även i vår kliniska verklighet och vården av nyfödda barn är fortsatt oklart då studier saknas (27, 28). Reducerad spontan aktivitet (SATs) medför minskad utmognad av hjärnan hos det prematura barnet, och det finns en klar risk för detta vid bruk av analgetika och sedativa läkemedel (29). Uppföljningsdata hos barn som fått sedativa och/eller analgetiska läkemedel under neonatalperioden är sparsam och motsägelsefull (30-33). I djurstudier har en neuroprotektiv effekt påvisats hos en grupp läkemedel som nyligen introducerats för smärtlindring och sedering inom neonatalvården, s.k. alfa₂-adrenerga receptoragonister (i detta dokument benämnda α_2 -agonister); klonidin och dexmedetomidin (34, 35).

Våra verktyg för behandling av olika typer av smärta i nyföddhetsperioden är begränsade. Det stora flertalet av de läkemedel som ges till barn som vårdas på neonatalavdelningar är inte studerade på, tillverkade eller anpassade för nyfödda barn. Metabolism och clearance av de flesta preparat är nedsatta i nyföddhetsperioden, speciellt uttalat är detta hos för tidigt födda barn (36, 37). Enligt EU-direktiv behövs farmakokinetiska, farmakodynamiska och farmakogenetiska 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 (38). I väntan på studieresultat och bättre förutsättningar för evidensbaserad medicin (EBM) är det viktigt att arbeta med en strategi som är ”konsensus-baserad off-label” utefter tillgänglig information och klinisk erfarenhet.

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. ”*multimodal balanserad strategi*” vilket innebär att barnen ska försäkras optimal smärtlindring; i första hand med icke-farmakologiskt omhändertagande (i detta dokument definierat som optimerad vårdmiljö och beteendestöd) och vid behov, utefter objektiv smärtskattning och om möjligt enligt algoritm (39), med farmakologisk behandling i doser som är så låga som möjligt men tillräckliga för att säkerställa en god effekt. Detta skall företrädesvis ske med läkemedel som är testade och befunda säkra i den neonatala populationen (40, 41).

Slutligen 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.

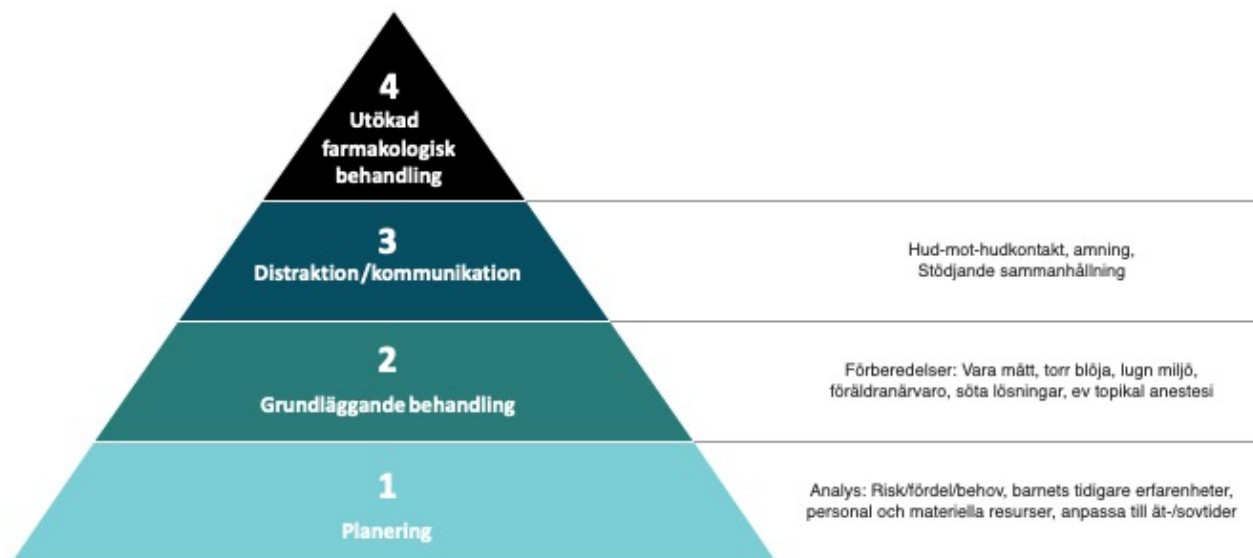


Fig 1. Multimodal balanserad strategi för smärtbehandling. Modifierad efter Hedén 2012 (42), Läkemedelsverket 2014 (43).

Riktlinjer

Baserat på aktuell vetenskap försesås följande riktlinjer. Smärtbehandling i nyföddhetsperioden bör alltid inkludera:

- Smärtskattning med validerade patient- och situationsspecifika smärtskattningsinstrument.
- Optimerad vårdmiljö och beteendestödjande vårdmetoder.
- Engagemang av föräldrar som del i vår strategi för att minska barnens smärta och stress.
- Behandling enligt "balanserad strategi" (fig 1).
- Läkemedel som utifrån bästa tillgängliga kunskap och erfarenhet anses säkra för förebyggande och behandling av neonatal smärta.
- Individualiserad läkemedelsbehandling med en kombination av olika läkemedel för lägre doser och ökad effekt (multifarmaci) och växlande mellan läkemedel för minskade biverkningar.

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 olika smärtskalor, validerade för olika populationer (prematura alt. fullgångna nyfödda barn) och kliniska situationer (akut procedursmärta alt. kontinuerlig smärta/stress under postoperativ vård och/eller respiratorbehandling) (44). Smärtskattning ska vid behov leda till åtgärd i form av optimerad vårdmiljö, beteendestöd och farmakologisk behandling och sedan ska följas upp med ny skattning för evaluering av effekten av given åtgärd (45).

Det finns ett flertal smärtskattningsinstrument för nyfödda barn avsedda både för akut smärtsamma procedurer och för pågående smärta/stress till följd av intensivvård och/eller postoperativ smärta (tabell 1). 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

smärtreaktionen 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 smärtstimuli för att ett barn i denna situation ska utsättas för ytterligare accentuerad stress. Symtomen hos framför allt de små prematura barnen blir då annorlunda än vid akut smärta och liknar mer utmattning med uttryckslöshet och minskad variabilitet i fysiologiska parametrar, men medför också irritabilitet och försämrad sömn (46). Detta ses ofta också hos de sjukaste fullgångna barnen (39, 47).

Grundläggande förutsättningar för tillförlitlig smärtskattning och adekvat smärtbehandling

- Smärtskattning bör genomföras före och efter alla smärtsamma procedurer.
- Skattning av smärta/stress 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.
- Vid smärtskattningsresultat som medfört en smärtlindrande åtgärd bör effekten av denna utvärderas med ny smärtskattning.
- 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 respektive postoperativ och kontinuerlig smärta/stress (tabell 1).
- Det finns en stor mängd smärtskattningsinstrument. Det viktiga är att varje enhet väljer ett fåtal instrument, applicerar dessa och blir trygg i användandet. Det medför större tillförlitlighet i skattningen.

Tabell 1. Rekommenderade smärtskattningsinstrument

Skala (författare år)	Indikatorer	Validerad för åldersgrupp och smärtyyp
ALPS-Neo - Astrid Lindgren and Lund Children's Hospitals Pain and Stress Assessment Scale for Preterm and sick Newborn Infants (Lundqvist, 2014) (48)	Andning, ansiktsuttryck, tonus, vakenhet	Prematura och fullgångna barn som vårdas på neonatalavdelning direkt postnatalet Pågående smärta
BIIP – Behavioral Indicators of Infant Pain (Holsti, 2007) (49)	Ansiktsuttryck, handens hållning, vakenhet	Prematura barn Procedursmärta
COMFORT-neo (van Dijk, 2009) (50)	Andning, gråt, rörelser, tonus, vakenhet	Prematura och fullgångna barn Pågående smärta
EDIN - Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né (Debillon, 2001) (51)	Ansiktsuttryck, kontakt, rörelser, tröstbarhet, vakenhet	Prematura och fullgångna barn Pågående smärta, postoperativ smärta
NIPS - Newborn Infant Pain Scale (Lawrence, 1993) (52)	Andning, ansiktsuttryck, gråt, rörelser, vakenhet	Prematura och fullgångna barn Procedursmärta
N-PASS - Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale (Hummel, 2008) (53, 54)	Ansiktsuttryck, gråt, tonus, vakenhet, vitalparametrar	Prematura och fullgångna barn Procedursmärta, pågående smärta
PIPP-R - Premature Infant Pain Profile-Revised (Stevens, 2014) (55)	Ansiktsuttryck, hjärtfrekvens, saturation	Prematura och fullgångna barn Procedursmärta

Behandlingsalternativ

Optimerad vårdmiljö och beteendestödjande åtgärder

Generellt bör vårdpersonal vid alla procedurer tänka på att sträva efter en optimal icke-stressande vårdmiljö och använda beteendestödjande vårdåtgärder. Familjecentrerad och relationsbaserad vård bör utgöra bas för all verksamhet runt barnet (56). Smärteaktionen hos sjuka nyfödda barn påverkas av hur vården i övrigt genomförs. Barnet bör vara mätt, torrt, varmt och ”omhållt” samt erbjudas hud-mot-hudkontakt, amning eller söt lösning 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 (57-60). Sträva efter att ge alla nyfödda barn utvecklingsstödjande vård liknande individuell utvecklingsstödjande vård (NIDCAP® - Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program) (61) och, om möjligt, planera de procedurer som ska göras med barnet i samråd med föräldrarna (62).

