

Björn A Larsson, med dr, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, enheten för pediatrik anestesi och intensivvård, Stockholm (bjolar@ki.se)

Smärta och smärtbehandling i nyföddhetsperioden

Tidiga smärtupplevelser kan ha negativa seneffekter

Även om ett intakt och funktionellt smärtr Transmissionssystem existerar i nyföddhetsperioden är systemet inte moget. Det fortsätter att utvecklas och producera »subsystem», som kan modulera eller inhibera den afferenta signalen. Denna process innefattar en reorganisation av kontakterna mellan neuron, utvecklingen av neurotransmittorer och deras receptorer samt en etablering av lokala och nedåtstigande smärthämmande system [1].

Redan i nyföddhetsperioden finns ett flertal reflexer färdigutvecklade. Barnet har rörelser för att söka mat – engelskans »rooting» – suga, svälja och andas. Skyddsreflexer som blink-, host-, och flexorreflexen är utvecklade [2].

Neuroanatomi

Hjärnan anläggs från ektodermet, tre veckor efter befruktning, och kommer vid födelsen att rymma ca 100 miljarder nervceller. Hjärnan står för över 60 procent av vilometabolism hos den nyfödde jämfört med endast 25 procent hos den vuxne [2]. Neocortex börjar utvecklas redan vid 8 veckors ålder, och har en full uppsättning av neuron vid 20 veckors gestationsålder.

Vid 24 veckor finns synaptiska förbindelser mellan talamus och cortex. Afferenta neuron och ascenderande banor finns anatomiskt representerade vid 40 veckors gestationsålder.

Neurofysiologi

Att fokusera enbart på de neuroanatomiska aspekterna kan vara vilseledande, eftersom anatomin inte uteslutande relaterar till systemets funktion. Idag finns emellertid belägg för att signaler som når talamus sannolikt också når cortex redan vid ca 28–30 gestationsveckor.

Neurokemi

Ett flertal substanser är involverade i propageringen och moduleringen av nociceptiva stimuli. Redan hos fostret finns majoriteten av dessa substanser (som vi nu känner till) representerade. Densiteten av dessa peptider ökar gradvis, med en markant ökning vid födelsen. Katekolaminer och andra monoaminer har observerats i bakhornet sent under graviditeten och tidigt i nyföddhetsperioden. Serotonin (5-HT) är en av de

SAMMANFATTAT

Sannolikt är barn i nyföddhetsperioden mer sårbara för de negativa aspekterna av smärta än äldre barn och vuxna.

Förutom omedelbara effekter kan tidig exponering för smärta även medföra negativa konsekvenser senare i livet.

Modern forskning har utvecklat säkra och effektiva metoder för behandling av såväl procedursmärta som postoperativ smärta.

Det är dags att implementera den kunskapen i klinisk praxis.

Serie: Smärta

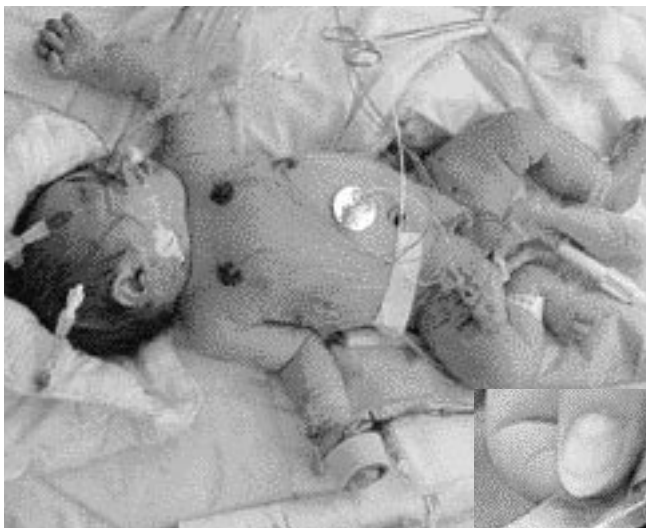
Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

substanser som är involverad i de smärtnmodulerande systemen. Serotonin är inte påvisbart förrän vid 6 veckors postnatal ålder.

Endogena opioider, som endorfiner, deltar också i de endogena smärtnmodulerande systemen. Enkefalin är en neuropeptid som finns i många av de neuron som är kända för att inhibera c-fiberfrisläppning av transmittorer. Nivån av enkefalin är mycket låg vid födelsen.

Programmerad celledöd

Tvärtemot vad man tidigare hade trott visade Anand och Hickey i ett arbete från 1987 att ett fungerande intakt smärtsinne finns redan hos det nyfödda fullgångna, även hos det för tidigt födda barnet. I sitt arbete presenterade de också bevis för funktionaliteten i systemet [3]. Till och med det ofödda barnet har visat sig reagera på smärtsamma procedurer [4].



