Międzyzdroje, 13.06.2019

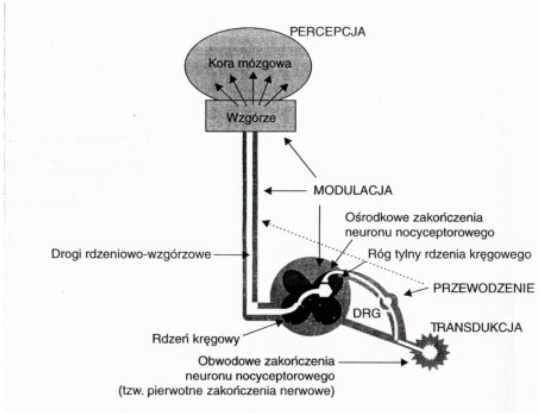
Leczenie przeciwbólowe noworodka po zabiegu operacyjnym

lek. Eliza Michalska, dr hab. n. med. Dariusz Gruszfeld
Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Kierownik Kliniki: Prof. zw. dr hab. n. med. Anna Dobrzańska



INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

Ból w okresie pooperacyjnym



Rys. 1. Proces nocycepcji (za: Dobrogowski, Wordliczek 2007a: 13)

- Pooperacyjne uszkodzenie tkanek oraz towarzyszący im proces zapalny prowadzi do **ciągłej stymulacji i modulacji receptorów bólu**
- Ośrodkowa sensytyzacja na poziomie rdzenia kręgowego prowadzi do zjawiska **hiperalgezji** oraz **allodyni**

INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

Postępowanie w bólu pooperacyjnym 2018 — stanowisko Sekcji Znieczulenia Regionalnego i Terapii Bólu Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polskiego Towarzystwa Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii

Hanna Misiołek[1], Renata Zajączkowska[2], Andrzej Daszkiewicz[3], Jarosław Woroń[4], Jan Dobrogowski[5], Jerzy Wordliczek[2], Radosław Owczuk[6]



„**Odczuwanie silnego bólu** zmniejsza satysfakcję chorego, opóźnia uruchomienie go po operacji, **rozwija przetrwały ból pooperacyjny, zwiększa częstość występowania ciężkich powikłań** (w tym płucnych i sercowych) oraz **zwiększa chorobowość i śmiertelność pooperacyjną** [5–9]. „

THE LANCET

VOLUME 329, ISSUE 8524, P62-66, JANUARY 10, 1987

RANDOMISED TRIAL OF FENTANYL ANAESTHESIA IN PRETERM BABIES UNDERGOING SURGERY: EFFECTS ON THE STRESS RESPONSE

K.J.S. Anand • W.G. Sippell • A. Aynsley-Green • Show footnotes

Published: January 10, 1987 • DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)91907-6

- Chirurgiczna ligacja PDA. 77% zabiegów odbywało się jedynie po podaniu leków zwiotczających, ewentualnie z dodatkiem podtlenku azotu
- N =8 : N_2O, tubokuraryna + fentanyl (10 ug/kg iv) ; N = 8 bez fentanylu
- Wyniki i wnioski: Mniejsza odpowiedź stresowa na operację (m.in.niższe stężenia adrenaliny, glukozy) oraz większa stabilność kliniczna w okresie pooperacyjnym w grupie otrzymującej fentanyl.

Ekspozycja na ból vs ekspozycja na leki p/bólowe (opioidy) - jakie ryzyko?





Niestabilność hemodynamiczna
Wpływ na rozwój OUN
Zaburzenia odczuwania bólu: obniżony próg bólu, ból przewlekły
Zaburzenia neurorozwojowe zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

Niestabilność hemodynamiczna
Depresja oddechowa
Spowolnienie perystaltyki
Retencja moczu
Rozwój objawów tolerancji oraz zespołu odstawiennego

INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

Analgesics and Sedatives in Critically Ill Newborns and Infants: The Impact on Long-Term Neurodevelopment

R.M. Schiller, MSc[1], K. Allegaert, MD, PhD[1], Maayke Hunfeld, Bosch, MD, PhD[1], John van den Anker, MD, PhD[1,2,3], and D. Ti

