

Sanna Juujärvi, Miikka Tervonen, Mikko Hallman, Timo Saarela, Outi Aikio ja Outi Peltoniemi

Miten hoidamme vastasyntyneen kipua?

Sikiön kipujärjestelmä kehittyy 20 raskausviikkoon mennessä, joten jo pienimmät ja epäkypsimmät keskukset aistivat kipua. Hoitamaton kipu heikentää älyllisten ja liikunnallisten taitojen kehittymistä. Kivun hoidossa oleellista on sitä aiheuttavan syyn tunnistaminen ja sen poistaminen. Kivun voimakkuuden arvioimisessa käytetään menetelmiä, joilla vastasyntyneen käyttäytymistä ja fysiologisia vasteita tarkkailemalla saadaan arvio kivun vaikeudesta ja pystytään reagoimaan siihen tarvittavalla tavalla välttämättä ylihoitoa. Lääkkeettömät keinot ovat hoidon perusta. Niitä tehostetaan tarvittaessa miedoilla kipulääkkeillä, erityisesti parasetamolilla. Tulehduskipulääkkeet eivät sovi vastasyntyneen kivunhoitoon. Voimakkaammassa ja toimenpidekivussa opioidit, morfiini ja fentanylit ovat vaihtoehtoja. Deksmetomidini on uusi kipua hoitava ja rauhoittava lääke vastasyntyneiden hoidossa. Seuraava tavoite on korkeatasoinen, näyttöön perustuva vastasyntyneiden kivunhoitosuositus.

Vastasyntyneen kipua, sen tunnistamista ja hoitamista on tutkittu pitkään, mutta tiedot hoidon turvallisesta ja tehokkaasta toteutuksesta ovat vielä riittämättömiä. Kivunhoidon toteutuminen ei aina vastaa nykyisiä hoitosuosituksia (1). Monet rutiinitoimenpiteet, kuten verinäytteiden ottaminen, ovat epämiellyttäviä ja tuottavat kipua ja stressiä vastasyntyneelle. Erityisesti tehohoidossa vastasyntyneet altistuvat monille kipua tuottaville toimenpiteille ja hoidoille. Vaikka vuosikymmeniä sitten keskosen kivunhoitoa ei katsottu tarpeelliseksi, nykyisin hoitamatta jättäminen olisi epäeettistä ja epäinhimillistä. Kivun hoidon tavoitteena on soveltaa lääkkeettömiä kivunhoidonmenetelmiä yhdessä lääkehoidon kanssa, huomioiden niiden haittavaikutukset ja riskit, sekä välttää ylihoitoa.

Kipujärjestelmän kehittyminen

Jotta kipua voidaan tuntea, tulee kipuradan olla kehittynyt: siihen kuuluvat vastaanottavien kipurseptorien (nosiseptorien) yhteys selkäyttimeen, nouseva rata selkäytimestä talamukseen, talamus ja aistimuksia tulkitseva, somatosensorinen aivokuori. Kipuradan yhteydet muo-

dostuvat 20 raskausviikkoon mennessä, minkä jälkeen aivokuoren nopea kehitys jatkuu (2). Tästä muutaman viikon kuluttua erittäin ennenaikaisesti syntyneiden lasten voidaan havaita aistivan kipua aivojen kuvantamislöydösten ja kasvojen ilmeiden perusteella (3). Vastasyntyneet aistivat kipua herkemmin kuin vanhemmat lapset ja aikuiset (4). Kipua estävät radat kehittyvät vasta syntymän jälkeen, mikä voi altistaa vastasyntyneen voimakkaalle kivulle (5). Myös ennenaikaisesti syntyneiden lasten kivun sietokyky on heikompi verrattuna aikuisiin (6). Pahimmassa tapauksessa hoitamattomana vastasyntyneen toistuva ja pitkittynyt kipu voi heikentää älyllisten ja motoristen taitojen kehittymistä (7,8).

Vastasyntyneen erityispiirteitä kivunhoidossa

Vastasyntyntä ei voida rinnastaa yli vuoden ikäiseen lapseen tai aikuiseseen elintoimintojen osalta. Imeväisikäisen fysiologia muuttuu paljon ensimmäisen elinvuoden aikana. Raskauden aikana istukka hoitaa sikiön maksan ja munuaisten tehtäviä. Syntymän jälkeenkin maksa ja munuaiset jatkavat vielä kypsymistään. Vaik-

TAULUKKO 1. Keskosien ja vastasyntyneen akuutin kivun arviointi Neonatal Infant Acute Pain Assessment Scale (NIAPAS) mukaan (10).