- Anpassa omvårdnaden utifrån det enskilda barnets mognadsgrad och känslighet (61, 63). 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, bör venös provtagningsteknik användas då det är effektivare och skonsammare än kapillära hälstick (64, 65). Hälstick bör undvikas men om det måste tillgripas ska automatisk fjäderbelastad lancett användas (66).
- Överväg alternativa provtagningsmetoder såsom transkutan koldioxid- eller bilirubinmätning (67) eller endtidal koldioxidmonitorering.
- Stöd barnets försök till självreglering: Ha alltid en medhjälpare eller barnets förälder som tröstar och håller om barnet vid provtagning och andra vårdprocedurer (68, 69). Hjälプ barnet behålla en ihopkrupen ställning under och efter en procedur genom ombäddning, inlindning (70) eller genom att hålla om barnet med händerna (68, 69, 71).
- 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 (72, 73). Starkare avledande stimuli, som t.ex. att massera (74), använda ljud, t ex speldosor eller sång (75-78) kan användas till mer mogna och stabila barn, enskilt eller i kombination (79, 80).
- Amning/matning av barnet innan eller under proceduren har visat sig ha en smärtlindrande effekt (81).
- Låt barnet suga på napp eller egen eller förälders hand/finger (71), gärna i kombination med oral sockerlösning (82, 83) (se avsnittet Läkemedel nedan).
- Var uppmärksam på barnets beteende och ge paus vid behov. Ge också paus med vila före och efter proceduren och stanna kvar hos barnet tills det upplevs vara i balans igen.

Föräldrarnas roll i smärtomhändertagande

Forskningen visar att föräldrar vill och kan involveras i sina nyfödda barns smärtomhändertagande. I den familjecentrerade neonatalvården är föräldrarna närvarande hos sitt barn större delen av vårdtiden och blir därför också experter på barnets signaler och beteende. Många av de beteendestödjande åtgärder som rekommenderas utförs av föräldrar, såsom hud-mot-hudkontakt och amning men också stödande sammanhållning, spädbarnsriktad vaggång m.m. (84)

Läkemedelsbehandling

av nyfödda barn bör individualiseras utefter barnets gestationsålder, postnatale ålder, kliniska status och indikation. Behandlingen styrs av vilken typ av smärta som avses: procedurrelaterad smärta, lindring till måttlig smärta, kraftig ihållande smärta (t ex postoperativ smärta) samt långvarig smärta/stress under intensivvård.

Generellt sett ska det prematura barnet behandlas med större försiktighet i valet av läkemedel och dos. Smärtbehandlingen bör alltid ske; i första hand med beteendestödande åtgärder och optimerad vårdmiljö och vid behov, utefter smärtskattningsresultat, med läkemedelsbehandling (39-41) (se fig 1).

Barn med uppenbara skäl till smärta (postoperativ vård, thoraxdrän, sugklocke-märke m.m.) bör alltid erhålla såväl omvårdnadsstöd som farmakologisk smärtbehandling, den senare titrerat till adekvat dos med hjälp av frekvent smärtskattning. Standardbehandling är paracetamol, med tillägg av opioid och α_2 -agonist vid kraftig smärta.

Det föreligger en betydande individuell variation avseende både farmakokinetik och farmakodynamik hos barn med i övrigt samma förutsättningar. Ett fåtal studier har kunnat påvisa farmakogenetiska förklaringar till detta, dvs individuella skillnader avseende metabolism och effekt av läkemedlet utifrån individuella genetiska förutsättningarna. Det saknas idag tillräcklig kunskap om neonatal farmakokinetik, farmakodynamik och farmakogenetik för de flesta analgetika och sedativa. De behandlingsrekommendationer som finns är i många fall baserade på långvarig internationell klinisk erfarenhet och tillgänglig information såsom konsensusartiklar och handböcker. För kommande generationer av läkemedel finns EU-direktiv med krav på kliniska prövningar även för nyfödda barn, vilket kommer att innebära en ökad säkerhet (38).

Generellt gäller att (85)

- Absorption, distributionsvolym och proteinbindningsgrad är olika i nyföddhetsperioden jämfört med hos vuxna.
- Proteinbindningsgraden av vissa läkemedel (t ex lokalanestetika) är nedsatt under livets första månader. Detta innebär en ökad risk för toxiska reaktioner då det är den fria fraktionen som är biologiskt aktiv.
- Metabolism och clearance av de flesta analgetiska preparat är nedsatt under nyföddhetsperioden, vilket är speciellt uttalat hos det för tidigt födda barnet.
- En omogen blod-hjärnbarriär med ökad passage kan leda till ökad känslighet för vissa läkemedel som opioider och lokalanestesimedel.
- Vid hypotermibehandling ska analgetika och sedativa läkemedel doseras i lägre doser pga långsammare elimination med risk för ackumulering och kraftigt förhöjda serumkoncentrationer.
- Multifarmaci, dvs kombination av flera olika läkemedel kan vara fördelaktigt eftersom de har olika verkningsmekanismer och man kan ge en lägre dos av respektive läkemedel för att undvika ogynnsamma biverkningar och toleransutveckling.

Administrationssätt

Peroral (p.o.) administration fungerar ofta väl vid lindrig till måttlig smärta. Vid parenteral administration är den intravenösa (i.v.) vägen alltid att föredra, då intramuskulära (i.m.) eller subkutana (s.c.) injektioner tillför patienten ytterligare smärta

Smärtlindrande läkemedel

Här följer en genomgång av de läkemedel som kan vara aktuella för behandling av smärta hos nyfödda barn. Läkemedlen presenteras i respektive grupp i alfabetisk ordning utifrån sina generiska namn. För doseringsförslag hänvisar vi till ePed (Erfarenhets- och evidensbaserad databas för barnläkemedel, www.e-ped.se).

Lokalanestetika

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

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

Acidos, hypoxi, hyperkapné, hyponatremi 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

Överdoserering med lidokain ger framför allt neurologiska symptom (t ex kramper) men kan även ge kardiella biverkningar (hjärtarytmi, hypotension). Överdoserering med bupivakain ger framför allt kardiella symptom (allvarliga hjärtarytmier). Oftast anläggs pediatrika blockader i generell anestesi, vilket kan maskera tidiga överdoseringsymptom. Idag har man visat att man kan minska den toxiska effekten med fetthaltiga lösningar som t ex 20% intralipid.

Lokalanestetika har ett lågt pH vilket kan ge upphov till smärta vid administrering. Vid bruk av det kortverkande läkemedlet lidokain, kan man lägga till en vanlig buffert såsom natriumbikarbonat i injektionslösningen för att uppnå ett mer fysiologiskt pH. Man bör inte försöka buffra andra lokalanestetika än just lidokain och mepivakain eftersom det lätt uppstår fällningar. Anslaget blir snabbare med buffrad lösning men man bör vänta några minuter för optimal effekt. Det kan vara bra att blanda 2 ml natriumbikarbonat (0,6M) med 10 ml lidokain oavsett styrka.

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 levobupivakain för sakralblockader.

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

Sårkateter

En ny teknik är användandet av en så kallad sårkateter. Katetern liknar en vanlig epiduralkateter men har ett större antal sidohål. Katetern 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.

Det finns få data gällande användande av sårkateter i nyföddhetsperioden, men studier visar att metoden verkar säker att använda under 72 timmar hos fullgångna barn och upp till tre månaders ålder (86, 87).

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.

Lidokain/prilokain kräm (EMLA®, Tapin

Krämen är en emulsion av lidokain och prilokain; 1 gram av krämen motsvarar ungefär 1 ml kräm. Koncentrationen av lokalanestetika är 5 % (lidokain 25 mg/ml, prilokain 25mg/ml). Dosrekommendationer finns från gestationsvecka 30 (www.eped.se).

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 (88). 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 och skall ses som en kontraindikation. Nyare blodgasutrustning kan ofta detektera methemoglobinemi. Lidokain/prilokain kräm anses vara en säker behandling till nyfödda om dosrekommendationer följs och kombinationer med andra methemoglobininducerande läkemedel undviks.

EMLA har ingen effekt vid hälstick (64, 89).

Söta lösningar

En betydande forskning talar för att peroral sockerlösning med en sockerhalt om minst 24 % bör ges innan smärtsamma procedurer hos nyfödda barn (90). Den i Sverige mest använda beredningen är Glukos 30 %, medan sukros ofta används internationellt. Det finns också kommersiellt tillgängliga lösningar avsedda för smärtlindring, t.ex. Sukros (sackaros) 24 %. Lösningen ges peroralt och bör ges max två minuter före påbörjad procedur helst med möjlighet att suga på napp, egen hand eller förälders finger och gärna uppdelat i flera små doser (82, 83, 90). Det bör ges även om barnet fått EMLA (91) eller är nymatat (92). Observera att 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 finns inga studieresultat som ger belägg för risk för hyperglykemi, nekrotiserande enterokolit, NEC, eller andra biverkningar vid måttlig användning (<10 g/dygn) (93-96). Försiktighet bör dock iaktas till de allra minsta prematurena och till barn i respirator pga risk för hosta eller ulkning med desaturation till följd (97, 98).

Effekten och verkningsmekanismen av söta lösningar har debatterats under senare år. Brittiska forskare kunde i en studie visa att sukros inte dämpade den för smärta typiska hjärnsignalen och ifrågasatte därför den analgetiska effekten (99). Metodiken och slutsatserna i denna studie har starkt ifrågasatts av övriga barnsmärtforskare (71, 100-103) och det finns idag ingen anledning att gå ifrån rekommendationerna om att använda söta lösningar. Forskning om söta lösningars verkningsmekanismer behövs (104). Oral glukos har en begränsad analgetisk effekt som inte är tillräcklig vid mer uttalade smärtsamma procedurer.

Paracetamol

Paracetamol är ett accepterat och välstuderat läkemedel för behandling av lindrig, måttlig och stark smärta under neonatalperioden och är idag förstahandspreparat för smärtbehandling till alla nyfödda barn. Det är ett antipyretikum och analgetikum med såväl perifer men huvudsakligen centralnervös effekt och kan administreras oralt, intravenöst eller rektalt. Behandlingen kan anses evidensbaserad då dosrekommendationerna baseras på studieresultat (105, 106). Farmakokinetiska studier av paracetamol administrerat oralt och rektalt påvisar förlångsammad absorption och elimination och stor variabilitet avseende biotillgänglighet hos nyfödda, ytterligare accentuerat hos prematurfödda. Behandling med paracetamol skall alltid startas med en laddningsdos för att snabbt uppnå en koncentration som ger god behandlingseffekt (107). Dosrekommendationer för såväl oralt som intravenöst bruk finns för prematura barn ner till gestationsvecka 28 (107). På många enheter används paracetamol ända ner till gestationsvecka 25, då administrerat i lägre dos utan föregående laddningsdos.

