
Det nyfödda barnets smärta – hur kan vi förhindra och lindra den?

ELISABETH NORMAN OCH VINETA FELLMAN

Neonatal intensivvård räddar mycket underburna och svårt sjuka nyfödda barn till överlevnad under en känslig period av hjärnans utveckling. Vården medför dels upplevelser av stress eller smärta, dels smärtlindrande läkemedelsbehandling, vilka var för sig kan ha potentiellt skadliga centralnervösa effekter. Då varken någon "gyllene standard" för objektiv smärtskattning eller evidensbaserade riktlinjer för behandling med analgetika och sedativa till nyfödda barn finns att tillgå, varierar behandlingen i nyföddhetsperioden. Smärtforskare rekommenderar en "balanserad strategi" där barnen skall försäkras smärtfrihet; i första hand med icke-farmakologiskt omhändertagande, men vid behov enligt standardiserad smärtskattning med farmakologisk behandling med så små doser av läkemedel som möjligt som är testade och befunna säkra i den neonatala populationen.

Inledning

Omkring 10 procent av alla nyfödda barn vårdas på neonatalavdelning efter födelsen, och de som behöver den längsta vårdperioden är mycket prematurt födda. Under det senaste decenniet har deras överlevnad ökat markant (1). En del är mycket svårt och långvarigt sjuka och riskerar att under vårdtiden utsättas för ett stort antal upprepade smärtsamma provtagningar eller procedurer förutom den sjukdomsrelaterade smärtan (2). De prematura barnen genomgår neonatal intensivvård under en känslig period av snabb och betydelsefull centralnervös utveckling. Vissa neurologiska och neuropsykologiska förändringar, såsom beteendemässiga och kognitiva avvikelser påvisade vid uppföljningsstudier av

nyfödda prematura eller kritiskt sjuka nyfödda barn, kan tillskrivas såväl de smärtupplevelser de utsatts för som bieffekter av de analgetika och sedativa läkemedel de erhållit.

Modern neonatal intensivvård av prematurer är "brain-oriented", vilket innebär att man försöker skydda den omogna hjärnan med vårdstrategier som eftersträvar att ge de bästa förutsättningar för en optimal utveckling utanför den fysiologiskt riktiga miljön i livmodern. Nya metoder för övervakning bidrar till detta och kontinuerlig monitorering av kortikal aktivitet med amplitud-integrerat EEG (aEEG) och av cerebral perfusion med "near infrared spectroscopy" (NIRS) blir allt vanligare på neonatala intensivvårdsavdelningar.

Intensiv forskning har de senaste decennierna fokuserat på skattning, prevention och behandling av smärta/stress hos nyfödda barn och resulterat i ökad kunskap och rekommendationer, men fortfarande saknas evidensbaserade riktlinjer delvis p.g.a. att patienternas överlevnadsmöjligheter och sjukdomsspektrum förändras. Behovet och intresset är stort för att, i enlighet med internationell konsensus och EU-direktiv, utveckla en strategi för objektiv skattning av smärta hos denna icke-verbala patientgrupp, men också av farmakokinetiska, farmakodynamiska och farmakogenetiska studier för att ge barnen en säker och optimal behandling med läkemedel som är utprovade, anpassade och doserade efter de sjuka nyfödda barnens förutsättningar.

FÖRFATTARNA

MD **Elisabeth Norman** är specialist i neonatologi, och överläkare på den neonatala intensivvårdsenheten, Neonatalkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, Sverige. Hon forskar om smärtskattning och smärtlindring i neonatalperioden.

MD **Vineta Fellman** är professor i neonatologi vid Lunds universitet och Helsingfors universitet och överläkare vid Neonatalkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, Sverige.