Käytön periaatteet 1. Kivunarviointi tehdään aina samalla, kun arvioit lapsen yleisvointia. 2. Kipua suositellaan arvioitavaksi kipua tuottavien toimenpiteiden aikana. 3. Arvioi kipua sen jälkeen (15–30 min kuluttua), kun olet käyttänyt jotain kivunlievitysmenetelmää (lääkkeetön menetelmä tai kipulääke).		Merkitse arvioitava tilanne: _____ _____
Kaikille lapsille tehtävä arvio (pisteet 0–14)		Lisäksi monitorissa olevalta lapselta (pisteet 0–4)
SIKIÖIKÄ (seurantahetkellä)	0 = 37 vk tai enemmän 1 = 32 vk–36 vk ja 6 pv 2 = 28 vk–31 vk ja 6 pv 3 = alle 28 vk	PULSSI 0 = Syke hidastuu/kiihtyy 0–5 lyöntiä lähtötasosta Normaali 1 = Syke hidastuu/kiihtyy 6–20 lyöntiä lähtötasosta TAI syke on 170–189 lyöntiä/min Lievä muutos 2 = Syke hidastuu/kiihtyy > 20 lyöntiä lähtötasosta TAI syke on ≥190 lyöntiä/min Selkeä muutos
VIREYSTILA	0 = Levollinen / hiljainen Levollinen, hiljainen, nukkuu/ hereillä 1 = Rauhaton Rauhaton ja hosuva vähän/ajoittain, rauhoiteltavissa 2 = Huomattavan levoton Rauhaton ja hosuva lähes jatkuvasti, uni katkonaista	SaO₂ 0 = Lisähapen tarpeessa ei muutoksia TAI max. 5 prosenttiyksikön lisäys ennakoivasti Normaali 1 = Saturaatiotasoa pysyy asetuissa rajoissa 6–10 prosenttiyksikön hapenlisäyksellä Lievä muutos 2 = Saturaatiotasoa pienenee lisähapen nostamisesta huolimatta < 80 % Selkeä muutos
ILMEET	0 = Rentoutuneet Levolliset kasvot, luonnollinen ilme 1 = Tyytymätön Kulmat kurtussa/tyytymätön ilme, nyrpistys, virnistys 2 = Irvistys Tiukat kasvolihakset, kulmat, posket ja leuka jännittyneet, irvistää	PÄÄTÖKSENTEKO (max. pisteet 18) Pisteet 0–5 Ei kipua/lievä kipu (lääkkeettömät menetelmät) Pisteet 6–9 Kohtalainen kipu (lääkkeettömät menetelmät ja harkitse kipulääkkeen tarve) Pisteet ≥ 10 Kova kipu (lääkkeettömät menetelmät ja kipulääke) Huomioi päätöksenteossa: 1. Merkitse pisteet jokaiselta osa-alueelta sen mukaan, havaitsetko kyseisen ominaispiirteen. Tulkinta kivusta tehdään yhteispisteiden saamisen jälkeen. 2. Lääkkeettömiä menetelmiä suositellaan käytettäväksi aina vauvan kivunlievityksessä, koska kipulääke ei ole suositeltavin vaihtoehto lyhytaikaisen toimenpidekivun hoidossa.
ITKU Arvioi myös respiiraattorissa, vaikka ääntä ei kuulu	0 = Ei itke Hiljainen, ei itke 1 = Epämukavaa oloa osoittava äännähdys Nyyhkytys/ähkäisy /parahdus/ vinkaisu/ inahdus/muu vastaava äännähdys 2 = Valitus / vaimea itku Valittaa/vaimea itku 3 = Kova itku Kova itku/äkillinen nouseva, kimeä itku tai kova huuto	
LIHASJÄNTEVYYS	0 = Ei muutoksia Gestaatioiän mukainen lihasjänteisyys, satunnaisia raajojen liikkeitä 1 = Muuttunut Kokonaisolemus jäykkä/veltto, jäykät raajat tai nopeat ojennukset, koukistukset	
HENGITYS Respiiraattorissa / nasaaliylipaineessa oleva vauva	0 = Vaivaton Tämän lapsen luonnollinen tapa hengittää 1 = Muutoksia hengityksessä Sisäänhengitys epäsäännöllinen, tavallista nopeampi, rajoittunut pidättää hengitystään 0 = Sopeutuu Lapsi on rauhallinen 1 = Ei sopeudu Hengitys on epäsäännöllistä, vetää/haukkoo säätöjen väliin	
REAGOINTI KÄSITTELYYN	0 = Ei käsittelyarka Sietää käsittelyä/pitää kosketuksesta 1 = Kivulias / käsitteilyarka Ärhäkkä, kärsii hoidoista, käsitteilyarka / vaisu, väistöliikkeitä, häiriintyy käsittelystä 2 = Erittäin ärhäkkä / reagoimaton Erittäin ärhäkkä ja käsitteilyarka, ei siedä käsittelyä lainkaan / reagoimaton	

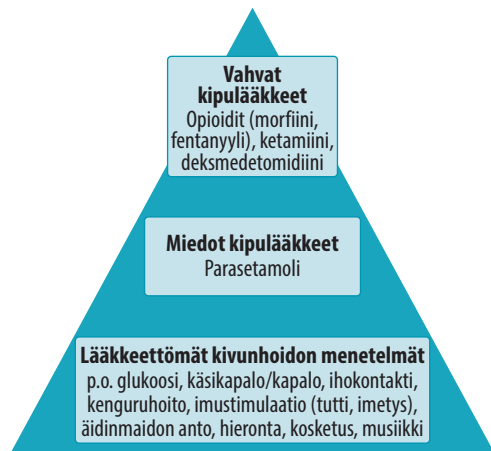
ka maksan koko on vastasyntyneen painoon suhteutettuna suuri, sen aineenvaihdunta ei ole vielä täysin kehittynyt, mikä vaikuttaa lääkeaineenvaihduntaan. Vastasyntyneen sytokromi P450 -tasot ovat korkeintaan 30 % aikuistasoisista, jonka ne saavuttavat noin vuoden iässä ja tehostavat lääkkeiden puoliintumisaikaa ja eliminointia (9). Vastasyntyneisyyskaudella myös elimistön koostumus on erilainen: kokonais- ja solunulkoinen nestemäärä ovat suuremmat ja rasva- ja lihaspitoisuus pienemmät. Täten lääkkeiden pitoisuus verenkierrossa on suurempi, ja ne vaikuttavat pidempään. Tehokkaan aivoverenkierron ansiosta myös pitoisuudet keskushermostossa kasvavat. Nämä ovat oleellisia asioita mietittäessä lääkkeen annostusta ja antoväliä. Lisäksi lapsen kasvu- ja kehitysvaihe on otettava huomioon.