Postnatal smärta till följd av förlossningstrauma t.ex klavikelfraktur eller svulst efter vakumextraktion får betraktas som lindrig-måttlig och har god effekt av paracetamol. Intravenös beredning av paracetamol har i studier påvisats vara ett väldigt effektivt analgetikum med en effekt jämförbar med den hos opioider och bör ges som basbehandling också vid svårare smärta för att med additiv effekt minska behovet av opioider (108).

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, NAPQI. Under neonatalperioden har man en högre grad av sulfatering och en lägre produktion av NAPQI varför kontroll av leverstatus och dosreduktion efter tre dagars behandling inte är lika nödvändigt som hos äldre barn (109, 110).

Vid administrering av rekommenderade doser, betraktas preparatet som säkert och effektivt i nyföddhetsperioden.

Upprepade studier visar att paracetamol inte har tillräcklig effekt vid procedursmärta (105, 111) men kan däremot med fördel användas för kvarstående smärta efter genomförd procedur.

Cox-hämmare/NSAID-preparat

Acetylsalicylsyra, ASA

ASA används inte i nyföddhetsperioden, framför allt på grund av omogen glycuronideringsfunktion och lägre renal utsöndring av metaboliter vilket medför minskad clearance och förlångsammad elimination. Eliminationen av ASA uppnår den vuxnes kapacitet först vid ett års ålder.

Ibuprofen och ketorolak

Ibuprofen och ketorolak används sällan för smärtbehandling i nyföddhetsperioden. Preparaten har potentiella bieffekter avseende renal toxicitet och trombocytfunktion. Deras kliniska effekt och säkerhet har inte blivit fastställt i kontrollerade studier.

Ibuprofen, liksom paracetamol, används dock för farmakologisk slutning av öppetstående ductus arteriosus hos prematura nyfödda barn

α_2 -agonister

Klonidin

Klonidin är en α_2 -receptoragonist som numera används mycket vid intensivvårdsbehandling av både prematura och fullgångna nyfödda barn. Klonidin utövar sin effekt på ett flertal ställen i CNS. Den ger sedativ, rogivande och viss smärtstillande effekt utan eller ringa påverkan av andningsfunktion eller gastrointestinal motilitet vilket är fördelaktigt. I de doser man idag använder är effekten framför allt mildt sederande samt ger en potentiering av andra analgetika. Klonidin kan därför med fördel kombineras med andra läkemedel med analgetisk effekt (företrädesvis opioider) och därmed skapa förutsättningar för minskade doser och biverkningar av dessa läkemedel.

Initialt introducerades klonidin som antihypertensivt läkemedel hos vuxna och kan medföra blodtrycksfall och bradykardi varför det inte bör ges till cirkulatoriskt instabila barn utan föregående optimering. En retrospektiv granskning av tre års journaldata i samband med implementeringen av klonidin på neonatal-IVA i Lund (opublicerade studiedata) visar dock inte några betydande sådana biverkningar.

Studiedata och vetenskapliga referenser för behandling med klonidin till nyfödda barn är bristfälliga, men klinisk erfarenhet finns sedan många år. I en randomiserad kontrollerad studie kunde man dock visa att klonidin givet i en dos 1 mikrogram/kg/tim till prematura och fullgångna nyfödda i respirator medförde lägre doser fentanyl och midazolam med bättre analgesi och djupare sedering utan bieffekter (112).

Man har i djurstudier kunnat påvisa neuroprotektiva egenskaper (26, 35, 113), men huruvida detta också gäller sjuka nyfödda barn är osäkert.

Klonidin kan ges antingen som kontinuerlig infusion eller med intermittenta doser intravenöst eller peroralt. Då klonidin har en lång halveringstid bör infusionsbehandling med detta läkemedel alltid initieras med en bolusdos (administrerat långsamt över 10 min) för att snabbare erhålla adekvat koncentration.

Dexmedetomidin

Dexmedetomidin är en potent α_2 -adrenoreceptoragonist som i likhet med klonidin medierar sedativ, analgetisk, anxiolytisk och därmed opioidsparande effekt, men som i högre grad än klonidin kan ge snabbt inträdande kardiovaskulära biverkningar (hypotension och bradykardi). Vi bör därför undvika bolusdosor på instabila barn. Dexmedetomidin är åtta gånger mer selektiv för α_2 -receptorn än vad klonidin är. Liksom klonidin är dess stora fördelar att det inte påverkar barnets "andningsdrive" och dessutom anses de båda ha neuroprotektiv effekt (114).

Dexmedetomidin används rutinmässigt vid sedering av barn under pediatrik intensivvård, men på grund av dess cirkulatoriska biverkningar finns det ännu inte i rutinmässigt bruk i svensk neonatal intensivvård. Det används dock allt mer även på nyfödda barn som är postnatalt äldre och där klonidin inte har tillräcklig effekt och då man vill undvika bensodiazepiner med risk för cirkulations- och/eller respirationssvikt. Heltäckande studier saknas avseende bruk av dexmedetomidin hos nyfödda, men de studier som finns påvisar alla bradykardier och hypotension. Dessa effekter går dock spontant i regress utan dosreduktion i högre grad hos nyfödda än äldre barn och man bedömer dexmedetomidin som säkert, men poängterar att det skall administreras med försiktighet (115-118). Nasal administration av dexmedetomidin används ofta för procedurrelaterad sedering. Pga kända biverkningar och en oklar absorption avråder vi från detta till sjuka instabila nyfödda barn.

Kortfattad jämförelse klonidin/dexmedetomidin

Klonidin

- har bra balans mellan alfa1- och alfa2-receptoreffekt vilket gör att överdosering inte leder till extrem hypotension utan resulterar i stället i måttlig hypertension. Likaledes ses mindre risk för uttalad bradykardi.
- har en långhalveringstid (ca 6-12 tim)
- går bra att ge peroralt men går inte att ge nasalt
- har kliniskt visat sig ge abstinens efter långvarigt bruk och måste då seponeras succesivt och långsamt

Dexmedetomidin

- har mer ren alfa2-receptoreffekt med mer uttalade biverkningar
- har kortare halveringstid (ca 2 tim)
- kan ge påtaglig hypertension vid för snabb intravenös administrering.
- ger måttlig och övergående sänkning av såväl puls som blodtryck
- går mycket bra att ge nasalt till cirkulatoriskt stabila barn vid kortare icke-smärtsamma procedurer som t.ex. MR-undersökning, under sedvanlig övervakning
- går inte att ge peroralt pga dålig och mycket variabel biotillgänglighet
- kan ge utsättningssvårigheter såsom agitation, tremor och försämrade sömnkvalitet.

Opioider

Nyfödda barn, särskilt de prematurfödda, är 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 de 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.

För att slippa biverkningar och utveckling av takyfylaxi och abstinens vid opioidbehandling används med fördel en kombination av opioider och α 2-agonister. Man kan på detta sätt påtagligt reducera opioiddoserna och därmed också dess negativa biverkningar (se ovan).

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.

Alfentanyl

Läkemedlet har ett snabbt anslag och en mycket kort duration vid intravenös administrering. Dokumentation i neonatalperioden är sparsam.

Fentanyl

Fentanyl är en syntetisk opioid som är 50-100 gånger mer potent än morfin. Anslaget är snabbt och durationen är kort. Maximal analgetisk effekt fås efter 3-5 minuter. Metabolismen är leverberoende och det kan med fördel användas till barn med njurpåverkan (119). Fentanyl är relativt välstuderat och data finns avseende användning i neonatalperioden samt även för prematura barn (28, 85, 120-122). Den farmakodynamiska profilen är gynnsam vad gäller hemodynamisk stabilitet hos svårt sjuka nyfödda barn och det används ofta med god effekt vid behandling av kraftiga smärttillstånd såsom vid perioperativ och postoperativ vård och är då ett alternativ till morfin (119). Höga doser kan ge stelhet i bröstkorgen ("chest wall rigidity") och behov av ökade respiratorinställningar. Inom pediatrik intensivvård används infusion Naloxon i syfte att minska risken för biverkningar, takyfylaxi- och abstinensutveckling av fentanyl. Denna behandling kan inte rekommenderas till nyfödda och prematura barn.

Fentanyl kan administreras som upprepade bolusdoser eller som infusion. Toleransutvecklingen är snabbare än för morfin och längre behandling än 5-7 dagar avråds till nyfödda barn. Man bör därför vid behov av långvarigt bruk, efter den initiala perioden, övergå till analgesi med morfin. För att reducera doserna och minska utveckling av tolerans och abstinens bör man använda additiv behandling med andra sedativa läkemedel såsom α 2-agonister (123).

Ketobemidon

Ketobemidon är ekvipotent med morfin men har fördelen av att metabolismen inte medför några aktiva metaboliter. Endast enstaka studier avseende detta preparat finns på nyfödda (124).

Ges som intermittenta doser fram för allt postoperativt till fullgångna barn. Utsättning av medicinerings sker successivt, i första hand med minskning av dosmängderna.

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 (125-127). Sederig

med morfin vid respiratorbehandling av prematura barn bör därför enbart ske vid behov utefter smärtskattningsresultat och klinisk bedömning (128, 129).

Börja alltid med intermittent behandling; vid behov av frekventa stötdoser rekommenderas i stället infusionsbehandling i titrerad minimal dos. Hos barn med pågående infusionsbehandling av morfin kan extra bolusdos ges i god tid (min 20 min) innan procedur även om det fortfarande råder ovisshet om det har effekt (20). Morfin administrerat oralt har sällan någon plats vid procedursmärta (130). Kombinationsbehandling med klonidin är att rekommendera då det ger möjlighet att betydligt reducera morfidoserna.