Smärtupplevelse hos nyfödda barn

Under 1980- och 1990-talet blev man allmänt medveten om att kraftig, upprepad eller långvarig smärta och stress hos nyfödda barn inte bara resulterar i akuta fysiologiska effekter (3), utan i permanenta strukturella och funktionella förändringar i smärtrespons och hjärnfunktion (4, 5). Gränsen mellan stress och smärta är diffus, och kontinuerlig stress ökar smärtkänsligheten hos nyfödda barn. Smärtupplevelsen är beroende av barnets mognadsgrad; ju lägre gestationsålder desto lägre smärtrösklar och desto högre smärtkänslighet och risk för kvarstående seneffekter (5, 6). Vid en jämförelse av prematurfödda barn med eller utan hjärnskada undersökta vid en ålder motsvarande 32 gestationsveckor (gv) kunde man inte påvisa någon skillnad i smärtrespons (7). Det är en viktig observation som innebär att även de sjukaste prematurfödda barnen kan bedömas efter samma smärtekriterier som friskare barn. Även kortisolsvaret som reaktion på stress varierar med gestationsåldern hos barnet, med ett minskat svar hos de minst mogna barnen och ett kvarstående kompensatoriskt ökat svar lång tid efter avslutad neonatalvård (8, 9).

Prevention av smärta och smärtbehandling hos neonatala barn

Vid ett flertal internationella möten har man skapat konsensusriktlinjer för att se till alla barns rätt till smärtfrihet (10). Aktuella riktlinjer och rekommendationer syftar till att minimera smärtupplevelser i första hand med stödjande och utvecklingsrelaterad omhändertagande samt icke-farmakologisk smärtlindring och i andra hand, vid behov, ge farmakologisk behandling utifrån en algoritm baserad på objektiv smärtskattning (Figur 1).

Viktigt är att minimera antalet smärtsamma procedurer och skapa rutiner som inte är smärtsamma, t.ex. att undvika blodprovstagning genom upprepade hålstick (Figur 2).

Balansen mellan för- och nackdelar med farmakologisk behandling av smärta hos nyfödda barn är svår, utmanande och av största betydelse. Potentiellt skadliga effekter av sedativa eller analgetika kan bero på direkt toxisk påverkan på den omogna hjärnan (såsom apoptotisk neurodegeneration) eller på indirekt påverkan till följd av negativa biverkningar, såsom hypotoni och/eller hypoxi. Neurotoxisk påverkan av läkemedel på den omogna hjärnan finns väl beskrivet inom experimentell djurforskning, men om det gäller

även i vår kliniska verklighet är oklart (11). Uppföljningsstudier på barn som erhållit sedativa och/eller analgetiska läkemedel under neonatalperioden är få och motsägelsefulla avseende seneffekter.