Fullgånget barn som vårdas i respirator under diagnos mekoniumaspiration. Smärtbehandling med kontinuerlig infusion av morfin och klonidin.



Fullgånget barn med omphalocele som vårdas i kuvös. Smärtlindring ges med en kontinuerlig epidural infusion av bupivakain och klonidin.



Smärtfri venpunktion efter applikation av smärtlindrande kräm.

Den nyföddes hjärna är på sätt och vis mer komplicerad än den vuxnes, och den mognad som barnet genomgår innebär delvis att strukturen förenklas. Onödiga bansystem och överflödiga synapser tillbakabildas. Detta är en process som sannolikt tar flera år. Den sensoriska stimuleringen är mycket viktig för utvecklingen av nervbanorna [5].

Det neuronal nätverket verkar genomgå specifika stadier, med en initial expansion och ett överskott av neuroner och synapser. Därefter tar »en programmerad neuronal celldöd», apoptos, vid. Neuronala kretsar som är aktiva prolifererar, medan de som inte är aktiva kommer att degenerera. Syftet med en sådan process skulle kunna vara att matcha enerverande axon till specifika målceller [6].

Edelmann har myntat begreppet »neuronal Darwinism» för denna selektiva process. Omstruktureringen är så omfattande att nästan hälften av nervcellerna i vissa delar av hjärnan tillbakabildas strax före och efter förlossningen. Den sensoriska stimuleringen och den sociala miljön kan därför förstärka, konsolidera, neuronala kontakter formerade tidigt i livet [2].

Disinhibition och excitotoxicitet

Enligt disinhibitionhypotesen leder excessiv neuronal depolarisation till ökad excitotoxicitet och neuronal dysfunktion. Mest känsliga för denna excitotoxiska process är troligtvis de små lokala neuronerna i ryggmärgen, som sannolikt är inhibitoriska.

Excitotoxicitet kan alltså förvärra hyperexcitabilitet och därmed orsaka förstärkta smärtreaktioner.

Smärthämningssystem

Endast begränsad kunskap finns avseende utvecklingen av de nedåttigande, smärthämmande bansystemen hos det nyfödda barnet, men det finns bevis för att dessa system är mycket omogna i nyföddhetsperioden och utvecklas endast långsamt under de första postnatala åren. Bristen på descenderande inhibition (smärthämning via de nedåttigande smärthämmande banorna) hos det nyfödda barnet kan innebära att det föreligger sämre endogen kontroll av afferenta nociceptiva stimuli [7].

Man kan anta att en bristande lokal inhibitorisk kontroll in-

nebär stora receptiva fält, även förlängd respons. Stora receptiva fält, i kombination med den relativa omognaden av motorfunktionen, kan vara orsaken till det oorganiserade svar man ser vid smärtstimulering av nyfödda barn. Sannolikt har det nyfödda barnet inte lika utvecklade system för smärtmodulering som den vuxne.

Det nyfödda barnets nervsystem fortsätter att utvecklas efter födelsen. Apoptos är en naturlig del i denna utveckling. NMDA (N-metyl-D-aspartate)-receptorinducerad excitotoxicitet kan eventuellt påverka den fortsatta utformningen av hjärnans struktur och slutliga utformning, »hard-wiring». Speciell känslighet för dessa förändringar verkar föreligga vid tiden omkring födelsen [8]. Detta utgör bakgrunden till varför smärtbehandling i nyföddhetsperioden är speciellt angelägen.

Stress i samband med kirurgi

Det neuroendokrina systemet involverar hypofysen, binjurarna och pankreas. När detta system stimuleras igångsätts en koordinerad reaktion med utsöndring av hormoner, som katekolaminer och kortisol, och katabolism som slutresultat. Det nyfödda barnet har ett kompetent endokrint stressresponsvar vid födelsen. Nyfödda barn kan uttrycka ett signifikant stresssvar på kirurgiskt trauma. Det är visat att en korrekt genomförd anestesi samt postoperativ smärtbehandling ger ett bättre slutresultat i denna åldersgrupp.

Stressvaret vid hjärtkirurgi hos nyfödda var inte bara kraftigare än stressvaret hos den vuxne patienten utan också associerat med en hög mortalitetsfrekvens [9].

Stress hos foster

Även fostret verkar kunna svara med stresspåslag vid smärtsamma procedurer. Det kan betyda att fostret (gestationsvecka 20–34) skulle kunna erfara negativ stress av smärta, och skulle då också ha fördel av anestesi eller analgesi under smärtsamma procedurer [4].