Metabolismen av morfin är främst beroende av glukuronidering. Reducerad clearance ses ofta hos nyfödda barn och är sannolikt en effekt av detta systems omognad. Farmakokinetiken har länge varit dåligt studerad hos framför allt prematura barn (28, 37, 131, 132) men nya farmakokinetiska och farmakodynamiska resultat har publicerats senaste åren (133, 134) och 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. En av morfins metaboliter, morfin-3-glukuronid, har en excitorisk effekt som kan ge upphov till oro, stress, irritabilitet, sömnsvårigheter och t o m kramper vid framför allt behandling med kontinuerlig infusion och högre doser (135, 136).

Nyfödda och framför allt prematura barn kan liksom äldre barn och vuxna reagera med blodtrycksfall (132) efter administrering av opioider, och med hänsyn till CNS bör stor försiktighet iakttas vid bruk till av opioider till hemodynamiskt instabila barn.

Remifentanil

Remifentanil är en selektiv μ -receptoragonist med ultrakort anslagstid och kortare effektduration än t ex fentanyl (3-10 minuter hos vuxna, vilket klinisk erfarenhet gäller också för nyfödda barn). Remifentanil är en ester som bryts ner av vävnads- och blodesteraser. Metaboliseringen är därför oberoende av lever- och njurfunktion vilket gör detta läkemedel attraktivt för nyfödda (137).

Remifentanil har studerats framför allt för korta procedurer såsom intubationer och har visat lovande resultat (138, 139).

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 vanlig biverkan (40).

Sufentanil

Sufentanil 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. Sufentanil kan administreras nasalt i sprayform inför besvärliga procedurer hos större barn. Dokumentation och erfarenhet av detta läkemedel i neonatalperioden är sparsam.

Opioidantagonist

Naloxon

Naloxon är en opioidantagonist som kan ges vid biverkningar eller överdosering. Observera att halveringstiden är kortare än för morfin varför dosen kan behöva upprepas vid behov.

För att minska opioidbiverkningar i form av obstipation rekommenderas till alla barn med infusionsbehandling av morfin ges Mixt. Naloxonhydroklorid peroralt (140). Denna profylax ges också till fastande barn.

Infusion med lågdos Naloxon i syfte att minska risken för takyfyaxi och abstinensutveckling används rutinmässigt inom pediatrik intensivvård vid behandling med opioider men kan inte rekommenderas till nyfödda barn (141).

Sederande läkemedel

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 smärtfrihet och därtill sömn inför bruk av muskelrelaxantia och vid ex MR-undersökning som inte är smärtsamt, men då barnet måste ligga stilla.

Sedativa läkemedel bör företrädesvis användas till nyfödda barn på strikta indikationer och under neonatal intensivvård där det finns möjlighet till adekvat övervakning. Dessa läkemedel kan ge apnéer och blodtrycksfall och därtill saknar många sedativa en analgetisk effekt och kan då maskera smärta hos det nyfödda barnet.

För fullgångna kan en kombinationsbehandling med opioid, klonidin/dexmedetomidin och midazolam ofta bli aktuellt. Då bensodiazepiner och propofol avrådes till prematura barn ges ofta klonidin i kombination med lågdos opioid för additiv effekt (41).

För enbart sederande effekt, t.ex. vid MR-undersökning, ordineras med fördel klonidin till alla nyfödda sjuka barn då barnet därtill är nymatat. Detta läkemedel påverkar, i motsats till midazolam, propofol och kloralhydrat ej andningen vilket gör att man tryggt kan genomföra också längre undersökningar.

Bensodiazepiner är dåligt studerade hos prematura barn; studier saknas helt avseende diazepam. Enstaka studier

av midazolam har vid jämförelse med placebo inte kunnat visa säkra kliniska fördelar men väl ge signifikanta biverkningar, såsom blodtrycksfall och påverkad cerebral cirkulation (142). Både midazolam och diazepam har aktiva metaboliter vilket förlänger deras effektduration. Midazolam bedöms vara 2-4 ggr mer potent än diazepam och har också en kortare halveringstid. Rekommendationer finns om en dosering midazolam:diazepam 1:2.

Behandling med bensodiazepiner avrådes starkt till prematura barn (143).

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 till nyfödda barn. 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 (144), vilket gör att det bedömts mindre lämpat för vård av nyfödda och prematura barn. Dessa resultat är emellertid inte entydiga (145, 146).

S-Ketamin

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 smärtsamma procedurer.

Inom pediatrik intensivvård är det vanligt att addera en infusion av S-ketamin i postoperativa förloppet. Inom neonatalvården är medlet relativt oprövat men borde vara tilltalande av flera orsaker, bland annat att det är konserveringsfritt. Utgående ifrån risken för neurotoxicitet och brist på kunskap om denna behandling hos svenska neonatologer, rekommenderas ketamininfusioner som smärtbehandling endast till fullgångna barn och då ingen annan analgetikabehandling är tillräckligt effektiv.

Kloralhydrat

Är ett sedativum för oralt och rektalt 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 (147) och försiktighet med noggrann övervakning under och efter undersökningen är nödvändigt. Vid upprepad användning finns risk för takyfyaxi.

Kombineras med fördel med att barnet matas innan proceduren.

Midazolam

Midazolam är mycket lite studerat hos prematura barn. Kan ge oro och agitation, och enstaka fall med misstänkta kramper har noterats efter tillförsel av midazolam till prematura barn. Detta kan troligen förklaras av att GABA receptorn, på vilken midazolam verkar, är excitorisk hos prematurfödda barn till skillnad från senare i livet då den är inhibitorisk visat i studier på råttor (148).

Behandling med bensodiazepiner bör undvikas vid cirkulatorisk instabilitet. och avrådes starkt till prematura barn fram för allt pga hypotension och påverkad cerebral cirkulation (142) med försämrade neurologiskt utfall vid uppföljningsstudier (149, 150). Detta läkemedel bör i denna patientpopulation endast användas då

optimerad vårdmiljö, beteendestödjande åtgärder eller analgetika i kombination med $\alpha 2$ -agonister inte har tillräckligt sederande effekt.

Bensodiazepiner användas ofta för att reducera stress och underlätta sömn. Hos fullgångna barn kombineras ofta morfin/fentanyl med midazolam för additiv effekt. Bensodiazepiner, liksom opioider eller kombinationen av bägge, kan orsaka andningsdepression och bör enbart användas under intensivvård med full övervakning. Toleransutvecklingen är tämligen snabb vid kontinuerlig infusion och uttrappningen kan ta lång tid.

Propofol

Propofol är ett kortverkande anestetikum utan analgetisk effekt 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 (151). Det finns studier (fram för allt intubationsstudier, se nedan) som visat positiva resultat av sedering med propofol, men upprepade studier som genomförts på prematura barn påvisar kardiovaskulära biverkningar med fram för allt hypotension och försämrad cerebral cirkulation av den grad att man avråder från bruk av propofol till denna patientpopulation (152, 153). Propofol ger andningsdepression och skall därför ges endast då beredskap för detta finns. Och då som bolusbehandling vid procedurer till fullgångna cirkulatoriskt stabila barn.

Huruvida det finns risk för det s.k. "Propofol-syndromet" hos nyfödda barn är oklart.

Andra sedativa läkemedel

Klonidin och Dexmedetomidin, se föregående kapitel.

Olika typer av smärta bör behandlas med olika strategier

Procedursmärta

Generellt gäller att:

- Samtliga procedurer bör ske med individuellt omvårdnadsstöd.
- Smärtsamma interventioner bör ske under smärtlindring med 24-30 % sockerlösning i kombination med napp/icke nutritivt sugande, om möjligt hud mot hud (ej noterat specifikt för varje procedur nedan). En fördel är om barnet kan ammas/matras innan eller under proceduren.
- Överväg att använda lokalanestesi.
- 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 och paracetamol inte ger tillräcklig smärtlindring vid akut måttlig procedursmärta (105, 111). Vi har därför valt att inte generellt rekommendera dessa läkemedel inför procedurer med undantag av kraftigt smärtsamma procedurer såsom intubationer, friläggning och pleuradränage där opioider kan ha god effekt i kombination med andra läkemedel. Däremot kan både paracetamol och morfin ha effekt på smärta efter den akuta proceduren och de av denna anledning ges inför de procedurer som förväntas medföra sådan, t.ex. inläggning av thoraxdränage.

Studier saknas dock avseende många av de nedanstående procedurerna (154).

Olika typer av procedurer

Artärpunktion / Perifer artärkateter

Överväg subkutan infiltration med lokalanestetikum för att erhålla smärtfrihet och undvika kärlspasm. Lidokain/prilokain kräm (EMLA[®], Tapin[®]) kan användas på insticksstället.

Blåspunktion

Lidokain/prilokain kräm (EMLA[®], Tapin[®]) 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 narkos i kombination med röntgengenomlysning. Om detta inte är möjligt föreslås samma strategi som vid friläggning av artär eller ven.

Friläggning för perifert inläggande av centralvenös kateter

Subkutan infiltration med lokalanestetikum bör användas. Använd buffrade lösningar för att minska injektionssmärtan (155).

Inför ingreppet kan även en bolusdos av ett kortverkande analgetikum ges och lätt sedering kan vara nödvändigt för att tillse optimala förutsättningar för proceduren. Klonidin kan vara ett bra alternativ ur båda aspekter.

Införande av nasogastrisk / orogastrisk sond (ventrikelsond)

Optimera vårdmiljön runt barnet och använd beteendestödjande metoder inklusive napp i kombination med 24-30 % sockerlösning. Lokal administrering med buffrad lidokainspray kan ges till de äldre barnen.

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 (21, 154, 156, 157).