Kivun arviointimenetelmät

Lapsen kehitystaso ja sikiöikä vaikuttavat siihen, miten lapsi ilmaisee kipuaan. Koska vastasyntynyt ja imeväinen eivät osaa ilmaista itseään helposti tulkittavalla tavalla, on kivun arviointi toisinaan haastavaa. Vastasyntyneen kivun havainnointiin, määrittelyyn ja luokitteluun on kehitetty arviointimenetelmiä, joita on olemassa yhteensä yli 40 erilaista versiota. Kipumittarit perustuvat käyttäytymisen ja fysiologisten kipuvasteiden havainnointiin. Näiden avulla voidaan luokitella kivun vaikeus ja reagoida siihen tarvittavalla tavalla. Kipumittareita on kehitetty vastasyntyneen tehohoitoon myös Suomessa; Neonatal Infant Acute Pain Assessment Scale (NIAPAS) on yleisin yliopistosairaaloissa vastasyntyneiden akuutin kivun arvioinnissa käytössä oleva kipumittari (**TAULUKKO 1**) (10). Synnä NIAPAS:n yleistyneelle käytölle on sen helppo ja selkeä tulkinta sekä luotettava toimivuus akuutin kivun arvioinnin tukena. Erotten muista kipumittareista NIAPAS ottaa kivunarviossa myös keskosouden huomioon.

Lääkkeetön kivunhoito

Kipua ei tarvitse hoitaa aina lääkkeillä. Ensimmäistä on hoitaa kipua aiheuttavaa syytä, jol-



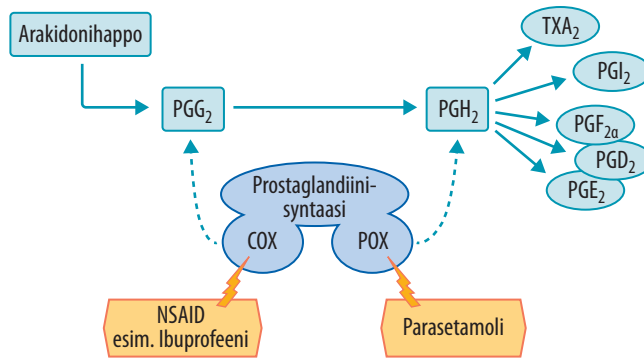
KUVA 1. Vastasyntyneen kivun hoidon menetelmät. p.o., suun kautta

loin kivunhoidon tarve vähenee. Lievässä ja lyhytaikaisessa toimenpidetäessä ensisijaisia menetelmiä ovat lääkkeettömät vaihtoehdot, joiden toteuttamisessa hoitajan rooli korostuu (**KUVA 1**). Ne ovat helposti toteutettavissa ja voivat riittää lievemmän kivun ja epä mukavuuden hoidossa. Riittävän aikaisin tai ehkäisevästi aloitettu lääkkeetön kivunhoito voi sekä ehkäistä että vähentää tarvittavien kipulääkkeiden määrää voimakkaammassa kivunhoidossa. Tämän vuoksi vastasyntyneen tarkkailu ja riittävän varhainen reagointi kivunilmaisuihin on tärkeää (11).

Miedot kipulääkkeet

Kipulääkkeitä käytetään vain silloin, kun lääkkeettömät hoidot eivät riitä. Vaikka tulehduskipulääkkeet ovat oiva vaihtoehto aikuisten ensilinjan kivunhoidossa, niiden käyttö vastasyntyneillä on rajoitettu avoimen valtimotiehyeen hoitoon. Synnä ovat vakavat haittavaikutukset, kuten suoliperforaatio, keuhkojen, aivojen, suoliston ja munuaisten verenkierron heikkeneminen ja kudosten hapenpuute lääkkeen käytöstä johtuen (12). Yleisin seuraus on virtsan erityksen väheneminen ja munuaisten vajaatoiminta sekä verenvuototaipumus, kun taas muut elinvauriot ovat harvinaisempia.

Parasetamolilla vastaavia haittavaikutuksia ei ole havaittu. Tämän taustalla on esitetty



KUVA 2. Parasetamolien ja tulehduskipulääkkeiden vaikutus prostaglandiinisyntaasiin.