Effekter av obehandlad smärta i neonatalperioden

Obehandlad smärta har omedelbara effekter som katabolism och hypermetabolism, vilket innebär förlängsammad sårläggning och ökad känslighet för infektioner. Detta kommer slut-

ligen att påverka såväl det slutliga behandlingsresultatet som morbiditeten.

Det föreligger en ökad bevisbörda för att tidiga smärtupplevelser kan ha negativa effekter senare i livet. Ett arbete av Taddio och medarbetare visar att barn som i nyföddhetsperioden genomgått omskärelse utan anestesi eller analgesi reagerade starkare på vaccinationssmärta vid 4–6 månaders ålder än barn i en kontrollgrupp som inte omskurits [10]. Beteendeförändringar efter smärtsamma procedurer, som exempelvis omskärelse, kan också störa det nyfödda barnets adaptation till den postnatale miljön [11].

I ett arbete visade Anand och medarbetare att upprepad smärtstimulering i nyföddhetsperioden orsakade permanenta förändringar av den omogna rätthjärnan. Vuxna råttor uppvisade ökad ångest, med preferens för alkohol samt minskad förmåga till socialt umgänge [12].

Seneffekter av obehandlad smärta

Hos prematurfödda barn med extremt låg födelsevikt (ELBW) har smärtsamma stimuli och stress visat sig vara en möjlig etiologisk faktor avseende tidiga intraventrikulära blödningar, som kan ge neurologiska sequelae [13]. Grunau och medarbetare jämförde barn med extremt låg födelsevikt (ELBW <1 000 gram) med matchade fullgångna kontroller. Man fann att barn med extremt låg födelsevikt som blivit exponerade för sjukvård och upprepade vårdinterventioner hade en högre smärtröskel och större tendens till psykosomatiska besvär vid 4 års ålder än barn i kontrollgruppen.

Baserat på föräldrars skattning fann man att ex-prematurer (korrigerad ålder 1,5 år) reagerade mindre på »vardagssmärta» än fullgångna jämgamla barn [14, 15]. Vid 8–10 års ålder skattade ex-prematurer bilder på medicinska procedurer som mer »smärtsamma» än sina jämgamla kamrater [16].

Inlärd hjälplöshet

Johnston och Stevens jämförde smärtreaktionen vid hälstick hos för tidigt födda barn som genomgått fyra veckors intensivvård. Man fann att de barn som utsatts för frekventa invasiva procedurer uppvisade ett mönster av ökat fysiologiskt svar och nedsatt beteendesvar än barn i kontrollgruppen. Beteendet skulle kunna beskrivas som »inlärd hjälplöshet». Man fann en stark korrelation mellan reaktionsmönstret och antalet invasiva procedurer. Andra faktorer, som ålder vid födelsen och födelsevikt, associerades med fysiologisk mognad [17].

Möjligheten att detta är resultatet av det prematura barnets exponering för upprepad, tidig smärta är oroande. Specialiserad individuell vård (Newborn Individualized Developmental Care Assessment Program, NIDCAP) har rapporterats förbättra behandlingsresultatet hos för tidigt födda barn [18].

Lindring av smärta och stress hos respiratorbehandlade barn

I en nyligen genomförd multicenterpilotstudie (NOPAIN) fann man att en intravenös infusion av morfin, jämfört med sockerlösning och midazolam, reducerade risken för allvarliga neurologiska komplikationer [19]. Terapeutiska interventioner som medfört smärtlindring och stresslindring har hos prematura nyfödda barn visat sig kunna reducera incidensen av allvarliga intrakraniella blödningar [13].

MacGregor och medarbetare fann att prematurfödda barn (<34 gestationsveckor) som erhållit morfin i nyföddhetsperioden under pågående respiratorbehandling inte uppvisade några skillnader avseende intelligens, motorfunktion eller beteende vid 5–6 års ålder. Morfingruppen uppvisade en trend mot bättre prestationer än kontrollgruppen, som inte

behandlats med morfin; skillnaden var dock inte signifikant [20].

Procedurrelaterad smärta

De flesta nyfödda barn erhåller K-vitamininjektion samt genomgår PKU(fenylketonuri)-test. Vaccinationer ges också under det första året. Barn som vårdas på intensivvårdsavdelning genomgår ofta upprepad provtagning.

Den vanligast förekommande invasiva proceduren på den neonatala intensivvårdsavdelningen är hälsticket. I en studie av Barker och Rutter från 1995 märks speciellt beskrivningen av ett prematurfött barn i gestationsvecka 23, som genomgick 488 invasiva procedurer under sin tid på neonatalavdelningen [21].