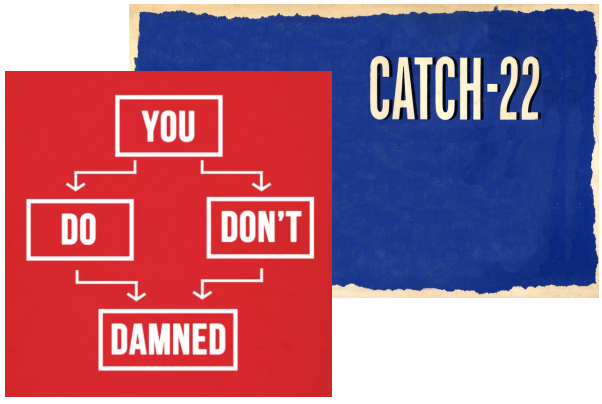
US FDA Drug Safety Communication

In December 2016, the US FDA issued a Drug Safety Communication (DSC), warning that, "repeated or lengthy use of general anesthetic and sedation drugs during surgeries or procedures in children younger than 3 years or in pregnant women during their third trimester may affect the development of children's brains" [44].

Fetal Diagnosis and Therapy
Review
Fetal Diagn Ther
DOI: 10.1159/000475928
Published online: June 7, 2017

Effect of Anesthesia on the Developing Brain: Infant and Fetus

Dean B. Andropoulos
Texas Children's Hospital, and Department of Anesthesiology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA



INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

Podstawy postępowania przeciwbólowego w OITN

Zapobieganie

↓

Ocena bólu

↓

Leczenie

↓

Ponowna ocena


KARTA MONITOROWANIA BÓLU

WEDŁUG SKALI NRS☐ VAS☐ FACES☐ FLACC☐ NIPS☒ COMFORT☐

INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

Strategia leczenia bólu

Analgezja multimodalna (multimodal analgesia) – oddziaływanie na wielu poziomach powstawania i przetwarzania bodźca bólowego (działanie obwodowe, rdzeń kręgowy, ośrodki nardzeniowe)

Analgezja wyprzedzająca (pre-emptive analgesia) – oddziaływanie już w okresie przedoperacyjnym na rozwój procesów nocycepcji

Farmakoterapia: paracetamol, opioidy, leki adiuwantowe

Znieczulenie przewodowe – domena anestezjologów; case reports

INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

Wyzwania w farmakoterapii bólu noworodków

1. Nie wszystkie leki p/bólowe można stosować w populacji noworodkowej
2. Dynamicznie zmienna farmakokinetyka w związku z dojrzewaniem procesów metabolicznych
3. Zmienna farmakodynamika w związku z dojrzewaniem i reorganizacją receptorów w OUN
4. Obawy dotyczące bezpieczeństwa

Paracetamol



- Działanie centralne: inhibitory syntezy prostaglandyny (PG) w OUN; modulacja zstępujących szlaków serotoninergicznych
- Działanie obwodowe: blokowanie impulsów w receptorach wrażliwych na bradykininę we włóknach aferentnych
- Hamuje zjawisko sensytyzacji rdzeniowej prowadzące to hiperalgezji
- Do tej pory nie udokumentowano hepatotoksycznego działania paracetemolu w populacji noworodkowej. Allegaert K, Rayyan M, De Rijdt T, et al. Hepatic tolerance of repeated intravenous paracetamol administration in neonates. Paediatr Anaesth. 2008;18(5):388–392



W leczeniu bólu pooperacyjnego podaż paracetamolu pozwala na zmniejszenie ekspozycji noworodków na opioidy.

January 9, 2013

Effect of Intravenous Paracetamol on Postoperative Morphine Requirements in Neonates and Infants Undergoing Major Noncardiac Surgery

A Randomized Controlled Trial

Ilse Ceelie, MD, PhD; Saskia N. de Wildt, MD, PhD; Monique van Dijk, MSc, PhD; et al

Article Information

JAMA. 2013;309(2):149-154. doi:10.1001/jama.2012.148050

N = 71 (noworodki i niemowlęta <1 rż), po zabiegach chirurgicznych nieobejmujących klatki piersiowej

Morfina dawka wysycająca + wlew ciągły +/- bolusy

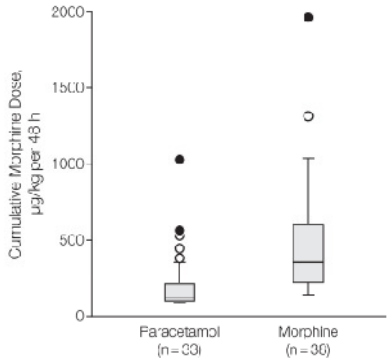
Interwencja: grupa badana dodatkowo paracetamol w stałym zleceniu

Punkt końcowy: całkowita dawka morfiny w ciągu 48 godz.