NSAID = tulehduskipulääkkeet, PGG₂ = prostaglandiini G₂, COX = syklo-oksigenaasi, POX = peroksidaasi, PGH₂ = prostaglandiini H₂, TXA₂ = tromboksaani A₂, PGI₂ = prostasykliini, PGF_{2α} = prostaglandiini F_{2α}, PGD₂ = prostaglandiini D₂, PGE₂ = prostaglandiini E₂.

olevan lääkkeiden erilaiset vaikutusmekanismit. Vaikka sekä tulehduskipulääkkeet että parasetamoli estävät prostaglandiinisynteesiä, ne inhiboivat prostaglandiinisyntaasientsyymiin (PGHS) eri alayksiköitä: tulehduskipulääkkeet syklo-oksigenaasialayksikköä (COX) ja parasetamoli peroksidaasialayksikköä (POX) (KUVA 2) (13). Prostaglandiinisyntaasista on olemassa kaksi eri isoentsyymiä eli alamuotoa: PGHS-1 (fysiologinen) ja PGHS-2 (indusoitava). Ibuprofeeni vaikuttaa molemmista prostaglandiinin alamuodoissa, ja estovaikutus kohdistuu kaikkiin prostaglandiineihin. Parasetamoli ehkäisee lähinnä PGHS-2-isoentsyymiä, joka useimmiten katalysoi prostaglandiini E₂:tä tuottavan entsyymiin esiasetta. Tämän lisäksi parasetamolilla on esitetty olevan kipua estävä vaikutus serotonergisen radan kautta ja endokannabinoidieja tehostava vaikutus keskushermostossa parasetamolien aktiivisen aineenvaihduntatuotteen, AM404:n välityksellä (13,14).

Parasetamoli – toksista vai ei? Parasetamolien pelätyn haittavaikutus on sen aiheuttama maksan akuutti vajaatoiminta. Jotta maksavaurio tapahtuisi, elimistössä tulisi olla parasetamolia enemmän, kuin maksa pystyy sitä poistamaan. Tällöin parasetamolien pääasialliset aineenvaihduntareitit maksassa, glukuronidatio ja sulfaatio, saturoituvat, jolloin sytokromi P-450 -entsyymi alkaa tuottaa parasetamolista reaktiivista ja myrkyllistä N-asetyyli-p-bentsokinoni-imiiniä (NAPQI). Se voidaan sitoa glu-

tationin avulla vaarattomaksi yhdisteeksi, mutta glutationivarastojen ehtyessä NAPQI pääsee reagoimaan maksasolujen proteiinien kanssa aiheuttaen peruuttamattoman maksavaurion (15).

Vastasyntyneillä maksavaurion merkkejä ei ole kuitenkaan havaittu alustavissa parasetamolitutkimuksissa (16). Edes hyvin suuret yliannostusvahingot eivät ole osoittautuneet haitallisiksi keskospotilailla (17). Syynä on kypsytävän maksan aineenvaihduntaentsyymien erilainen aktiivisuusprofiili: vastasyntyneellä CYP3A4-pitoisuudet ovat olemattomat, kun taas aikuisilla se on merkittävin entsyymi NAPQI:n muodostumisessa (18). Vaikuttaessaan elimistössä parasetamoli hapettuu ja lopulta vastasyntyneellä siitä muodostuu ensisijaisesti parasetamolisulfaattia, joka eritetään pois. Parasetamolien aineenvaihdunta kuluttaa pelkistäviä aineita (kysteiini ja glutationi), ja niiden puutteesta saattaa suuria annoksia käytettäessä tulla haittoja, vaikka NAPQI:tä ei muodostukaan.

Parasetamolien anto voi tapahtua suun kautta tai suonensisäisesti, mutta annosta peräsuoleen on luovuttu, koska sen vaikutus vaihtelee, eikä sen tehoa ole voitu osoittaa. Lyhytaikaisen tai satunnaisen kivun hoidossa annostelu suun kautta on helpompaa. Vuorokauden kokonaismäärä määritellään potilaan painokiloja kohden ja jaetaan annoskertoihin riippuen potilaan iästä (TAULUKKO 2). Pitkäaikaisessa ja toistuvassa kivun hoidossa anto suonensisäi-

TAULUKKO 2. Vastasyntyneen kivunhoidon lääkkeet ja niiden annostukset.

Lääke	Antoreitti	Vaikutuksen alku, min	Latausannos, mg/kg	I.v. latausannoksen infuusioaika, min	Kerta-annos, mg/kg	Annosväli, t	Enimmäisannos, mg/kg/vrk
Parasetamoli							
Sikiöikä < 37 viikkoa	p.o. / i.v.	30/5–10	20/20	10–20	7,5/7,5	6/6–12	30
Sikiöikä ≥ 37 viikkoa	p.o. / i.v.	30/5–10	20/20	10–20	15/10	8/6	40
Vahvat kipulääkkeet							
Lääke	Antoreitti	Vaikutuksen alku, min	Latausannos, µg/kg	I.v. latausannoksen infuusioaika, min	Kerta-annos, µg/kg	Jatkuva infuusio, µg/kg/t	
Morfini							
Sikiöikä < 37 viikkoa	i.v.	5-30	rv < 32: 10–25 rv 32–36: 25–50	60	5–20	5–10 (20)	
Sikiöikä ≥ 37 viikkoa	i.v.	5–30	50–100	60	25–100	10–20 (30)	
Fentanyyli							
Sikiöikä < 37 viikkoa	i.v.	3–4	2	10–20	0,5–1	0,5–1	
Sikiöikä ≥ 37 viikkoa	i.v.	3–4	2–4	10–20	0,5–2	0,5–2	
Ketamiini	i.v.	2–5	–	–	0,5–2	–	
Deksmedetomidini	i.v.	10–30	–	–	–	0,2–0,7	

Vahvoja kipulääkkeitä tulee käyttää vain kivun hoitoon perehtyneiden asiantuntijoiden yksiköissä. i.v., suonensisäinen; p.o., suun kautta; rv, raskausviikot.

sesti on helpompaa ja luotettavampaa, eikä itse annosta aiheudu lisästressiä potilaalle. Tämä tilanne tulee usein vastaan sairaalahoitossa, jolloin potilaalla on usein jo suonyhteys muunkin hoidon vuoksi.