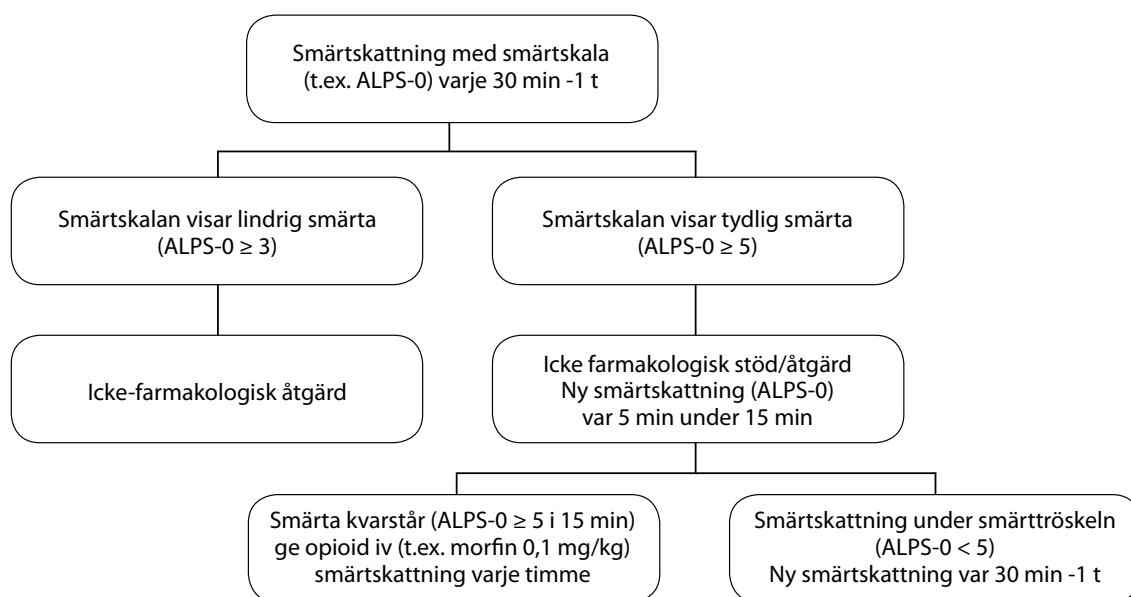
Smärtskattning vid neonatalvård

Objektiv smärtskattning är en förutsättning för att kunna ge en adekvat och säker smärtbehandling till de nyfödda som inte tydligt kan meddela sitt behov. Prematura och fullgångna barn uttrycker sin smärtupplevelse på olika sätt. Ett fullgånget barn som utsätts för smärtstimuli reagerar oftast med ökad muskeltonus, takykardi och kraftig mimik även under respiratorbehandling, medan ett litet prematurt barn reagerar med sänkt tonus, bradykardi och mimikfattighet. Under intensivvård utsätts barnen för både akut smärta vid procedurer och kontinuerlig smärta p.g.a. sjukdom eller respiratorbehandling. Därför har olika smärtskattningssystem utformats och validerats efter mognadsgrad och typ av smärta.

Det flesta beteendebaserade smärtskattningsskalorna är utvecklade för skattning av procedursmärta. Andra smärtskattningssystem är mätning av hjärtfrekvensvariabilitet eller hudkonduktans, vilka mäter det autonoma nervsystemets svar på smärta, eller biokemisk analys av stressmarkörer, som katekolaminer eller kortisol. Med EEG och NIRS (Near Infrared Spectroscopy) har man kunnat registrera kortikala svar vid smärtstimuli hos både fullgångna och prematurfödda barn så tidigt som i en ålder motsvarande 25 graviditetsveckan (12, 13), men ingen av dessa metoder har kunnat genomföras i klinisk rutin.

Icke-farmakologisk behandling

Icke-farmakologisk prevention och behandling av stress och smärta hos nyfödda barn har utvecklats ur en strategi för omhändertagande av för tidigt födda barn med fokus på individuellt och utvecklingsrelaterat behov, det s.k. NIDCAP-programmet (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program). I uppföljningsundersökningar har vårdmetoden visat sig vara nyttig bedömd med neuroradiologiska och psykologiska metoder (14). Genom att observera barnet och bedöma det individuellt har man möjlighet att möta barnets behov med stödjande och fysiologiskt optimerande åtgärder för att minska stress och smärtkänslighet och skapa bättre tolerans för ansträngningar. Studier har visat att flera s.k. NIDCAP-variabler är känsliga indikatorer för



Figur 1. Algoritm för smärtlindring av nyfödda barn. Rutinmässig smärtskattning av alla barn på en neonatalavdelning är en förutsättning för adekvat non-farmakologisk vård kombinerad med farmakologisk behandling vid behov enligt smärtpoäng. (ALPS-O är en smärtskala för prematura barn).

smärta hos prematurfödda barn (15) (Figur 3).

Icke-nutritivt sugande på napp, amning och känguruvård är icke-farmakologiska strategier som lindrar smärta vid bl.a. venös provtagning (16). Oralt administrerad 30 % glukos, helst som komplement till icke-nutritivt sugande, ges idag rutinmässigt vid alla lindrigt eller måttligt smärtsamma procedurer (17).

Farmakologisk behandling

Acceptans av att även små barn upplever smärta har medfört förändrad attityd hos neonatologer och vårdpersonal på neonatalavdelningar. De senaste decennierna har det blivit allt vanligare att administrera analgetika och sedativa läkemedel till nyfödda barn utifrån samma riktlinjer som till andra patientgrupper.