Hälsticket innebär betydande stress för det nyfödda barnet. Olika metoder har prövats för att reducera smärtan vid hälstick. Smärtlindrande kräm, Emla, minskar inte smärta orsakad av hälstick [22, 23]. En fjäderbelastad anordning har visat sig reducera såväl smärta som antal stick vid provtagning via hälstick [22]. I ett arbete från 1998 visar Larsson och medarbetare att venpunktion orsakar betydligt mindre smärta, och dessutom är effektivare än hälsticket. Den totala tidsåtgången och antalet stick var också betydligt mindre än vid hälstick [24].

Smärtlindrande kräm minskar även smärtan av venpunktion vid engångsprovtagning i nyföddhetsperioden [25]. Hos prematura barn har man också visat att krämen attenuerar smärtsvaret vid anläggande av perkutan central veninfart [26].

På frågan huruvida kvaliteten hos blodprovet påverkas av provtagningsmetoden konkluderade Amdisen och Glud att topikal applikation av smärtlindrande kräm inte hade någon påverkan på rutinlaboratorieanalyser [27]. I ett stort material fann Lorey och Cunningham att fenylalaninkoncentrationen i venöst blod var något lägre jämfört med kapillärt blod (136 mmol/l jämfört med 158 mmol/l) [28].

Sannolikt är denna skillnad av mindre signifikans, eftersom den övre alarmgränsen ligger vid >250 mmol/l. Man kan dock tänka sig att en justering av den övre alarmgränsen är nödvändig om PKU-provet skall tas via venpunktion.

Det är viktigt att försöka begränsa såväl provtagning som handhavande av det nyfödda barnet till ett absolut minimum. För engångsprovtagning rekommenderas venpunktion. Vid venpunktion kan man dessutom ytterligare förbättra smärtbehandlingen med smärtlindrande salva. Söta, orala lösningar rekommenderas vid enstaka provtagning.

Om upprepad provtagning är nödvändig rekommenderas en venös eller arteriell infart. För procedurer som innebär ett stort trauma för barnet (pleuradränage, intubation) kan kortverkande induktionsmedel i kombination med opioider användas [29].

Postoperativ smärta i nyföddhetsperioden

Förutsättningen för att effektivt behandla postoperativ smärta är att man väljer ett skattningsinstrument som man anser kan utvärdera smärtnivån och effekten av given behandling. Principerna för postoperativ smärtbehandling i nyföddhetsperioden skiljer sig inte väsentligt från de i vuxenvärlden etablerade metoderna.

Man måste dock ta hänsyn till de speciella farmakokinetiska och farmakodynamiska förhållanden som föreligger hos små barn [19, 29].

Definitionen av smärtbegreppet ifrågasatt

The International Association for the Study of Pain (IASP) definierar smärtbegreppet som »en obehaglig sensorisk och emotionell upplevelse som associeras med potentiell eller



Annons

Annons

verklig vävnadsskada». Man menar vidare att smärta är en »subjektiv erfarenhet», och att »varje individ lär sig innebörden av begreppet genom erfarenheter tidigt i livet».

Denna definition har kritiserats. Anand och Craig menar att förmågan att uppleva och uttrycka smärta är en medfödd egenskap, och att de beteendeförändringar som det nyfödda barnet uppvisar vid smärtstimulering är den infantila formen av självrapport [30].

Ny modell kan skatta smärta

Hos verbala individer är självrapport den »gylle standarden». Även om vi strävar efter att ta fram instrument för att mäta/skatta smärta hos preverbala barn måste det poängteras att det är endast stressen av smärtan vi kan skapa oss en uppfattning om, inte barnets smärtupplevelse.

En ny modell avseende smärta i nyföddhetsperioden har presenterats. I den nya modellen presenteras två olika smärtbeteenden som svarsreaktion på en procedur eller pågående smärta (postoperativ smärta). Enligt Anand liknar dessa två faser den reaktion som ses vid separation av mor och barn [13].

Nyfödda barn som exponeras för procedurer som t ex hälstick uppvisar en aktivering av biologiska parametrar och beteendeparametrar. Beteendet är associerat med massivt energiutflöde, som karakteriseras av ett tillbakadragande av den stimulerade extremiteten, sparkande, vridande kroppsrörelser, högljudda skrik och ansiktsgrimaser [31]. Det är lätt att tro att beteendet är »designat» av naturen för att kommunicera akut stress till vårdnadshavaren.

Om smärtan fortgår, utan adekvat behandling, ses påtagliga förändringar i barnets fysiologi och beteende. Denna fas karakteriseras av passivitet med endast få kroppsrörelser (om några alls), ett uttryckslöst ansikte, sänkning av hjärtfrekvensen, minskad variabilitet i andningen samt en minskad syrekonsumtion. Detta skede skulle kunna karakteriseras som en energikonserverande fas [19].