Äidin parasetamolin käyttö. Viime vuosina on julkaistu takautuvia tutkimuksia äidin raskaudenaikaisen parasetamolin käytön yhteydestä lapsen pitkäaikaissairauksien (astma, autismiskirjon häiriöt sekä käytöshäiriöt, kuten aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö) suurentuneeseen riskiin (19,20). On myös esitetty hypoteesi parasetamolin ja ibuprofeenin varhaisesta käytöstä, minkä mukaan prostaglandiini-E₂:n tuotannon estäminen vaikuttaisi suoliston limakalvonlaisen tukikerroksen (lamina propria) toiminnan muutosten kautta (vaikuttaen immunologisten solujen erilaistumiseen ja toimintaan) immuniteetin kehitykseen epäsuotuisasti ja lisäisi immunologisia sairauksia myöhemmin lapsuudessa (21).

Äidin raskaudenaikainen parasetamolin käyttö ei ole rinnastettavissa vastasyntyneelle annettuun hoitoon. Vastasyntyneelle annetun

parasetamolin käytöstä ei ole todettu julkaisujen tulosten perusteella akuutteja- tai pitkäaikaishaittoja (22–24).

Voimakkaat kipulääkkeet

Tehohoidossa olevilla vastasyntyneillä on usein sairauksiin ja niiden hoitoon liittyviä tilanteita, joissa lääkkeettömät hoidot ja miedot kipulääkkeet ovat riittämättömiä. Tällaisia tilanteita ovat muun muassa kohonnut keuhkopaine ja hengitysvaikeusoireyhtymä, sekä niihin liittyvät hoidot. Syntymänjälkeiset hengityksen ja verenkierron ongelmat voivat vaatia intubaatiota, hengityskonehoitoa ja muita kajoavia, kipua aiheuttavia toimenpiteitä. Osalle vastasyntyneistä joudutaan tekemään kirurgisia toimenpiteitä esimerkiksi synnynnäisten rakennemuutosten tai nekrotisoivan enterokoliitin vuoksi. Osa sairauksista ja toimenpiteistä aiheuttaa välitöntä ja vain lyhytkestoista kipua, kun taas kirurgisten toimenpiteiden jälkeen voimakkaamman kipulääkityksen tarve on yleensä pidempi. Optimaalisen tehokasta ja turvallista lääkitystä

TAULUKKO 3. Mietojen ja vahvojen kipulääkkeiden hyödyt ja haitat vastasyntyneen kivunhoidossa.

Miedot kipulääkkeet				
	Parasetamoli	Ibuprofeeni		
Hyödyt	Teho todistettu kohtalaisessa kivussa Vähentää voimakkaampien kipulääkkeiden tarvetta Suotuisampi haittaprofiili	–		
Haitat	Maksatoksisuus suurilla annoksilla Pitkäaikaishaitat?	Ei vastasyntyneelle, lääkevaihtoehto vasta yli 3 kk ikäiselle lapselle Virtsanerityksen ja munuaisten toiminnan vajuus Keuhkojen, aivojen, suoliston ja munuaisten verenkierron heikkeneminen Suurentunut verenvuototaipumus		
Vahvat kipulääkkeet				
	Morfiini	Fentanyl	Ketamiini	Deksmedetomiidiini
Hyödyt	Vahva opioidi	Nopea vaikutuksen alku Voimakas opioidi Ei vapauta histamiinia	Nopeavaikutteinen toimenpidekipulääke Verenkierrolliset vaikutukset suotuisia	Kipua hoitava rauhoittava lääke Mahdollisia hermosoluja suojaavia vaikutuksia
Haitat	Toleranssi ja vieroitusoireet pitkäaikaisessa käytössä Hengityslama Suolilama Virtsaumpi Vapauttaa histamiinia, vaikutus verenkiertoon	Toleranssi ja vieroitusoireet pitkäaikaisessa käytössä Hengityslama Suolilama Virtsaumpi	Voi lisätä limaneritystä	Hidas vaikutuksen alku Laskee verenpainetta ja hidastaa sykettä Viilennushoidossa eliminaatio pitenee

vastasyntyneen voimakkaassa kivunhoidossa ei nykytiedon valossa ole (TAULUKKO 3). Vaikka parasetamoli yksinään on usein riittämätön kipulääkitys toimenpiteiden aiheuttamassa kivunhoidossa, se kuitenkin vähentää morfiinin tarvetta keskosten tehohoidossa ja täysiaikaisten vastasyntyneiden postoperatiivisessa hoidossa (25). Pitkäaikaisella rauhoittavien lääkkeiden käytöllä voi olla hermosolujen itseohjautuvaa kuolemaa lisääviä ja hermoston kehitystä hidastavia vaikutuksia (26). Erityisesti voimakkaan kivun hoidossa on olennaista huolellinen kivunarvio, kuten NIAPAS:iin perustuva pisteytys, haittavaikutuksiin varautuminen ja selkeä toimintamalli, jonka perusteella kipua hoidetaan (27).