1. Opioider

Intravenös smärtbehandling inom neonatal intensivvård har framför allt bestått av opioider, främst morfin, ibland i kombination med bensodiazepinpreparat. I början av 2000-talet fick även de mest prematurfödda barnen rutinmässigt opioider vid sedering vid respiratorbehandling. Två randomiserade kontrollerade multicenterstudier (18, 19) kunde dock inte påvisa någon säker analgetisk effekt av



Figur 2. Ett 25 veckor gammalt barns fot. Kapillär blodprovstagning hos nyfödda barn sker oftast i hälen och är en mycket smärtsam procedur som bör undvikas.



Figur 3. Smärtreaktion hos ett 30 veckor gammalt barn. Barnet lägger händerna för ansiktet och spretar med fingrarna, en typiskt smärtreaktion hos prematurer. Fotograferad av Ann-Cathrine Berg.

morfininfusion under respiratorbehandling jämfört med placebo. Däremot påvisades en ökad risk för neurologiska biverkningar, ökad risk för hypotension hos de mest prematura barnen samt förlängd tid till full enteral nutrition och förlängd behandlingstid i respirator. Även nypublicerade studier påvisar kraftig och långvarig negativ påverkan på såväl blodtryck som elektrokortikal aktivitet hos prematura barn (8). Sedering med morfininfusion hos prematura barn anses nu indicerat endast vid kontinuerlig eller postoperativ smärta och ges ofta i kombination med lågdos naloxxonhydroklorid per os, även om evidensen för detta är liten. I Finland har man använt fentanylinfusion vid respiratorbehandling av såväl prematurfödda som fullgångna barn. Så små doser som möjligt rekommenderas och titrering kan ske med additiva bolusdoser vid behov enligt smärtskattning. Fullgångna barn i behov av sedering får i klinisk rutin ofta en kombination av opioidinfusion och midazolam. Ett observandum är de försämrade förutsättningar för läkemedelsmetabolism som ses vid hypotermibehandling, varvid opioiddosen bör reduceras (20).

Morfin har en lång halveringstid och därmed en risk för att medföra takyfyaxi. Mycket talar också för att opioidreceptorerna omorganiseras efter födelsen och att detta inte hunnit ske hos det prematura barnet (21), och att genetiska olikheter i opioidreceptorer kan bidra till att olika individer har olika behov av opioider för smärtlindring (22). Därtill ses olikheter i metabolisering till de huvudsakliga morfinmetaboliterna, morfin-3-glukuronid (M3G) och morfin-6-glukuronid (M6G), med olika effekter beroende på gestationsålder och postnatal ålder (22). Generellt försöker man idag minska opioidbehandlingen även vid manifest smärta såsom under postoperativ vård, vilket kan ske t.ex. genom kombinationsbehandling med paracetamol (23).

Hos nyfödda barn har levern en nedsatt förmåga att metabolisera läkemedel, och därför är trenden att även i denna patientgrupp använda alltmer kortverkande läkemedel, såsom fentanyl eller remifentanyl. Remifentanyl är en ultrakortverkande opioid som hydrolyseras av blod- och vävnadsesteraser och är således oberoende av njur- och leverfunktion, vilket gör detta läkemedel väldigt

lämpligt för nyfödda barn. Farmakokinetiska data för remifentanil är bristfälliga, men en nypublicerad studie visar att prematura barn har en lika hög esterasaktivitet i navelsträngsblod som fullgångna barn, vilket talar för att metabolismen av remifentanil inte är nedsatt hos prematurer (24). Ett flertal nya studier har påvisat god effekt av detta preparat vid korta smärtsamma procedurer, såsom trakeal intubation, och det används nu alltmer inom neonatal intensivvård (25). Infusionsbehandling med såväl fentanyl som remifentanil kan medföra thoraxrigiditet med försvårad ventilation, varvid ett behov av muskelrelaxantia kan uppstå.

Hos prematurfödda barn strävar man efter att minska behovet av respiratorbehandling genom en s.k. INSURE-procedur (INTubation for SURfactant and EXtubation), dvs. en kortvarig intubation för endotrakeal administration av surfactant, följt av omedelbar extubering till CPAP-behandling (26). För detta ändamål fungerar remifentanil väldigt bra (8).