För närvarande finns en uppsjö av skattninginstrument för procedursmärta i neonatalperioden, men ytterst få mätinstrument för pågående smärta (se nedan).

Prematura barn har nedsatt förmåga att uttrycka smärta

I litteraturen förordas att inte förlita sig på enstaka parametrar. Speciella hänsynstaganden måste tas till de svårt sjuka och prematura barnen, då dessa har begränsad förmåga att kommunicera stress och smärta till omvärlden. I jämförelse med det fullgångna barnet uppvisar det för tidigt födda barnet mindre kroppsrörelser och mindre ansiktsgrimaser vid smärtstimulering [32].

Det vakenhetsstadium barnet befinner sig i kan också påverka smärtbeteendet. Man menar att det alerta, vakna barnet reagerar snabbare och med mera ansiktsmimik än det sovande barnet [33].

De parametrar som används vid beteendeskattning av smärta inkluderar gråt, ansiktsuttryck, vakenhetsgrad, extremitetsställning, kroppstonus och kroppsrörelser. Man menar att beteendeförändringar vid smärta är mer koncisa och specifika än fysiologiska mätmetoder [31, 33]. Beteendesvaret på nociceptiva stimuli utgörs av grimasering, diffusa kroppsrörelser, ofta i kombination med ett skrik. Det kan emellertid vara svårt att särskilja detta beteende från annat stressbeteende.

Grimasen i kombination med det s k smärtskriket är tveklöst den mest accepterade indikationen för smärta hos nyfödda barn. År 1987 presenterade Grunau och Craig den s k NFCS-skalan (Neonatal Facial Coding System). NFCS-skalan inkluderar sex parametrar avseende ansiktets mimik [33]. NFCS-skalan har använts i många studier, och anses vara ett

känsligt och säkert instrument för mätande av procedursmärta i nyföddhetsperioden. Skalan har även provats »bedside» med gott resultat.

Smärtskriket har beskrivits som kraftigt och högfrekvent, men det skiljer sig inte i sina karakteristika från andra typer av skrik, och det duger sannolikt inte som ett enstaka mått på smärtintensitet i nyföddhetsperioden. Även om ett barns skrik inte är specifikt för smärta är det den »siren» som påkallar vårdnadshavarens uppmärksamhet. Man har hittills inte funnit ett skrikmönster eller annan parameter avseende skriket som är specifikt just för smärta [33, 34].

Smärtskattningsskalor

Ett flertal smärtskattningsskalor finns att tillgå. Multidimensionella instrument, utvecklade framför allt avseende procedurrelaterad smärta – som CRIES (C: crying; R: requires increased oxygen administration; I: increased vital signs; E: expression; S: sleeplessness) [35], Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) [36] och Premature Infant Pain Profile (PIPP) [37] – används idag. Beteendebaserade instrument – som NFCS-skalan och Douleur Aiguë du Nouveaune (DAN) – används också [38].

Kanske är värdet av dessa instrument störst när det gäller att vetenskapligt utvärdera smärtreaktionen vid olika procedurer och behandlingar.

Endast begränsat arbete har utförts avseende skattning av postoperativ smärta i nyföddhetsperioden. Det finns instrument för vetenskapligt bruk, men inget i kliniken självklart verktyg för bedsideapplikation. De skalor som har utvecklats för postoperativ smärta är ofta validerade i den omedelbara postoperativa perioden. Ingen av skalorna har utvärderats när väl den initiala postoperativa perioden passerats.

Childrens Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) är ett beteendebaserat instrument [39]. The Objective Pain Scale (OPS), utvecklad av Norden och medarbetare, korrelerar väl med CHEOPS [40]. COMFORT-skalan utvecklades för att skatta stress hos barn som vårdas på en pediatriks intensivvårdsavdelning, och korrelerar väl till CHEOPS. [41]. Kanske kan nyare instrument – som Echelle Douleur Inconfort Nouveau-né-skalan (EDIN) eller Preterm Infant Pain Assessment (PIPA) – komma att bli kliniskt användbara verktyg, även hos intuberade barn [42, 43].

På Astrid Lindgrens barnsjukhus används idag egenutvecklade instrument för skattning av postoperativ smärta hos nyfödda barn. En vetenskaplig utvärdering pågår.

Procedurrelaterad smärta

SOPAIN-studien utvärderade användningen av analgetika och sedativa på neonatala intensivvårdsavdelningar i USA och Kanada. Man studerade mer än 1 000 nyfödda barn på mer än 100 neonatalavdelningar under en vecka. Resultatet visade att procedurrelaterad smärta var den vanligaste typ av smärta som barnen exponerades för, men att den behandlades i mindre än 5 procent av fallen [44].