Opioidit. Morfiini on vastasyntyneiden hoidossa tutkituin ja käytetyin opioidi, vaikka näyttö sen tehosta on huonoa. Morfiini vaikuttaa opioidireseptoreiden kautta, ja kivunhoidolliset ja sedatiiviset vaikutukset välittyvät ensisijaisesti μ - ja k -reseptorien välityksellä. Opioidien yleisiä haittavaikutuksia ovat hen-

gityslama, suolen liikkeiden väheneminen, virtsaumpi ja kohonnut sappiteiden paine. Toleranssin kehittyminen jo muutaman päivän jälkeen on yleistä ja aiheuttaa vieroitusoireita. Lisäksi morfiini vapauttaa histamiinia, millä voi olla vaikutusta verenkiertoon ja keuhkoverenkierron vastukseen (28). Suun kautta annettuna morfiini aiheuttaa hengityslamaa ennenaikaisesti syntyneillä, eikä sillä ole osoitettu olevan kivunhoidollista tehoa verrattuna lumelääkkeeseen, minkä vuoksi kivunhoidossa morfiinia ei tule antaa suun kautta (29). Suonensisäisesti annettuna morfiinilla on osoitettu olevan tehoa pitkäkestoisen, vaikean kivun hoidossa ennenaikaisesti vastasyntyneillä (30).

Morfiinin poistumisnopeus elimistöstä on yksilöllistä ja hitaampaa erityisesti keskosilla ja pienipainoisena syntyneillä (31). Kivunhoitoon annettu morfiinilääkitys pidensi hengityskonehoidon kestoa, hengitystuen ja lisähapen tarvetta ja hidasti syömisen käynnistymistä (32). Edelleen morfiinin yksittäisannokset morfiini-infuusion yhteydessä assosioituivat

NEOPAIN-tutkimuksen vaikeiden lopputulosten yhdistelmämuuttujan suurempaan esiintyvyyteen (kuolema, vaikea aivoverenvuoto ja periventrikulaarinen leukomalasia) (30). Rutiinimaista morfiini-infuusion käyttöä hengityskoneessa hoidetuilla vastasyntyneillä ei suositella, mutta potilaan tarvitessa rauhoittavaa ja kipua hoitavaa lääkitystä morfiini-infuusio on osoittautunut turvallisemmaksi vaihtoehdoksi kuin bentsodiatsepiinit (32).

Fentanylli on nopea, mutta lyhytaikaisesti vaikuttava opioidi morfiiniin verrattuna (**TAULUKKO 2**). Se on morfiinia potentimpi sitoutumaan μ -reseptoriin. Koska fentanylli metaboloituu CYP3A4-entsyymien kautta, myös sen eliminaatio on hidastunut keskosilla (33). Fentanylli ei vapauta histamiinia eikä siten vaikuta morfiinin tavoin verenkiertoon. Fentanylliä voidaan antaa kerta-annoksina lyhyiden toimenpiteiden, kuten intubaation, aikana kivunhoidoksi tai jatkuvana infuusiona pitkään kestävä kivun yhteydessä.

Alfentaniili aiheuttaa vastasyntyneelle lihasjäykkyyttä boluksina annettuna, minkä vuoksi sen käyttöä ei suositella (34). Myös fentanylli voi aiheuttaa lihasjäykkyyttä, minkä vuoksi se tulee antaa hitaana injektiona.

Ketamiini. Ketamiini on rauhoittava lääke, jolla on persoonallisuutta hajauttavia mutta myös kivunhoidollisia vaikutuksia. Ketamiini aiheuttaa suurina annoksina hengityslamaa ja lisää liman eritystä. Se on muista rauhoittavista lääkkeistä poiketen verenkierröllisiltä haittavaikutuksiltaan varsin suotuisa siten, että se laajentaa keuhkoputkia, eikä se yleensä laske verenpainetta tai vaikuta aivoverenkiertoon (35). Ketamiinin annostelu kajoavien toimenpiteiden yhteydessä vähentää potilaan kokemaa kipua (36).

Deksmedetomidiini toimii keskushermostossa alfa-2-vastavaikuttajana, jolla on rauhoittavia ja kipua vähentäviä ominaisuuksia. Deksmetomidiinilla on eläinkokeiden perusteella hermosoluja suojaavia vaikutuksia, toisin kuin muilla rauhoittavilla lääkkeillä (37). Sitä annetaan vastasyntyneiden kivunhoidossa yleisimmin suonensisäisenä infuusiona, tarvittaessa lausannosta käyttäen. Satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia sen tehosta ja turvallisuudesta vastasyntyneiden kivunhoidossa ei ole toistaiseksi julkaistu. Nenäonteloon annettuna deksmedetomidiinia voidaan käyttää valinnaisaikaisten, pienten toimenpiteiden yhteydessä rauhoittavana lääkityksenä, mutta vaikutuksen hitaan alkamisen vuoksi deksmedetomidiini tulee antaa tuolloin kolmekymmentä minuuttia ennen toimenpidettä. Deksmetomidiini poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta. Poistumisnopeus vastasyntyneillä on hidastunut, mutta lisääntyy muutamien viikkojen kuluessa (28).