Morfina + Paracetamol – mediana **121 (IQR 99-264 ug/kg)**

Morfina + Placebo – mediana **357 (IQR 220-605) ug/kg**

Figure 2. Cumulative Morphine Dose for Morphine and Paracetamol Study Groups Over 48 Postoperative Hours



Zapotrzebowanie na morfinę zmniejszone o 66%

INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

Wprowadzenie interwencji z RCT do codziennej praktyki klinicznej

LETTER

Clinically effective implementation of intravenous paracetamol as primary analgesia after major surgery in neonates and young infants

Baarslag MA, Ista E, de Leeuw T, et al. Arch Dis Child doi:10.1136/archdischild-2018-31537

- N = 75
- Mediana całkowitej dawki morfiny **121.1 (IQR 92.6–319.9) ug/kg**
- N = 71; 35 (46,7%) wymagało dodatkowych bolusów morfiny, 27 (36%) ciągłego wlewu morfiny

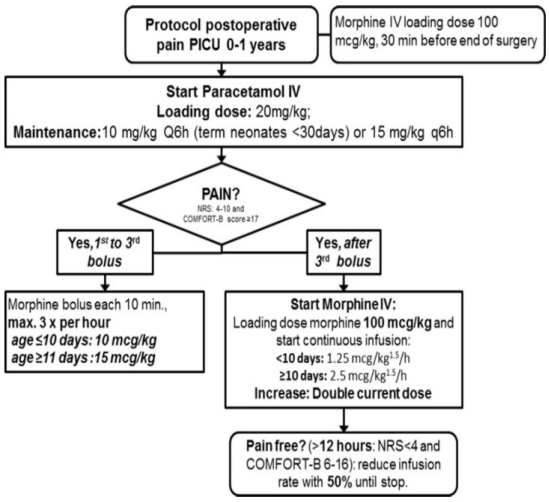


Figure 1 Bedside pain protocol flow chart. NRS, numeric rating scale; PICU, paediatric intensive care unit.

INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

Paracetamol - dawkowanie

What is the dose of intravenous paracetamol for pain relief in neonates?

Paola Mian,[1] Catherijne AJ Knibbe,[2,3] Dick Tibboel,[1] Karel Allegaert[1,4]

- Docelowe stężenie 9-11 ng/ml
- Dawka nasycająca - 20 mg/kg; dawka podtrzymująca10 mg/kg co 6 godzin u noworodków w wieku 32–44 weeks PMA
- Dawka nasycająca12 mg/kg; dawka podtrzymująca 6 mg/kg co 6 godzin <32 PMA

CHPL

Rejestracja w Europie – noworodki urodzone o czasie, 7,5 mg/kg co 6 godzin

W USA brak rejestracji <2 roku życia

INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

NLPZ? – brak dowodów, aby zalecać

- NLPZ mają ustaloną pozycję jako element multimodalnej analgezji u dzieci, umożliwiający zminimalizowanie dawki opioidów - Wong I, St John-Green C, Walker SM (2013) **Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children.** Paediatr Anaesth 23:475–495
- Pojedyncze doniesienia o skuteczności i bezpieczeństwie NLPZ (ketorolak) w populacji noworodkowej
- Noworodki poniżej 21 doby życia oraz <37 CGA mają zwiększone ryzyko epizodów krwawień po podaży ketorolaku i nie powinny otrzymywać takiej terapii Aldrink JH, Ma M, Wang W, Caniano DA, Wispe J, Puthoff T. **Safety of ketorolac in surgical neonates and infants 0 to 3 months old.** J Pediatr Surg. 2011;46:1081–5.



INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

Tramadol

- Słaby agonista receptorów μ
- 70% właściwości p/bólowych na poziomie zstępujących szlaków modulujących w rdzeniu kręgowym
- Średni analgetyk, 1/10 siły morfiny - mniej efektów ubocznych?
- Dawka iv 2 mg/kg (6–8 mg/kg/day) - Allegaert K, Veyckemans F, Tibboel D. Clinical practice: Analgesia in neonates. Eur J Pediatr. 2009;168:765–70.