Som kontrast förefaller det som om postoperativ smärta behandlades på adekvat sätt (>75 procent), företrädesvis med opioider.

I en longitudinell studie, utförd i USA av Porter och medarbetare, framgick att bara 3 procent av det totala antalet procedurer genomfördes med specifik smärtbehandling, och att man i 28 procent genomförde icke-specifik smärtbehandling [45]. Liknande svenska eller nordiska studier saknas.

Läkemedel

Det nyfödda barnet är inte en liten vuxen. På grund av skillnader avseende farmakokinetik och farmakodynamik kan man inte extrapolera läkemedelsdos på en kilo-per-kilo-basis

från den vuxne till det nyfödda barnet. Generellt kan man säga att det nyfödda barnet har en mer omogen leverfunktion, lägre plasmaproteinbildningsgrad och mer omogen njurfunktion än den vuxne. Distributionsvolymen för läkemedel är också större hos barn än hos vuxna.

Opioider. Nyfödda barn, speciellt de för tidigt födda barnen, anses vara känsliga för opioider. De riskerar att utveckla andningsdepression samt apnéer. Bruket av opioider i nyföddhetsperioden kräver därför noggrann monitorering. Infusioner givna under en längre tid innebär en uppenbar risk för ett fysiskt beroende [46]. För att förhindra abstinenssymtom bör därför drogen långsamt trappas ner. Biverkningar av opioider liknar dem man ser hos den vuxne patienten [46]. Effekt och bieffekt kan reverseras med naloxon.

Morfin. Clearance av morfin är beroende av glukuronidering och sulfatkonjugering. Den reducerade clearance man kan observera hos nyfödda barn är sannolikt ett resultat av omogenheten i detta system. $T_{1/2}$ -beta är mer än två gånger förlängd hos nyfödda barn yngre än 1 vecka än hos den adulta. Hos barn äldre än 2 månader är $t_{1/2}$ -beta och clearance av morfin likvärdig den vuxnes [47]. I ett nyligen publicerat arbete menar författarna att clearance av morfin är lägre än tidigare rapporterat hos prematura barn, men också att clearance ökar med postkonceptionell ålder [48].

NSAID-preparat (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel). Referenssubstanten är acetylsalicylsyra (ASA). NSAID verkar genom inhibering av cyklooxygenas, vilket medför en blockering av synteserna prostaglandin och tromboxan. Effekten är analgetisk, antiinflammatorisk och anti-pyretisk. NSAID påverkar trombocytfunktionen, vilket kan medföra en ökad risk för cerebrala blödningar. Även slutning av ductus arteriosus kan påverkas.

ASA metaboliseras på samma sätt hos den nyfödde som hos den vuxne. ASA används sällan i nyföddhetsperioden, framför allt på grund av den omogna glukuronideringsprocessen i kombination med en reducerad förmåga till renal utsöndring av metaboliterna, vilket innebär en minskad clearance och en förlängsammad elimination. Eliminationen av ASA uppnår full kapacitet först när barnet nått 1 års ålder. Den kliniska effekten och säkerheten är inte evaluerad i kontrollerade studier.

Ibuprofen och keterolak. Ibuprofen och keterolak är inte standardregim i nyföddhetsperioden. Preparaten har potentiella bieffekter avseende renal toxicitet och trombocytfunktion. Varken den kliniska effekten eller säkerheten har fastställts i kontrollerade studier.

Paracetamol (acetaminophen i engelsk litteratur). Paracetamol metaboliseras primärt i levern och genomgår sulfatkonjugering, alternativt konjugering med glukuronsyra. En mindre del oxideras i levern via cP450-systemet, och ger som resultat en potentiellt hepatotoxisk produkt. Denna metaboliseringsväg är emellertid betydligt långsammare hos den nyfödde, vilket kan anses ha en indirekt skyddande effekt på hepatocyterna. Metaboliterna utsöndras till största delen via urinen.

Paracetamol är ett accepterat läkemedel för behandling av moderat smärta i pediatrik. Det kan administreras oralt, rektalt eller intravenöst. Effekten tros medieras via inhibition av cyklooxygenas i centrala nervsystemet. Paracetamol inhiberar dock inte prostaglandinsyntesen i andra vävnader. Vid administrering av rekommenderade doser, under

kortare tidsperioder, betraktas preparatet som säkert och effektivt och utan risk för levertoxicitet [49].

Vid rektal administrering krävs högre doser än vid peroral administrering. Vid upprepade doser till prematura barn (rektalt) rekommenderas ett intervall på minst åtta timmar [50]. Problemet med kumulativ toxicitet vid upprepade doser i neonatalperioden har inte tillräckligt utretts. En säker och effektiv regim är ännu inte fastställd i kontrollerade studier.