Ydinasiat

- ▶ Vastasyntyneen kivunhoidosta ei ole saatavilla näyttöön perustuvia yleisiä hoitosuosituksia.
- ▶ Kivun astetta tulee arvioida kipumittarilla ja pyrkiä lääkkeettömiin kivunhoitoihin.
- ▶ Parasetamoli on ensisijainen kipulääke vastasyntyneen kohtalaisen kivun hoidossa, eikä tulehduskipulääkkeitä tule käyttää niiden haittavaikutusten vuoksi.
- ▶ Voimakkaan kivun hoitoon käytetään yleensä opioideja, mutta niiden käyttö on rajoitettu vastasyntyneen kivunhoitoon erikoistuneisiin yksiköihin.
- ▶ Vastasyntyneen poikkeuksellinen lääke-metabolia ja tutkitun tiedon vähäisyys edellyttävät riittävän suurien sokkoutettujen ja hoitotutkimuksien ja kattavien farmakologisia tutkimuksia.

desta vastasyntyneiden kivunhoidossa ei ole toistaiseksi julkaistu. Nenäonteloon annettuna deksmedetomidiinia voidaan käyttää valinnaisaikaisten, pienten toimenpiteiden yhteydessä rauhoittavana lääkityksenä, mutta vaikutuksen hitaan alkamisen vuoksi deksmedetomidiini tulee antaa tuolloin kolmekymmentä minuuttia ennen toimenpidettä. Deksmetomidiini poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta. Poistumisnopeus vastasyntyneillä on hidastunut, mutta lisääntyy muutamien viikkojen kuluessa (28).

Deksmedetomidiinin vaikutukset hengitykseen ovat vähäisempiä kuin muilla rauhoittavilla lääkkeillä. Sen aiheuttamat haittavaikutukset ovat pääasiassa sykkeen harveneminen ja matala verenpaine, mutta kerta-annostelussa lääke nostaa verenpainetta (38). Deksmetomidiinilla on kivunhoidollisia vaikutuksia, minkä vuoksi se voi vähentää muun lääkityksen tarvetta ja siten sen haittavaikutuksia (39). Viilennyshoidon eläinmallissa deksmedetomidiinin poistuminen elimistöstä hidastui merkittävästi, mikä voi altistaa lääkkeen haittavaikutuksille (40).

Mitä hoitosuositukset sanovat vastasyntyneen kivunhoidosta?

Vastasyntyneiden kivunhoitoa on tutkittu verraten vähän, jonka vuoksi näyttöön perustuvaa hoitosuositusta ei ole pystytty tuottamaan. Lääkkeettömistä hoidoista on lukuisia tutkimuksia, ja kattava katsausartikkeli parasetamolista on julkaistu vastikään (41). Riittävän laajat tutkimukset parasetamolin farmakodynamiikasta ja farmakokinetiikasta vastasyntyneillä puuttuvat.

SANNA JUUJÄRVI, LT, lääkäri

MIIKKA TERVONEN, LL, lastentautien erikoislääkäri

MIKKO HALLMAN, LKT, lastentautien emeritusprofessori, lastentautien ja neonatologian erikoislääkäri

TIMO SAARELA, LT, dosentti, lastentautien ja neonatologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri

OUTI AIKIO, LT, lastentautien ja neonatologian erikoislääkäri

OUTI PELTONIEMI, LT, dosentti, lastentautien, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri

OYS:n lastentautien klinikka

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

Lopuksi

Vastasyntyneen kivun lääkehoidon taustatekijöistä ei ole vielä vankkaa tutkimustietoa. Tassokkaita ja riittävän laajoja hoitotutkimuksia on niukasti saatavilla. Nykyisiä hoitokäytäntöjä tulee arvioida kriittisesti ja kehittää niitä tarmokkaasti potilasturvallisuuden kannalta ja puutteellisen tai perusteettoman kivunhoidon pitkäaikaishaittojen estämiseksi. ■

SIDONNAISUUDET

Sanna Juujärvi: Ei sidonnaisuuksia

Miikka Tervonen: Ei sidonnaisuuksia

Mikko Hallman: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Chiesi Farmaceutici, Takeda), luottamustoimet (Lastentautien tutkimussäätiön hallituksen jäsen)

Timo Saarela: Ei sidonnaisuuksia

Outi Aikio: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Baxter, Chiesi), luottamustoimet (JUKO ry: Luottamusmies 2008-)

Outi Peltoniemi: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Duodecim, Fioca), luottamustoimet (Lastenlääkäriyhdistys: Päivystysalajaosto, Elvytysneuvosto), hankkeet (Elvytys Käypä hoito suositus, STM: Suositus palliatiivisen hoidon palveluiden tuottamisesta ja laadun parantamisesta Suomessa, HUS: Palliatiivisen hoidon asiantuntijaryhmän loppuraportti, Kansalliset ohjeet: Imeväisen aivokuoleman toteaminen, Lapsiluovuttajan hoito)