I Sverige finns flera olika lokala sjukhusstrategier för läkemedelsadministration inför intubation. Det finns inga vetenskapliga bevis för vilken metod som är att föredra. Ofta använda läkemedel vid intubation inkluderar: antikolinergika (t.ex. atropin), opioider, sedativa, muskelrelaxantia (se nedan). Det är viktigt att man optimerar vårdsituationen och ger barnet stöd också under en intubation.

Om snabb extubation planeras t ex vid INSURE, eller vid LISA/MIST, bör kortverkande anestetika/analgetika användas (158, 159), och det anses vara en fördel om muskelrelaxantia ej ges då man önskar bibehålla barnets andningsvolym.

Se nedan för specifik info om läkemedelsstrategier.

Kapillärt hälstick (provtagning)

Provtagning bör ske venöst, om inte katetrar eller centrala infarter finns med möjlighet att erhålla prover. Kapillär provtagning bör användas endast undantagsvis. Att ”förvärma” hand eller fot inför provtagningen ökar den kapillära cirkulationen och underlättar provtagningen även om den smärtlindrande effekten är tveksam (160-162) Använd automatisk lansett (66).

Observera att kramandet av hälen förefaller vara stressande och smärtsamt (163). EMLA[®] (64, 89) eller paracetamol (164, 165) ger inte någon effektiv smärtlindring vid hälstick.

Lumbalpunktion

Vid lumbalpunktion kan Lidokain/prilokain kräm (EMLA[®], Tapin[®]) användas på insticksstället.

Om barnet är intuberat kan även opioidtillförsel övervägas. Även lokal infiltration med lokalanestetikum kan övervägas. Använd buffrade lösningar för att minska injektionssmärtan (155).

Navelkateter (artär eller ven)

Sannolikt är navelkateterinsättning inte en smärtsam åtgärd. Optimera vårdmiljön runt barnet och använd beteendestödjade metoder så långt det är möjligt.

Huden runt navelsträngen är innerverad varför inga suturer bör sättas där.

Omskärelse

Trots Barnkonventionen som föreskriver barnets integritet och självbestämmande över den egna kroppen genomförs icke-medicinsk omskärelse i Sverige. Omskärelse är ett kirurgiskt ingrepp. Sedvanlig per- och postoperativ smärtbehandling ska användas.

Perkutant och perifert inläggande av centralvenös kateter

Lidokain/prilokain kräm (EMLA[®], Tapin[®]) kan användas på insticksstället. Inför ingreppet kan även en bolusdos av ett kortverkande analgetikum ges och lätt sedering kan vara nödvändigt för att tillse optimala förutsättningar för proceduren. Klonidin kan vara ett bra alternativ ur båda aspekter.

Pleuradränage

Om barnet spontanandas övervägs intubation inför insättning av ett pleuradränage.

Analgetikum bör ges innan proceduren påbörjas och effekten av behandlingen ska inväntas innan proceduren startas. Då detta ofta är en akut situation bör en opioid med kort anslagstid, t ex Fentanyl, ges. Infiltrera lokalanestetikum subkutant. Använd buffrade lösningar för att minska injektionssmärtn (155).

Behandling med intravenöst administrerat paracetamol och/eller opioid, bör ske om dränaget ska 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 rensugning bör därför endast utföras på klinisk indikation.

Subkutan / intramuskulär injektion

Intravenös injektion är som regel förstahandsval.

Lidokain/prilokain kräm (EMLA[®], Tapin[®]) 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 (104, 166).

Vid behov av upprepade subkutana injektioner på barn över 5 kg kan en tunn plastkateter avsedd för intravenöst bruk appliceras subkutant för att slippa fler stick.

Se gärna Lilla Barnsmärtguiden för praktiska tips (www.lillabarnsmartguiden.se).

Urinkateter

Applicera Lidokaingel (Xylocain[®]) på kateter.

Venpunktion / anläggande av perifer venös nål/kateter

Bloodprovstagning bör i första hand ske venöst (65) om inte arteriell provtagning via artärkateter/nål är möjlig.

Lidokain/prilokain kräm (EMLA[®], Tapin[®]) kan appliceras på insticksstället. Om det inte finns tid för detta kan det planerade stickstället masseras under några minuter innan sticket.

Vårdhandlingar

Tänk på att också vanliga vårdhandlingar såsom vändning, röntgenundersökning etc. kan vara smärtsamma för barn, t ex postoperativt. Tänk på att använda omvårdnadsstöd, söta lösningar samt vid behov bolusdoser av smärtlindrande läkemedel i adekvat god tid (utifrån anslagstid på respektive läkemedel) inför vårdhandlingar. Planera vårdhandlingarna så att inte barnet störs mer än nödvändigt.

Ögonbottenundersökning avseende ROP (rethinopathy of prematurity)

Både fasthållande, starkt ljus och manipulerande av ögat är inslag i ögonundersökningen som kan verka smärtsamt och stressande för barnet (167). De pupillvidgande ögondroppar som används före undersökningen är också smärtsamma (168). Smärtlindringen vid dessa undersökningar har undersökts i ett flertal forskningsstudier utan att en optimal smärtbehandling har kunnat fastslås. Söta lösningar har visat sig ha en otillräcklig effekt (169-171) liksom andra icke farmakologiska åtgärder så som hud mot hudkontakt (172) och beteendestödande åtgärder (63, 173). Farmakologisk smärtlindring som paracetamol (174) och intranasalt fentanyl (175) har också testats och verkar ge viss smärtlindring om än otillräcklig. Barnet bör vara nymatat inför undersökningen, sammanhållet och om möjligt erbjudas tröstnapp (176). Inför de pupillvidgande ögondropparna har söta lösningar visat sig ha effekt och bör därför erbjudas (168). Ny undersökningsteknik med RETCAM-kamera ger ofta en snabbare undersökning.

Läkemedelsalternativ inför intubationer

Intubation utan läkemedel 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, sederande och ibland relaxerande läkemedel inför denna smärtsamma procedur (21, 154, 156, 157).

Vilka läkemedel man väljer varierar utefter vilka förutsättningar som föreligger. 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), syftet 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 (177). Förändrad ventilationsstrategi med företrädevis vård i CPAP efter kortvarig intubation, ”INtubation for SURfactant administration and Extubation”, INSURE, eller ”Less Invasive Surfactant Administration”, LISA/”Minimally Invasive Surfactant Therapy”, MIST, har medfört att bruk av intubationsläkemedel med kort tid för anslag och duration blivit allt vanligare. Kombinationsbehandling med kortverkande kompletterande läkemedel förordas (157, 178) och har visat sig vara effektiv och säker (139). Till de barn som skall fortsatt vårdas i respirator bör ha en infusion med ett sedativt läkemedel förberedd att koppla direkt efter intubationen för att de inte skall vakna till och bli oroliga.

Premedicinering/analgesi med morfin har numera frångåtts nästan helt då full effekt bör inväntas och inträder först efter 15-45 minuter (37) och därefter kvarstår i många timmar (139, 179) vilket försvårar en planerad extubation.

Vanligt är att ge en opioid med analgetisk och sedativ effekt (fentanyl eller remifentanyl) (177) i kombination med ett muskelrelaxerande medel (suxamethon eller rokuronium). Det är då viktigt att barnet verkligen sover innan relaxation sker, vilket kan försäkras genom att addera även ett rent sedativt läkemedel t.ex tiopental. 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. Kombinationer av läkemedel är alltid riskfyllda, och önskvärt är att hitta en effektiv kombination med så få läkemedel som möjligt (177). Det är väsentligt att man på varje enskilt sjukhus skapar ett lokalt PM utifrån vilken strategi man känner sig väl förtrogen med (180).

Samtliga läkemedel som ges i sederande syfte har förutom sederingseffekten i sig, 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 ska bli säkert i en situation som många gånger kan bli av akut eller subakut karaktär.

Prematura barns lungor saknar ytspänning och kollapsar ofta vid muskelrelaxation varvid det kan ta tid att återfå optimal lungfunktion. Detta har medfört att nya tekniker utvecklats för surfaktadministration såsom INSURE och LISA/MIST då det är önskvärt att bibehålla spontanandning. Studier pågår för att utvärdera en optimal premedicinering som inkluderar såväl smärtlindring som goda förutsättningar för att tekniskt kunna genomföra proceduren. I Sverige används ofta fentanyl utan muskelrelaxation vid denna typ av procedurer.

Det finns också de som väljer att intubera nyfödda barn efter premedicinering med enstaka dos Propofol i enlighet med de goda resultat som publicerats (181). Många ser förutsättningar för en bibehållen spontanandning som en stor fördel vid bruk av detta läkemedel för intubationer. Det finns emellertid också belägg för framför allt cirkulatoriska biverkningar och vi avråder från bruk av propofol till prematura och cirkulatoriskt instabila barn, se propofol ovan.

Långvarig smärta/stress (t.ex vid respiratorbehandling)

- Indikation för läkemedel skall bedömas individuellt efter diagnos och behov.
- Läkemedel skall ges i låg startdos och därefter titreras upp.
- All sedering medför risk för visst blodtrycksfall; obs optimeras cirkulatoriskt status inför start av sedering.

Sedering för respiratorvård av nyfödda barn

Under respiratorvård bör sedering ske med läkemedel som ordinerar utifrån gestationsålder, klinisk status och smärtskattningsresultat. Det blir ofta aktuellt att tillföra en opioid intermittent eller i infusionsform; helst i kombination med sedativa läkemedel för att det då är möjligt att reducera opioiddoser. Oftast väljer man morfin för denna typ av behandling och fentanyl för behandling av kraftiga smärttillstånd (121).

Fullgångna barn

De läkemedel som oftast användas för fullgångna barn är klonidin, dexmedetomidin och midazolam. Samtliga dessa läkemedel har en påtaglig risk för kardiovaskulär biverkan och försiktighet måste iaktas hos cirkulatoriskt instabila barn.

Prematura barn

För prematurfödda rekommenderas i första hand sedering med klonidin, vid behov med tillägg av opioid. Sedering med bensodiazepiner bör undvikas till de prematura barnen (150).