N – 160

1-2 ug/kg/h fentanylu vs **0,1-0,2 mg/kg/h tramadolu** przez 72 godz

Punkty końcowe: ocena bólu, czas do ekstubacji oraz czas do osiągnięcia karmień enteralnych 100 ml/kg/dobę

Wnioski: Tramadol jest równie skuteczny w kontroli bólu jak fentanyl, ale nie wiąże się z szybszą ekstubacją ani szybszym powrotem do karmień.

Tramadol jest skuteczny w leczeniu bólu pooperacyjnego, ale nie jest bezpieczniejszy niż inne opioidy.

Original article

Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates

Ana Julia Couto de Alencar,[1] Adriana Sanudo,[2] Virginia Maria Ramos Sampaio,[3] Rôsicler Pereira de Góis,[3] Fernando Antônio Barbosa Benevides,[3] Ruth Guinsburg[2]

Table 3 Time to extubation and time to reach 100 ml/kg of enteral feeding

	Minor surgeries			Major surgeries		
	Fentanyl (n=40)	Tramadol (n=40)	p Value	Fentanyl (n=40)	Tramadol (n=40)	p Value
H. intubated*	2.0 (1.8–21.8)	2.8 (2.0–72.0)	0.265†	96 (36–156)	96 (48–192)	0.559†
Intubated NB						
≤6 h	30 (75.0%)	26 (65.0%)	0.872‡	9 (22.5%)	7 (17.5%)	0.634‡
7–12 h	–	–		–	1 (2.5%)	
13–24 h	–	–		1 (2.5%)	–	
25–48 h	1 (2.5%)	1 (2.5%)		3 (7.5%)	4 (10.0%)	
49–72 h	2 (5.0%)	4 (10.0%)		3 (7.5%)	5 (12.5%)	
73–168 h	5 (12.5%)	6 (15.0%)		17 (42.5%)	12 (30.0%)	
>168 h	2 (5.0%)	3 (7.5%)		7 (17.5%)	11 (27.5%)	
100 ml/kg EN						
N (%) NB	35 (87.5%)	36 (90.0%)	>0.999§	31 (77.5%)	32 (80.0%)	0.785§
PO h to reach*	24 (24–120)	24 (24–90)	0.648‡	288 (168–360)	228 (168–354)	0.321‡

*Median (Q1–Q3).
†Mann–Whitney U test.
‡Cox proportional hazards model adjusted for confounding.
§χ^2 test.
EN, enteral nutrition; H. intubated, hours that infants remained intubated; N (%) NB, number (%) of newborn infants who reached 100 ml/kg of enteral feeding; NB, newborn infants; PO h to reach, postoperative hours to reach 100 ml/kg of enteral feeding.

F24 Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97:F24–F29.
doi:10.1136/adc.2010.20385

Morfina – najlepiej przebadany opioid w populacji noworodkowej

receptory μ

- analgezja, depresja oddechowa, spowolnienie pasażu jelitowego, nudności oraz sedacja

receptory κ

- analgezja obwodową oraz dysforia

receptory δ

- hamowanie przewodzenia bólu na poziomie rdzeniowym i nadrdzeniowym, wpływ na pasaż jelitowy i obniżanie wydzielanie śliny

Morfina może powodować uwalnianie histaminy, prowadząc do rozszerzenia naczyń i hipotensji.

INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

Morfina – dawkowanie

Dawka wysycająca **25 - 50 ug/kg (max 100 ug/kg),** wlew podtrzymujący **7-50 ug/kg/h** (najczęściej 10-30 ug/kg/h)

- 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**. 2018. doi:10.1111/apa.14606.

W leczeniu bólu pooperacyjnego **bez istotnych statystycznie różnic** między wlewem ciągłym (10 ug/kg/h) a pojedynczą dawką na stałe (30 mg/kg co 3 godz.)

- van Dijk M, Bouwmeester NJ, Duivenvoorden HJ, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, et al. **Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3-year-old infants; a double-blind randomized controlled trial.** Pain. 2002;98:305–13. http://pubmed.gov/12127032

Dawkowanie oparte na PK/PD – pomoc w ograniczeniu ekspozycji oraz efektów ubocznych?

INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"

Stężenia morfiny i jej metabolitów

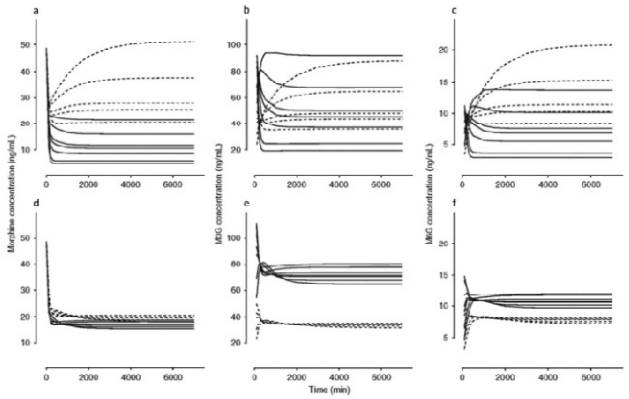
- Linia ciągła > 10 doby życia
- Linia przerywana <10 doby życia

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Clin Pharmacokinet 2009; 48 (6): 371-385
0312-5963/09/0006-0371/$49.95/0
© 2009 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Morphine Glucuronidation in Preterm Neonates, Infants and Children Younger than 3 Years

Catherijne A.J. Knibbe,[1,2,3] Elke H.J. Krekels,[2,3] Johannes N. van den Anker,[3,4] Joost DeJongh,[2,5] Gijs W.E. Santen,[2] Monique van Dijk,[3] Simo H.P. Simons,[3] Richard A. van Lingen,[6] Evelyne M. Jacqz-Aigrain,[7] Meindert Danhof[2] and Dick Tibboel[3]



Dawka wysycająca 100 ug/kg, podtrzymująca 10 ug/kg/h
Wysokie stężenia u noworodków <10 dż = nadmierna ekspozycja

Dawka wysycająca 100 ug/kg, podtrzymująca 10 ug/kg^{1,5}/h: z redukcją dawki o 50% u dzieci < 10 dż
Podobna ekspozycja we wszystkich grupach wiekowych

Table 1 Dosing table used to implement the model-derived morphine dosing algorithm for continuous maintenance infusions in clinical practice

Bodyweight (kg)	Model-derived dosing algorithm	
	PNA < 10 days 2.5 μg/kg$^{1.5}$/h Infusion rate (μg/kg/h)	10 ≤ PNA < 365 days 5 μg/kg$^{1.5}$/h Infusion rate (μg/kg/h)
1.5–2	3.1	6.1
2–2.5	3.5	7.1
2.5–3	4.0	7.9
3–3.5	4.3	8.7
3.5–4	4.7	9.4
4–4.5	5.0	10.0
4.5–5	5.3	10.6
5–5.5	5.6	11.2
5.5–6	–	11.7
6–6.5	–	12.3
6.5–7	–	12.8

Redukcja dawki o 50% u noworodków <10 dż wiązała się z podobną kontrolą bólu.

Clin Pharmacokinet
DOI 10.1007/s40262-014-0135-4

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Evidence-Based Morphine Dosing for Postoperative Neonates and Infants

Elke H. J. Krekels · Dick Tibboel · Saskia N. de Wildt · Ilse Ceelie · Albert Dahan · Monique van Dijk · Meindert Danhof · Catherijne A. J. Knibbe

Table 4 Analgesic efficacy of the model-derived morphine dosing algorithm, expressed as need for rescue medication

Variable	All patients (n = 38)	Patients aged 0–10 days (n = 18)	Patients aged 10–365 days (n = 20)	p value between age groups
Patients in need of rescue medication (n (%))	23 (60.5)	5 (27.8)	18 (90.0)	0.06
Rescue events during the first 48 h after surgery (n, median (IQR))	2 (0–6)	0 (0–2)	5 (1–10)	<0.001
COMFORT score at time of rescue dose (median (IQR))	18 (16–21)	16.5 (15–18)	18 (16–21)	0.008
NRS at time of rescue dose (median (IQR))	5 (5–6)	5 (4–5)	5 (5–7)	0.01
Total morphine rescue dose during the first 48 h after surgery (μg/kg, median (IQR))	20 (0–235)	0 (0–20)	193 (19–362)	0.003

IQR interquartile range, NRS numeric rating scale

Fentanyl – 70-100 x większa siła niż morfina

Zalety

- szybki początek i czas działania
- Nie powoduje uwalniania histaminy – zapewnia stabilność hemodynamiczna pacjentów
- Mniejszy wpływ na perystaltykę jelit

Wady

- Szybki rozwój tolerancji
- Większe ryzyko zespołu odstawiennego
- Bradykardia
- Sztywność klatki piersiowej
- Hipotermia