Propacetamol, en »prodrog» till paracetamol, kan administreras intravenöst. Preparatet är emellertid inte utvärderat avseende vare sig klinisk effekt eller säkerhet i neonatalperioden.

Lokalanestetika

De mikrosomala enzymer (cP450) som behövs för biotransformering av lokalanestetika av amidtyp finns redan i nyföddhetsperioden. De uppnår emellertid »vuxen» kapacitet först då barnet är ca 1 månad gammalt [51].

Oftast anläggs pediatrika blockader i generell anestesi, vilket kan maskera tidiga överdoseringssymtom. Behandlingen av toxiska reaktioner är symptomatisk och skiljer sig inte nämnvärt från den i vuxenvärlden.

Vanliga regionala blockader till nyfödda inkluderar sakral och lumbal epidural samt penisblockad och femoralisblockad. Vid anläggande av epidural blockad samt femoralisblockad kan man även använda sig av en kontinuerlig infusion av lokalanestetika. För närvarande är bupivakain det mest använda och bäst dokumenterade läkemedlet, men nya lokalanestetika utprovas för närvarande.

Topikala lokalanestetika

Smärtstillande Emla-kräm har använts i Europa sedan 1980. Efter introduktionen har den blivit ett populärt topikalt lokalanestetikum som har möjliggjort i princip smärtfri venpunktion. Det finns en ökad risk för methemoglobinemi (brunaktig cyanos) hos barn yngre än 3 månader vid användande av Emla. Prilokainets metabolit o-toluidine är en potent methemoglobinemiinducerare. Nyfödda barn har en låg aktivitet av det enzym som reducerar methemoglobin till oxyhemoglobin (cytokrom-b5-reduktas). Enzymets aktivitet förefaller inte nå den vuxnes aktivitet förrän vid ca 3 månaders ålder [52].

Aktuella studier visar att man vid korrekt användning inte utsätter barn yngre än 3 månader för någon ökad risk [53]. Man bör dock undvika kombinationer av läkemedel som inducerar methemoglobinemi, t ex trimetoprim-sulfametoxasol (Bactrim) [54]. Kvävemonoxidbehandling (NO) kan också ge upphov till methemoglobinemi.

Olika dosrekommendationer föreligger. På Astrid Lindgrens barnsjukhus rekommenderas för närvarande 0,5 g Emla (0,5 ml), med en applikationsyta på 5 cm² och en applikationstid på 60 minuter; en applikation om dagen till barn äldre än 30 gestationsveckor.

Emla har också använts hos för tidigt födda barn utan tecken till methemoglobinembildning [55]. Även upprepad applikation av Emla föreföll säker för barn i åldern 30–36 gestationsveckor [56].

Ametokain och andra topikala lokalanestetika har provats på äldre barn, men data saknas avseende klinisk effekt och säkerhet vad gäller nyfödda barn.

Icke-farmakologiska strategier

Det föreligger ett flertal studier där man visar att peroralt tillförda söta sockerlösningar förefaller ha en smärtlindrande effekt i nyföddhetsperioden. I en väl genomförd studie av Car-

bajal och medarbetare visade man att det förelåg en smärtlindrande effekt vid tillförsel av orala sockerlösningar i kombination med napp hos för tidigt födda barn. Extra intressant är att man även visade att enbart napp hade bättre effekt än enbart sockerlösning. En kombination av bägge interventionerna uppvisade en synergistisk effekt [57]. Det verkar som om just den söta smaken av sockerlösningen har betydelse för den smärtlindrande effekten. Ramenghi och medarbetare visar i ett aktuellt arbete att intragastrisk tillförd sockerlösning saknade effekt [58].

Hos råttor fann Blass och medarbetare en reduktion i smärtsvaret när råttorna gavs mjölk eller sockerlösning oralt. Effekten reverserades när man gav opioidantagonisten nal-trexon, vilket skulle kunna innebära att den smärtlindrande effekten av söta perorala sockerlösningar skulle kunna vara medierade via endogena opioider [59].

En annan möjlig mekanism skulle kunna vara »sensorisk dominans». Sugrörelsen är en mycket basal funktion hos det nyfödda barnet, och sensationen kanske prioriteras framför andra inkommande signaler. En tredje möjlighet är att sugrörelsen underlättar barnets förmåga att själv reglera sitt smärtsvar [57, 58].

Bensodiazepiner har ingen analgetisk effekt men kan användas för att reducera stress och underlätta sömn.