KIRJALLISUUTTA

1. Watterberg KL, Cummings JJ, Benitz WE, ym. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2016. DOI: 10.1542/peds.2015-4271.
2. Anand KJ, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am* 1989;36:795–822.
3. Lagercrantz H, Changeux JP. The emergence of human consciousness: from fetal to neonatal life. *Pediatr Res* 2009;65:255–60.
4. Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 1998;73:1–9.
5. Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag* 2014;4:57–67.
6. Slater R, Fabrizi L, Worley A ym. Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *Neuroimage* 2010;52:583–9.
7. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, ym. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain* 2009;143:138–46.
8. Vinall J, Miller SP, Bjornson BH, ym. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics* 2014;133:412–21.
9. Grijalva J, Vakili K. Neonatal liver physiology. *Semin Pediatr Surg* 2013;22:185–9.
10. Pölkki T, Korhonen A, Axelin A, ym. Development and preliminary validation of the neonatal infant acute pain assessment scale (NIAPAS). *Int J Nurs Stud* 2014;51:1585–94.
11. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, ym. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD001069.pub5.
12. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol* 2010;30:31–7.
13. Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2014;14:153–8.
14. Saliba SW, Marcotequi AR, Fortwängler E, ym. AM404, paracetamol metabolite, prevents prostaglandin synthesis in activated microglia by inhibiting COX activity. *J Neuroinflammation* 2017;14:246.
15. Pacifici MG, Allegaert K. Clinical pharmacology of paracetamol in neonates: a review. *Curr Ther Res Clin Exp* 2015;77:24–30.
16. Allegaert K, Ravyan M, De Rijdt T, ym. Hepatic tolerance of repeated intravenous paracetamol administration in neonates. *Paediatr Anaesth* 2008;18:388–92.
17. Porta R, Sánchez L, Nicolás M, ym. Lack of toxicity after paracetamol overdose in an extremely preterm neonate. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:901–2.
18. Zane NR, Chen Y, Wang MZ, ym. Cytochrome P450 and flavincontaining monooxygenase families: age-dependent differences in expression and functional activity. *Pediatr Res* 2018;83:527–35.
19. Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, ym. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2008;37:583–90.
20. Liew Z, Ritz B, Virk J, ym. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: a Danish national birth cohort study. *Autism Res* 2016;9:951–8.
21. Langhendries JP, Allegaert K, Van Den Anker JN, ym. Possible effects of repeated exposure to ibuprofen and acetaminophen on the intestinal immune response in young infants. *Med Hypotheses* 2016; 87:90–6.
22. Oncel MY, Eras Z, Uras N, ym. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants treated with oral paracetamol versus ibuprofen for patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol* 2017;34:1185–9.
23. Juujärvi S, Kallankari H, Pätsi P, ym. Follow-up study of the early, randomised paracetamol trial to preterm infants, found no adverse reactions at the two-years corrected age. *Acta Paediatr* 2019; 108:452–8.
24. Juujärvi S. Paracetamol in neonatal intensive care: acute and long-term effects. *Oulu: Oulun yliopisto* 2020.
25. Härmä A, Aikio O, Hallman M, ym. Intravenous paracetamol decreases requirements of morphine in very preterm infants. *J Pediatr* 2016;168:36–40.
26. O’Leary JD. Human studies of anesthesia-related neurotoxicity in children: a narrative review of recent additions to the clinical literature. *Clin Perinatol* 2019; 46:637–45.
27. Maxwell LG, Fraga MV, Malavolta CP. Assessment of pain in the newborn: an update. *Clin Perinatol* 2019;46:693–707.
28. Donato J, Rao K, Lewis T. Pharmacology of common analgesic and sedative drugs used in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2019;46:673–92.
29. Monk V, Moultrie F, Hartley C, ym. Oral morphine analgesia for preventing pain during invasive procedures in non-ventilated premature infants in hospital: the Poppi RCT. *Southampton: NIHR Journals Library* 2019.
30. Anand KJ, Hall RW, Desai N, ym. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet* 2004;363:1673–82.
31. Pacifici GM. Metabolism and pharmacokinetics of morphine in neonates: a review. *Clinics (Sao Paulo)* 2016;71:474–80.
32. Bellù R, de Waal KA, Zanini R ym. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD013732.pub2.
33. Völler S, Flint RB, Andriessen P, ym. Rapidly maturing fentanyl clearance in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104:598–603.
34. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J, ym. Alfentanil as procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:103–7.
35. Hall RW, Anand KJ. Pain management in newborns. *Clin Perinatol* 2014;41:895–924.
36. Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Huttunen P, ym. Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:53–6.
37. Alam A, Suen KC, Hana Z, ym. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicol Teratol* 2017;60:102–16.
38. Potts AL, Anderson BJ, Holford NH, ym. Dexmedetomidine hemodynamics in children after cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2010;20:425–33.
39. Dersch-Mills DA, Banasch HL, Yusuf K, ym. Dexmedetomidine use in a tertiary care NICU: a descriptive study. *Ann Pharmacother* 2019;53:464–70.
40. Ezzati M, Broad K, Kawano G, ym. Pharmacokinetics of dexmedetomidine combined with therapeutic hypothermia in a piglet asphyxia model. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:733–42.
41. Allegaert K. A critical review on the relevance of paracetamol for procedural pain management in neonates. *Front Pediatr* 2020;8:89.