Dawka wysycająca: 1–3µg/kg ; dawka podtrzymująca: 1–5µg/kg/h

Allegaert K, Veyckemans F, Tibboel D. **Clinical practice: Analgesia in neonates.** Eur J Pediatr. 2009;168:765–70

Sufentanyl – III najpopularniejszy opioid w OITN [EUROPAIN study]

5-10 x silniejszy niż fentanyl, szybszy początek działania również zapewnia stabilność hemodynamiczną

Wlew ciągły 0,05 – 0,4 ug/kg/h

Wcześniaki urodzone <28Hbd po zabiegu chirurgicznej ligacji DA - **<0,1 ug/kg/h;** mniejsza dawka nie wiązała się z gorszą kontrolą bólu, ale też nie prowadziła do rzadszego występowania działań niepożądanych. Soreze Y, Audureau E, Decobert F, Jaby O, Blary S, Danan C, et al. **Reduced Sufentanil Doses are Effective for Postoperative Analgesia after Ductal Closure in Extremely Premature Infants: A 10 Years Retrospective Cohort Study**. Clin J Pain. 2017;33:1109–16.

Leki adiuwantowe

Midazolam

- działanie anksjolityczne, hipnotyczne, miorelaksacyjne oraz przeciwdrgawkowe
- Depresja oddechowa
- Tolerancja po 24 godz
- Neurotoksyczność
- Paradoksalne reakcje drgawkowe u wcześniaków
- 0,05 do 0,2 mg/kg/h; wcześniaki 0,03 do 0,06 mg/kg/h

Alfa – 2 – agoniści

- Klonidyna oraz deksmedetomidyna
- zatrzymanie uwalniania noradrenaliny = sedacja i analgezja
- **Nie powodują depresji ośrodka oddechowego**
- Preferowane po zabiegach kardiochirurgicznych, zapobiegają pogorszeniu funkcji nerek oraz działają antyarytmicznie
- Klonidyna 1 ug/kg/h, deksmedetomidyna 0.2 do 0.7 ug/kg/h

Continuous Infusion of Clonidine in Ventilated Newborns and Infants: A Randomized Controlled Trial*

Hünseler, Christoph MD[1]; Balling, Gunter MD[2]; Röhlig, Christoph MD[2]; Blickheuser, Rainer MD[3]; Trieschmann, Uwe MD[4]; Lieser, Ulla MD[5]; Dohna-Schwake, Christian MD[6]; Gebauer, Corinna MD[7]; Möller, Oliver MD[8]; Hering, Fritz MD[9]; Hoehn, Thomas MD[10]; Schubert, Stephan MD[11]; Hentschel, Roland MD[12]; Huth, Ralf G. MD[13]; Müller, Andreas MD[14]; Müller, Carsten MD[15]; Wassmer, Gernot PhD[16]; Hahn, Moritz PhD[16]; Harnischmacher, Urs PhD[17]; Behr, Julie PhD[17]; Roth, Bernhard MD[1]

Pediatric Critical Care Medicine: July 2014 - Volume 15 - Issue 6 - p 511–522
doi: 10.1097/PCC.0000000000000151

RESEARCH

JPPT | Clinical Investigation

Dexmedetomidine for the Management of Postoperative Pain and Sedation in Newborns

Maria N. Sellas, PharmD; Kay C. Kyllonen, PharmD; Maryjoy R. Lepak, PharmD; and Ricardo J. Rodriguez, MD

Zarówno klonidyna, jak i deksmedetomidina zostały przebadane jako leczenie dodatkowe do standardowego (opioidy +/- midazolam)

Dołączenie do terapii alfa-2-agonisty pozwala na zmniejszenie ekspozycji na opioidy oraz benzodiazepiny

Do efektów ubocznych należą bradykardia i hipotensja

Podsumowanie



- W leczeniu bólu pooperacyjnego obowiązują zasady **analgezji multimodalnej** oraz **analgezji z wyprzedzeniem**
- Konieczna jest **regularna przyłóżkowa ocena bólu**
- **Opioidy są skuteczne** w leczeniu bólu, ale związane z licznymi działaniami ubocznymi, w tym **mogą negatywnie wpływać na rozwój OUN.**
- W leczeniu należy stosować **najniższą skuteczną dawkę opioidów** oraz leki pozwalające ograniczyć zapotrzebowanie na opioidy: **paracetamol +/- alfa-agoniści** (mało danych dotyczących bezpieczeństwa!)

Dziękuję za uwagę

e.michalska@ipczd.pl

INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"