Positiv effekt av infusionsbehandling med morfin under respiratorvård är ej säkerställd, däremot finns belägg för allvarliga biverkningar (temporära och permanenta) (126, 182, 183). Sederig med morfin under respiratorbehandling av prematura barn bör därför enbart ske vid behov utefter skattning av smärt/stress. Det är ofta bra att börja med intermitterande behandling. Om behov av frekventa stötdoser rekommenderas lågdos infusionsbehandling.

Abstinens och avvänjning

Eventuell extubation skall planeras efter läkemedelsseponering, inte tvärtom.

Sederig för hypotermibehandling under respiratorvård av nyfödda barn

Nyfödda barn som genomgått perinal asfyxi behandlas enligt vedertagna internationella och nationella riktlinjer med hypotermi. Barnet nedkyles successivt (0,5 grad Celcius/timme) till 33,5 grader Celcius senast 6 timmar efter födelsen, och vårdas därefter med denna kroppstemperatur 72 timmar innan det successivt värms upp igen.

Vissa av dessa barn kan vårdas utan respirator och analgetika/sedativa läkemedel. Det är oklart om denna behandling är smärtsam, men kombinationen av genomgången asfyxi, intensivvård med upprepade procedurer och obehag/stress av kylbehandlingen motiverar tveklöst optimering av vårdsituationen och vi rekommenderar behandling med titrering av analgesi och sederig utefter regelbunden smärtskattning liktydigt med andra intensivvårdspatienter.

Upprepade studier har visat att farmakokinetiken hos de läkemedel som ges vid hypotermi är förändrad med förlängd elimination. Detta kan delvis vara en följd av postasfyktisk nedsatt njur-och leverfunktion, men beror också på hypotermi som sådan. Med stor risk för ackumulation av läkemedel och därav risk för respiratoriska och cirkulatoriska biverkningar rekommenderas observans och snar beredskap för dosreduktion hos dessa patienter. Läkemedelsdoser som tumregel reduceras med 50%, och det är relevant att hålla opioiddoser låga. Startdos för morfin bör inte vara mer än 5 mikrogram/kg/tim (184) då smärtan får anses låggradig och därtill kan man addera klonidin i en titrerad dos.

Vid hypotermibehandling bör alla läkemedelsdoser reduceras pga sänkt metabolism (184-186) (159, se behandlings-PM för hypotermi.

Kraftig ihållande smärta (t.ex postop behandling)

Studier visar att intravenöst givet paracetamol har mycket god och opioidsparande effekt också på kraftig postoperativ smärta (187). Vid sådan smärta är intravenöst administrerat paracetamol därför alltid förstahandspreparat och därtill ges vid behov morfin, fentanyl (eller ketogan) i intermitterande doser eller såsom infusion.

Behandling med opioidpreparat till nyfödda medför risk för biverkningar, toleransutveckling och abstinens vid höga doser och/eller lång behandlingduration. Motsägelsefulla forskningsdata föreligger om dess effekt (40, 41, 45). Det är därför viktigt att tillgodose barnens behov av smärtlindring, men inte behandla med onödigt stora doser eller bristfällig indikation. Studier visar att barn som genomgått operation pga NEC har ett större behov av analgetika som exempelvis morfin än barn med andra smärttillstånd (188, 189).

Farmakokinetiken hos opioider givet till nyfödda barn är högst varierande och individuell (188). Opioider skall därför titreras och ordineras efter smärtskattning och följas upp med smärtskattning för utvärdering av effekten.

För förstärkt effekt och om det finns en betydande komponent av oro som ytterligare accentuerar smärtsymptomen kan man med fördel addera ett sederande läkemedel till behandlingen. α 2-agonister (klonidin eller dexmedetomidin) används ofta på detta sätt och/eller vid behov midazolam. Kombinationsbehandling kan motiveras av fördelarna med en additiv effekt, vilket gör det möjligt att minimera opioiddosen och därmed också biverkningarna.

Viktigt är att

- Opioiddoser bör vid postoperativ behandling (i motsats till vid sederig pga respiratorbehandling) vara initialt höga för att minska risk för "smärtgenombrott" och därefter titreras ner.
- Övervaka andning och blodtryck; opioider och bensodiazepiner har andningsdepressiva effekter (182) vilket ej ses hos α 2-agonister.
- Opioider i höga doser kan ge urinretention och obstipation. Kontrollera diures och sätt ev. KAD. Obstipation kan sannolikt förebyggas /behandlas med Naloxon peroralt (140).

Seponering av smärtbehandling och sedering – Abstinens

Ett fysiologiskt beroende (neuroadaptation) är en normal konsekvens av långvarig behandling med opioider och/eller bensodiazepiner, och vid en abrupt utsättning av dessa läkemedel kan abstinenssymptom uppkomma. Dessa kan vara svårtolkade fram för allt hos de prematura barnen. För utförlig information hänvisas till översiktsartiklar (190, 191).

Klonidin har i ett flertal studier visat god effekt för att förebygga takyfylaxi och utveckling av abstinens och också vid behandling av abstinens (191-193). Många patienter erhåller rutinmässigt klonidin vid behandling med opioider och bör stå kvar på detta under uttrappning av opioiden.

Utsättning av analgetika/sedativa efter långvarig behandling bör ske successivt och individuellt avpassat. Hastigheten med vilken utsättningen kan ske minskar med behandlingstidens längd och hur höga doser som givits. Mer än 4-5 dagars behandling med opioid (fortare med Fentanyl än med morfin) eller benzodiazepin medför med stor sannolikhet risk för abstinens. Abstinenssymptom kan vara svårtolkade ffa hos de prematura barnen.

Som en tumregel bör nedtrappningen ta minst halva den tid som behandlingen har pågått.

1. Beräkna dygnsdosen av läkemedlet som barnet fått sista dygnet innan dosminskning påbörjas.
2. Om intermittent dosering ; fortsatt medicinering med de dosintervall som barnet fått läkemedlet, minska i första hand dosmängderna.
3. Första dygnet minskas dosen med 20-30 % fördelat över dygnet (utefter behandlingstid).
4. Efter första dygnet beräknas resterande dosminskning så att den fördelas jämnt över den tid uttrappningen beräknas ta.

Erfarenhetsmässigt ses mindre abstinens om seponering av opioider sker under ”klonidinskydd”, dvs opioiden trappas först ut successivt varefter långsam seponering av klonidin sker.

Vid abstinens

Vid behandling av abstinens skall behandling med Klonidin startas parallellt med den lägsta dos morfin där barnet är abstinensfritt, varefter morfin bör trappas ut först (enl. ovan) och Klonidin därefter. I första hand minskas dosernas storlek successivt, därefter antalet doser.

Historik

Internationella riktlinjer för prevention och behandling av smärta hos nyfödda utarbetades först av en grupp specialister i "Neonatal Pain Consensus Group" (156). 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 (194). Dokumentet förankrades inom berörda specialiteter. Föreliggande dokument är en uppdaterad version (2022) av ursprungsdokumentet. Socialstyrelsens arbete med "Vård av extremt för tidigt födda barn – en vägledning för vård av barn födda före 28 fullgångna graviditetsveckor" (195) låg delvis till grund för revisionen av riktlinjerna.

Det svenska förslaget till nationella riktlinjer har utarbetats och bearbetats av kliniskt och vetenskapligt aktiva inom svensk neonatologi och med särskilt intresse för och kunskap om neonatal smärta. Nedanstående personer har medverkat vid olika revisioner. De som svarar för 2022 års revision är markerade med *.

- * Hanna Ahl, sjuksköterska, Skånes Universitetssjukhus, Lund
- * Mats Eriksson, sjuksköterska, professor, Universitetssjukhuset Örebro.
- 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.
- * Stefan Lundeberg, överläkare, medicine doktor, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm.
- * Elisabeth Norman, överläkare, medicine doktor, Skånes Universitetssjukhus, Lund.
- * Emma Olsson, sjuksköterska, medicine doktor, Universitetssjukhuset Örebro
- Bo Selander, överläkare, Centralsjukhuset Kristianstad.

Referenser

1. Larsson BA, Lundeberg S. Sederling vid intensivvård av barn. Svensk förening för anestesi och intensivvård; 2015.
2. 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.
3. Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJS. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain.* 2006;122(1-2):109-17.
4. 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.
5. 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.* 2010;14(3):321-6.
6. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol.* 2009;5(1):35-50.
7. 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.
8. Buskila D, Neuman L, Zmora E, Feldman M, Bolotin A, Press J. Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(1079-1082).
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I, Zohsel K, Demirakça 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 10.1016/j.pain.2010.04.004.
14. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol.* 2012;71(3):385-96.
15. Ranger M, Chau CMY, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson B, et al. Neonatal Pain-Related Stress Predicts Cortical Thickness at Age 7 Years in Children Born Very Preterm. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e76702.
16. Vinall J, Miller SP, Bjornson BH, Fitzpatrick KP, Poskitt KJ, Brant R, et al. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics.* 2014;133(3):412-21.
17. Taddio A, Shah V, Atenafu E, Katz J. Influence of repeated painful procedures and sucrose analgesia on the development of hyperalgesia in newborn infants. *Pain.* 2009;144(1-2):43-8.
18. 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.
19. Roofthoof DWE, Simons SHP, Anand KJS, Tibboel D, van Dijk M. Eight Years Later, Are We Still Hurting Newborn Infants? *Neonatology.* 2014;105(3):218-26.
20. 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.
21. Committee On F, Newborn, Section On A, Pain M. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20154271.
22. Anand KJS, Aranda JV, Berde CB, Buckman S, Capparelli EV, Carlo W, et al. Summary Proceedings From the Neonatal Pain-Control Group. *Pediatrics* %R 101542/peds2005-0620C. 2006;117(3):S9-22.