Endotrakeal intubation är väldigt smärtamt och kan medföra akut hypertension och hypoxi med risk för neurologiska skador hos sårbara prematurfödda barn, och också traumatiska skador, bl.a. på stämbanden till följd av intubationssvårigheter. Enligt gällande rekommendationer får intubationer inte ske utan premedicinering, utom vid akut intubation direkt efter födelsen på förlossningsavdelning då ingen venös access etablerad. Ett flertal intubationsstudier har kunnat visa att premedicinering med sedativa, analgetika och muskelrelaxantia enligt gängse rutin för övriga patientpopulationer underlättar intubationen och är fördelaktigt för en snabb och atraumatisk intubation också för nyfödda barn (8, 27).

2. Övriga analgetika

Ketamin används ibland vid peroperativ anestesi hos de fullgångna barnen, men endast i undantagsfall för prematura barn då bieffekter som blodtrycksökning är kända. Experimentell forskning har också påvisat en ökad risk för apoptotisk neurodegeneration vid administration till prematura råttor (11).

För lindrig eller måttlig smärta används paracetamol framgångsrikt inom neonatalvården. Utförlig farmakokinetisk kartläggning finns idag för samtliga administrationsvägar och vid behandling i tidiga prematura åldrar (28). Vid längre behandlingstid bör man kontrollera laboratorieparametrar för leverstatus, men några biverkningar finns inte publicerade.

Additiv intravenös behandling av paracetamol har framgångsrikt kunnat minska dosen och behandlingstiden med opioider för postoperativ smärta. Regelmässigt bruk av paracetamol vid intermediär neonatalvård som t.ex. vid irritabilitet efter förlossning med vakuumenträktion underlättar tillfrisknandet betydligt, och därmed möjligheterna till en tidigare etablerad amning och hemgång.

Lokalanalgetika såsom EMLA (eutektisk blandning av lidokain och prilokain) och lidokain, ibland givna i kombination med sedativum, är idag vedertaget inom all neonatalvård för smärtsamma procedurer som friläggning av kärl, applikation av thoraxdränage, lumbalpunktion etc., men också vid arteriella, venösa eller subkutana injektioner.

3. Sedativa

Den traditionella sedationsbehandlingen av prematura barn med bensodiazepiner avrådes idag p.g.a. risk för blodtryckssänkning och minskad cerebral perfusion (11, 29). Data talar också för att midazolam saknar sedativ effekt hos vissa nyfödda barn (11). Förstahandspreparat för sedering vid respiratorbehandling av fullgångna barn är dock fortfarande midazolam, ofta i kombination med någon opioid (morfin eller fentanyl).

Klonidin har sedan länge använts inom pediatrik intensivvård, så också för de yngsta barnen, och har i denna population också funnit en betydelsefull roll vid avveckling av opioidbehandling efter långvarig postoperativ vård eller vid behandling av abstinens. Med såväl analgetiska som sedativa egenskaper och i avsaknad av risk för takyfylaxi har detta läkemedel befunnits väldigt användbart också i neonatal intensivvård. Det finns inga studier publicerade på behandling med klonidin i nyföddhetsperioden, utan enbart ett fåtal experimentella studier som talar för att klonidin skulle vara neuroprotektivt. Klonidin används inom neonatal intensivvård som sedativum och analgetikum vid långvarig behandling med opioider för att kunna minska dosen och behandlingstiden med de senare. Seponering av opioidbehandlingen kan då genomföras tidigare och risken för utveckling av takyfylaxi minskar under "klonidinskydd".

Propofol är ett sedativum med extremt kort anslagstid och effekt som används mycket inom anestesi- och intensivvård av vuxna och äldre barn. Trots dess positiva egenskaper och goda renommé inom andra patientgrupper har propofol inte funnit sin plats inom vården av nyfödda barn. Det har ifrågasatts främst

med hänsyn till det s.k. ”Propofolsyndromet” och p.g.a. upprepade studier som påvisar risk för cirkulatorisk hypotension (30).

Tiopental används av tradition i Sverige främst vid induktion av anestesi, men har p.g.a sin korta anslagstid blivit alltmer populärt i kombination med analgetika och muskelrelaxantia som premedicinering, vid s.k. ”rapid sequence induction/intubation”, inför intubation (8).