Framtidsperspektiv

Laserlansett. En laserlansett (Transmedica Inc, Little Rock, Arkansas) har utvärderats hos vuxna. Den skall, enligt tillverkaren, orsaka mindre smärta än konventionella lansetter. Man rapporterar också att huden läker snabbare [60].

Borttagande av stratum corneum med en laserutrustning. En barriär för transdermal absorption av topikalt anbringade läkemedel, som Emla, är tjockleken av stratum corneum, hudens hornlager. Efter borttagande av stratum corneum med en laserutrustning (Transmedica Inc) kan man uppnå effekt med Emla redan efter några minuter. Enligt tillverkaren är detta inte en smärtsam procedur. [61].

Injektionsutrustning. En handhållen injektionsutrustning (Biojector 2 000, Bioject Inc, Portland, Oregon) har visat sig kunna administrera analgetika i vätskefas med inget eller ringa obehag [62]. Det finns även andra utrustningar, såsom Dermal Powderject (Powderject Technologies Inc, Freemont, California), som kan användas för intradermal administration av lidokain i pulverform. Man rapporterar även en kostnads-effektiv och »i princip smärtfri» instillation av intradermalt lidokain (före venpunktion) med MedEject inoculator (MedEJet Corporation, Cleveland, Ohio) [63].

Jontofores har använts i mer än 20 år. Nyligen har tekniken utvecklats för administrering av lokalanestetika (lidokain och fentanyl) [64].

Mikrodialys. Även användandet av andra tekniker, såsom mikrodialys, har evaluerats och kan komma visa sig vara en värdefull väg för administrering av läkemedel [65].

Avslutning

Nyfödda barn erfar och reagerar på smärtsamma stimuli. Sannolikt är de mer sårbara för de negativa aspekterna av smärta än äldre barn och vuxna. Det finns övertygande bevis för nödvändigheten att behandla smärta i nyföddhetsperioden, inga bevis för att avstå. Modern forskning har utvecklat säkra och effektiva metoder för behandling av såväl procedursmärta som postoperativ smärta. Det är dags att implementera den kunskapen i klinisk praxis.

Referenser

1. Fitzgerald M. Development of pain mechanisms. *Br Med Bull* 1991; 47: 667-75.
2. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and foetus. *N Engl J Med* 1987; 317: 1321-47.
3. Ishimaru MJ, Ikonomidou C, Tenkova TI, Der TC, Dikranian K, Sesma MA et al. Distinguishing excitotoxic from apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 1999; 408: 461-76.
4. Taddio A, Katz J, Heersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997; 349: 599-603
5. Anand KJS. Long-term effects of pain in neonates and infants. Proceedings of the eighth world congress on pain. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z. Progress in pain research and management, vol 8. Seattle, WA, USA: IASP Press 1997; 30: 881-93.
6. Grunau RVE, Whitfield MF, Petrie JH, Fryer EL. Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and fullterm children. *Pain* 1994; 56: 353-9.
7. Johnston CC, Stevens BJ. Experience in neonatal intensive unit affects pain response. *Pediatrics* 1996; 98: 925-30.
8. Larsson BA, Tannfeldt G, Lagercrantz H, Olsson GL. Venepuncture is more effective and less painful when blood test is performed in neonates. *Pediatrics* 1998; 5: 882-6.
9. Anand KJS, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain* 1996; 67: 3-6.
10. Johnston CC, Stevens BJ, Craig KD, Grunau RV. Developmental changes in pain expression in premature, fullterm, two- and four-month-old infants. *Pain* 1993; 52: 201-8.
11. Grunau RVE, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 1987; 28: 395-410.
12. Taddio A, Ohlsson A, Einarsen TR, Stevens B, Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics* 1998; 101: E1.
13. Gourrier E, Karoubi P, el Hanache A, Merbouche S, Mouchnino G, Dhabhi S et al. Use of EMLA cream in premature and full-term newborn infants. Study of efficacy and tolerance. *Arch Pediatr* 1995; 2: 1041-6.
14. 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: 1393-7.

Fullständig referenslista finns på:
www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm

SUMMARY

Pain mechanisms in neonates and infants

Björn A Larsson

Läkartidningen 2001; 98: 1656-62

The neonate has a functional nociceptive system. However, recent research suggests that infants may be more vulnerable to the negative effects of pain than older children and adults. Apart from short-term effects, untreated pain may also have long-term effects, which may later affect neurological development, including the reaction to pain. Despite convincing evidence from recent research, the neonate is still subjected to painful procedures, even surgery, without adequate treatment.

Correspondence: Björn A Larsson, Dept of Paediatric Anaesthesia and Intensive Care, Astrid Lindgrens barnsjukhus, SE-171 76 Stockholm, Sweden (bjolar@ki.se)