23. 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(8527):243-8.
24. Anand K, Stevens B, McGrath P, editors. *Pain in neonates and infants*. 3rd ed. New York: Elsevier; 2007.
25. 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.
26. 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.
27. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg*. 2007;104(3):509-20.
28. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJ, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. [Review] [173 refs]. *Pediatr Res*. 2010;67(2):117-27.
29. Benders MJ, Palmu K, Menache C, Borradori-Tolsa C, Lazeyras F, Sizonenko S, et al. Early Brain Activity Relates to Subsequent Brain Growth in Premature Infants. *Cereb Cortex*. 2015;25(9):3014-24.
30. 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.
31. 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.
32. 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;154(3):449-58.
33. de Graaf J, van Lingen RA, Simons SHP, Anand KJS, 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;152(6):1391-7.
34. Sanders RD, Xu J, Shu Y, Januszewski A, Halder S, Fidalgo A, et al. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology*. 2009;110(5):1077-85.
35. 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.
36. Anand KJ, Hall RW. Pharmacological therapy for analgesia and sedation in the newborn. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition*. 2006;91(6):F448-53.
37. Anderson B, Holford N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of analgesic drugs. In: Anand K, Stevens B, McGrath P, editors. *Pain in neonates and infants*. New York: Elsevier; 2007.
38. 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).
39. Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(4):237-45.
40. Allegaert K, Veyckemans F, Tibboel D. Clinical practice: analgesia in neonates. *Eur J Pediatr*. 2009;168(7):765-70.
41. Thewissen L, Allegaert K. Analgosedation in neonates: do we still need additional tools after 30 years of clinical research? *Archives of disease in childhood - Education & practice edition*. 2011;96(3):112-8.
42. Hedén L. *Distressing Symptoms in Children with Cancer in General; During Needle Procedures in Particular*. Uppsala: Uppsala University; 2012.
43. expertgrupp L. *Behandling av barn i samband med smärtsamma procedurer i hälso- och sjukvård – kunskapsdokument*. Uppsala: Läkemedelsverket; 2014.

44. Eriksson M, Campbell-Yeo M. Assessment of pain in newborn infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;101003.
45. 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. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(2):87-90.
46. Axelin A, Kirjavainen J, Salanterä S, Lehtonen L. Effects of pain management on sleep in preterm infants. *European Journal of Pain.* 2010;In Press, Corrected Proof.
47. Ranger M, Johnston CC, Anand KJ. Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin Perinatol.* 2007;31(5):283-8.
48. Lundqvist P, Kleberg A, Edberg AK, Larsson BA, Hellstrom-Westas L, Norman E. Development and psychometric properties of the Swedish ALPS-Neo pain and stress assessment scale for newborn infants. *Acta Paediatr.* 2014;103(8):833-9.
49. Holsti L, Grunau RE. Initial validation of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP). *Pain.* 2007;132(3):264-72.
50. van Dijk M, Roofthoof DW, Anand KJ, Guldemond F, de Graaf J, Simons S, et al. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *The Clinical Journal of Pain.* 2009;25(7):607-16.
51. Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny J-F, Dehan M, ABU-SAAD HH. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition.* 2001;85(1):F36-41.
52. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw.* 1993;12(6):59-66.
53. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG, Hummel P, Puchalski M, et al. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol.* 2008;28(1):55-60.
54. Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *J Perinatol.* 2010;30(7):474-8.
55. Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C, et al. The Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R): Initial Validation and Feasibility. *Clin J Pain.* 2014;30(3):238-43.
56. American Academy of Pediatrics Committee on Hospital Care. Family-centered care and the pediatrician's role. *Pediatrics.* 2003;112(3 Pt 1):691-7.
57. 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.
58. Morelius E, Hellstrom-Westas L, Carlen C, Norman E, Nelson N, Morelius E, et al. Is a nappy change stressful to neonates? *Early Hum Dev.* 2006;82(10):669-76.
59. Neu M, Browne JV. Infant physiologic and behavioral organization during swaddled versus unswaddled weighing. *J Perinatol.* 1997;17(3):193-8.
60. Peters KL. Bathing premature infants: physiological and behavioral consequences. *Am J Crit Care.* 1998;7(2):90-100.
61. Als H. NIDCAP Program Guide. Children's Hospital, Boston; 2012.
62. Westrup B. Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) -- Family-centered developmentally supportive care. *Early Hum Dev.* 2007;83(7):443-9.
63. 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.
64. 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. *Paediatr Anaesth.* 1996;6(2):107-10.
65. 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>.
66. 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. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(11):1075-8.

67. Yap SH, Mohammad I, Ryan CA. Avoiding painful blood sampling in neonates by transcutaneous bilirubinometry. *Ir J Med Sci.* 2002;171(4):188-90.
68. Axelin A, Salanterä S, Kirjavainen J, Lehtonen L, Axelin A, Salanterä 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.
69. Axelin A, Salanterä S, Lehtonen L. 'Facilitated tucking by parents' in pain management of preterm infants-a randomized crossover trial. *Early Hum Dev.* 2006;82(4):241-7.
70. 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.
71. 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/clsystrev/articles/CD006275/frame.html>.
72. Johnston C, Campbell-Yeo M, Disher T, Benoit B, Fernandes A, Streiner D, et al. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD008435.
73. Olsson E, Ahlsen G, Eriksson M. Skin-to-skin contact reduces near-infrared spectroscopy pain responses in premature infants during blood sampling. *Acta Paediatr.* 2016;105(4):376-80.
74. 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.
75. 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.
76. Bo LK, Callaghan P. Soothing pain-elicited distress in Chinese neonates. *Pediatrics.* 2000;105(4):E49.
77. Butt ML, Kisilevsky BS. Music modulates behaviour of premature infants following heel lance. *Can J Nurs Res.* 2000;31(4):17-39.
78. Ullsten A, Hugoson P, Forsberg M, Forzelius L, Klässbo M, Olsson E, et al. Efficacy of Live Lullaby Singing During Procedural Pain in Preterm and Term Neonates. *Forum Värmland 2017, Landstinget i Värmland och Karlstads universitet, Karlstad, Sweden, February 14, 2017; 20172017.*
79. 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. *Pediatr Res.* 2002;51(4):460-3.
80. Bellieni CV, Cordelli DM, Marchi S, Ceccarelli S, Perrone S, Maffei M, et al. Sensorial saturation for neonatal analgesia. *Clin J Pain.* 2007;23(3):219-21.
81. Shah P, Herbozo C, Aliwalas L, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. 2012. Report No.: Issue 12. Art. No.: CD004950.
82. 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.
83. 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.
84. Ullsten A, Andreasson M, Eriksson M. State of the Art in Parent-Delivered Pain-Relieving Interventions in Neonatal Care: A Scoping Review. *Front Pediatr.* 2021;9:651846.
85. Andersson S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of analgesic drugs. In: Anand K, McGrath P, editors. *Pain in Neonates.* 3rd ed: Elsevier; 2007.
86. Anell-Olofsson M, Lonnqvist PA, Bitkover C, Lundeberg S, Larsson BA, Eksborg S, et al. Plasma concentrations of levobupivacaine associated with two different intermittent wound infusion regimens following surgical ductus ligation in preterm infants. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(7):711-8.
87. Krylborn J, Anell-Olofsson ME, Bitkover C, Lundeberg S, Bartocci M, Stiller C-O, et al. Plasma levels of levobupivacaine during continuous infusion via a wound catheter after major surgery in newborn infants. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(12):851-6.
88. Stevens B, Johnston C, Taddio A, Jack A, Narciso J, Stremmler 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.

89. 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.
90. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD001069.
91. 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.
92. 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.
93. Johnston CC, Stremmer 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.
94. 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.
95. 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.
96. Johnston CC, Filion F, Snider L, Limperopoulos C, Majnemer A, Pelusa E, et al. How much sucrose is too much sucrose? *Pediatrics.* 2007;119(1):226.
97. 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.
98. Gibbins S, Maddalena P, Yamada J, Stevens B. Testing the satisfaction and feasibility of a computer-based teaching module in the neonatal intensive care unit. *Advances in Neonatal Care.* 2007;7(1):43-9.
99. 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. *The Lancet.* 2010;376(9748):1225-32.
100. Heaton PA, Fernando AM, Herd D. Oral sucrose for procedural pain in infants. *The Lancet.* 2011;377(9759):25-.
101. Linhares MBM, Gaspardo CM, Martinez FE. Oral sucrose for procedural pain in infants. *The Lancet.* 2011;377(9759):26-7.
102. Steed D, Port L, Connell TG, Standish J, Munro J, Takacs L, et al. Oral sucrose for procedural pain in infants. *The Lancet.* 2011;377(9759):25-.
103. Vanhatalo S. Oral sucrose for procedural pain in infants. *The Lancet.* 2011;377(9759):26-.
104. 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.
105. Pacifici GM, Allegaert K. Clinical pharmacology of paracetamol in neonates: a review. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2015;77:24-30.
106. Allegaert K, van den Anker JN. Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(5):308-13.
107. Allegaert K, Palmer GM, Anderson BJ. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. *Arch Dis Child.* 2011;96(6):575-80.
108. Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, van den Berg MMJ, 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.
109. Allegaert K, Rayyan M, De Rijdt T, Van Beek F, Naulaers G. Hepatic tolerance of repeated intravenous paracetamol administration in neonates. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(5):388-92.
110. van Ganzewinkel C, Derijks L, Anand KJ, van Lingen RA, Neef C, Kramer BW, et al. Multiple intravenous doses of paracetamol result in a predictable pharmacokinetic profile in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2014;103(6):612-7.
111. Allegaert K. A Critical Review on the Relevance of Paracetamol for Procedural Pain Management in Neonates. *Front Pediatr.* 2020;8:89.

112. Hunseler C, Balling G, Rohlig C, Blickheuser R, Trieschmann U, Lieser U, et al. Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):511-22.
113. Laudenbach V, Mantz J, Lagercrantz H, Desmots J-M, Evrard P, Gressens P. Effects of α 2-Adrenoceptor Agonists on Perinatal Excitotoxic Brain Injury: Comparison of Clonidine and Dexmedetomidine. *Anesthesiology*. 2002;96(1):134-41.
114. Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & immunomodulation. *Crit Care Clin*. 2009;25(3):551-70, ix.
115. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, da Rocha MG, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr*. 2014;164(2):276-82.e1-3.
116. Dersch-Mills DA, Banasch HL, Yusuf K, Howlett A. Dexmedetomidine Use in a Tertiary Care NICU: A Descriptive Study. *Ann Pharmacother*. 2019;53(5):464-70.
117. Estkowski LM, Morris JL, Sinclair EA. Characterization of dexmedetomidine dosing and safety in neonates and infants. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(2):112-8.
118. Sellas MN, Kyllonen KC, Lepak MR, Rodriguez RJ. Dexmedetomidine for the Management of Postoperative Pain and Sedation in Newborns. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(3):227-33.
119. Ancora G, Lago P, Garetti E, Merazzi D, Savant Levet P, Bellieni CV, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatr*. 2019;108(2):208-17.
120. 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.
121. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Mastrocola M, et al. Efficacy and Safety of Continuous Infusion of Fentanyl for Pain Control in Preterm Newborns on Mechanical Ventilation. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163(0):645-51 e1.
122. Norman E, Kindblom JM, Rane A, Berg AC, Schubert U, Hallberg B, et al. Individual variations in fentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2019;108(8):1441-6.
123. 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. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(1):27-36.
124. Lundeberg S, Stephanson N, Lafolie P, Olsson GL, Stiller CO, Eksborg S. Pharmacokinetics after an intravenous single dose of the opioid ketobemidone in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(4):435-41.
125. 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.
126. 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.
127. Bellu R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD004212.
128. 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.
129. Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, Lehr VT, Anand KJS. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther*. 2005;27(6):877-99.
130. Hartley C, Moultrie F, Hoskin A, Green G, Monk V, Bell JL, et al. Analgesic efficacy and safety of morphine in the Procedural Pain in Premature Infants (Poppi) study: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;392(10164):2595-605.
131. Allegaert K, Simons SH, Vanhole C, Tibboel D. Developmental pharmacokinetics of opioids in neonates. *J Opioid Manag*. 2007;3(1):59-64.
132. 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.
133. Wang C, Sadhavisvam S, Krekels EH, Dahan A, Tibboel D, Danhof M, et al. Developmental changes in morphine clearance across the entire paediatric age range are

- best described by a bodyweight-dependent exponent model. *Clin Drug Investig*. 2013;33(7):523-34.
134. Krekels EH, Tibboel D, de Wildt SN, Ceelie I, Dahan A, van Dijk M, et al. Evidence-based morphine dosing for postoperative neonates and infants. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(6):553-63.
 135. Smith MT, Watt JA, Cramond T. Morphine-3-glucuronide--a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci*. 1990;47(6):579-85.
 136. Due MR, Piekarz AD, Wilson N, Feldman P, Ripsch MS, Chavez S, et al. Neuroexcitatory effects of morphine-3-glucuronide are dependent on Toll-like receptor 4 signaling. *J Neuroinflammation*. 2012;9:200.
 137. 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.
 138. Avino D, Zhang WH, De Villé A, Johansson AB. Remifentanyl versus morphine-midazolam premedication on the quality of endotracheal intubation in neonates: a noninferiority randomized trial. *J Pediatr*. 2014;164(5):1032-7.
 139. 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.
 140. 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 Paediatrica*. 2009;98(3):442-7.
 141. 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.
 142. 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.
 143. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(1).
 144. Dong C, Anand KJ. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicol Lett*. 2013;220(1):53-60.
 145. 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.
 146. 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. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(3):328-37.
 147. 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.
 148. Koch SC, Fitzgerald M, Hathway GJ. Midazolam potentiates nociceptive behavior, sensitizes cutaneous reflexes, and is devoid of sedative action in neonatal rats. *Anesthesiology*. 2008;108(1):122-9.
 149. van Alfen-van der Velden AAEM, Hopman JCW, Klaessens JHGM, Feuth T, Sengers RCA, Liem KD. Effects of Midazolam and Morphine on Cerebral Oxygenation and Hemodynamics in Ventilated Premature Infants. *Neonatology*. 2006;90(3):197-202.
 150. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2012; (6). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002052.pub2/abstract>.
 151. 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.
 152. 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*. 2010;98(1):57-63.
 153. 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.

154. Anand KJS, Johnston C, Oberlander TF, Taddio A, Tutag Lehr V, Walco GA. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. *Clin Ther.* 2005;27(6):844-76.
155. Cepeda MS, Tzortzopoulou A, Thackrey M, Hudcova J, Arora Gandhi P, Schumann R. Adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on injection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):Cd006581.
156. Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal P. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(2):173-80.
157. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ, Committee on F, Newborn SoA, Pain M. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics.* 2010;125(3):608-15.
158. Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology.* 2008;93(4):309-15.
159. 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.
160. Aydin D, Inal S. Effects of breastfeeding and heel warming on pain levels during heel stick in neonates. *Int J Nurs Pract.* 2019;25(3):e12734.
161. Balcı S, Dur Ş, Özdemir Ş, Kavuncuoğlu S. The effect of two different lancets and heel warming on duration of crying and procedure time during blood sampling: A randomized controlled study. *J Neonat Nurs.* 2021;27(6):426-31.
162. 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. *J Perinatol.* 2002;22(2):154-8.
163. 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.
164. Badiee 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.
165. 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.
166. 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. *Arch Dis Child.* 2010;95(6):406-13.
167. Avila-Alvarez A, Pertega-Diaz S, Vazquez Gomez L, Sucasas Alonso A, Romero Rey H, Eiriz Barbeito D, et al. Pain assessment during eye examination for retinopathy of prematurity screening: Skin conductance versus PIPP-R. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):935-42.
168. Wang DN, Lavery K, Dalgleish S, Howlett A, Hill VE, Dotchin SA. Reducing discomfort of eye drops prior to retinal examination in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2020;40(12):1857-62.
169. Olsson E, Eriksson M. Oral glucose for pain relief during eye examinations for retinopathy of prematurity. *J Clin Nurs.* 2011;20(7-8):1054-9.
170. Bozlak Ş, Dolgun G. Effect of Nonpharmacologic Pain Control During Examination for Retinopathy of Prematurity. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2017;46(5):709-15.
171. Nayak R, Nagaraj KN, Gururaj G. Prevention of Pain During Screening for Retinopathy of Prematurity: A Randomized Control Trial Comparing Breast Milk, 10% Dextrose and Sterile Water. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2020.
172. Kristoffersen L, Stoen R, Bergseng H, Follestad T, Theodorsson E, Vederhus B, et al. Skin-to-skin contact during eye examination did not reduce pain compared to standard care with parental support in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2019;108(8):1434-40.
173. Chuang LJ, Wang SH, Ma MC, Lin CN, Chen CL, Huang MC. A modified developmental care bundle reduces pain and stress in preterm infants undergoing examinations for retinopathy of prematurity: A randomised controlled trial. *J Clin Nurs.* 2019;28(3-4):545-59.
174. Kabatas EU, Dursun A, Beken S, Dilli D, Zenciroglu A, Okumus N. Efficacy of Single Dose Oral Paracetamol in Reducing Pain During Examination for Retinopathy of Prematurity: A Blinded Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr.* 2016;83(1):22-6.

175. Sindhur M, Balasubramanian H, Srinivasan L, Kabra NS, Agashe P, Doshi A. Intranasal fentanyl for pain management during screening for retinopathy of prematurity in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2020;40(6):881-7.
176. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM, Hartley L. Pain relief for premature infants during ophthalmology assessment. *J AAPOS.* 2011;15(3):276-80.
177. Barrington K. Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatrics & child health.* 2011;16(3):159-71.
178. Bottor LT. Rapid sequence intubation in the neonate. *Adv Neonatal Care.* 2009;9(3):111-7; quiz 8-9.
179. 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.
180. Kunac DL, Reith DM. Identification of priorities for medication safety in neonatal intensive care. *Drug Saf.* 2005;28(3):251-61.
181. 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.
182. 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.
183. Zwickler JG, Miller SP, Grunau RE, Chau V, Brant R, Studholme C, et al. Smaller Cerebellar Growth and Poorer Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants Exposed to Neonatal Morphine. *J Pediatr.* 2016;172:81-7.e2.
184. Frymoyer A, Bonifacio SL, Drover DR, Su F, Wustoff CJ, Van Meurs KP. Decreased Morphine Clearance in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(1):64-76.
185. Róka A, Melinda KT, Vásárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2008;121(4):e844-9.
186. Favie LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, et al. Pharmacokinetics of morphine in encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211910.
187. 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.
188. Baarslag MA, Allegaert K, Van Den Anker JN, Knibbe CA, Van Dijk M, Simons SH, et al. Paracetamol and morphine for infant and neonatal pain; still a long way to go? Expert review of clinical pharmacology. 2017;10(1):111-26.
189. Meesters NJ, van Dijk M, Knibbe CA, Keyzer-Dekker CM, Tibboel D, Simons SH. Infants Operated on for Necrotizing Enterocolitis: Towards Evidence-Based Pain Guidelines. *Neonatology.* 2016;110(3):190-7.
190. 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.
191. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10):Cd002053.
192. Broome L, So T-Y. Neonatal Abstinence Syndrome: The Use of Clonidine as a Treatment Option. *NeoReviews.* 2011;12(10):e575-e84.
193. D'Abaco E. Does the addition of clonidine to opioid therapy improve outcomes in infants with Neonatal Abstinence Syndrome? *J Paediatr Child Health.* 2021;57(1):155-9.
194. 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.
195. Socialstyrelsen. Vård av extremt tidigt födda barn. En vägledning för vård av barn födda före 28 fullgångna graviditetsveckor. In: Socialstyrelsen, editor. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014.