Fortsatt forskning och utveckling av neonatal smärtbehandling

Adekvat och säker prevention och behandling av smärta och stress är av största betydelse också i den neonatala intensivvården, där barn vistas under en sårbar period av utveckling, utmognad och omställning från fosterliv till livet utanför livmodern. Hjärnans utvecklingsfas gör att den är känslig för såväl fysiologisk instabilitet som stark smärtstimuli och eventuell läkemedelspåverkan. Kroppens förutsättningar för absorption, metabolism och elimination är högst individuella i nyföddhetsperioden och cirkulationen hos framför allt de prematura barnen har ännu inte stabiliserats.

Den tradition med ”one drug, one dose and one treatment fits all” som tidigare varit förekommande inom neonatal smärtbehandling är nu helt adekvat ifrågasatt och övergiven, och rekommendationer och riktlinjer eftersträvar individualiserad vård med icke-farmakologisk och farmakologisk behandling utifrån objektiv smärtskattning. Förutsättningarna för en sådan strategi kräver ett fortsatt intensivt arbete för att finna en objektiv och kliniskt genomförbar metod för

objektiv smärtskattning utifrån en adekvat klinisk situation och gestationsålder samt farmakokinetiska, farmakodynamiska och farmakogenetiska studier i den neonatala patientpopulationen. Trots att opioider använts i flera decennier i nyföddhetsperioden finns det inget läkemedel som är godkänt för den populationen. Enligt ”The European regulation on medical products for pediatric use” (januari 2007) ändrades regelverket dramatiskt för godkännande av nya läkemedel med direktiv om att samtliga läkemedel skall vara farmakokinetiskt och farmakodynamiskt testade samt adekvat spädda och förpackade för den patientpopulation de avses för. Som ett resultat av detta startas nu en ny multi-internationell studie, NeoOpioid, med syfte att kartlägga effekten och de farmakologiska egenskaperna av morfin och fentanyl för smärtbehandling av nyfödda barn. Ytterligare, företrädesvis randomiserade kontrollerade studier, kommer att behövas för att försäkra våra nyfödda sjuka barns självklara rätt till en smärtfri och optimal neonatal vård.

Elisabeth Norman

Neonataalkliniken

Skånes universitetssjukhus, Lund

SE-221 85 Lund, Sverige

e-post: elisabeth.norman@med.lu.se

Vineta Fellman

Lunds och Helsingfors universitet

PB 281

00029 HUUS, Finland

e-post: vineta.fellman@helsinki.fi

Summary

Pain in the newborn infant – its prevention and alleviation

Newborn infants undergo intensive care during a vulnerable period involving hemodynamic instability and a rapidly developing immature central nervous system. Strong or repeated pain experience, as well as misuse of analgesics and sedatives, may lead not only to acute physiological reactions but also to neurological and neuropsychological sequelae. No “golden standard” for pain assessment exists, and no evidence-based recommendations for pain treatment in the neonatal population. Currently a “balanced approach” is recommended, meaning first non-pharmacological, and then, if pain assessment demands, also pharmacological treatment with drugs in appropriate doses for adequate analgesia, but never more drugs than necessary.

Referenser

1. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Kallen K, Lagercrantz H, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *Jama* 2009;301(21):2225–33.
2. Barker DP, Rutter N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72(1):F47–48.
3. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987;1(8524):62–66.
4. Porter FL, Grunau RE, Anand KJ. Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr* 1999;20(4):253–261.
5. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5(1):35–50.
6. Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ. Pain in neonates and infants. 3rd ed. Edinburgh; New York: Elsevier;2007.
7. Oberlander TF, Grunau RE, Fitzgerald C, Whitfield MF. Does parenchymal brain injury affect biobehavioral pain responses in very low birth weight infants at 32 weeks' postconceptional age? *Pediatrics* 2002;110(3):570–576.
8. Norman E, Wikström S, Hellström-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):893–899 e1.
9. Grunau RE, Haley DW, Whitfield MF, Weinberg J, Yu W, Thiessen P. Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age. *J Pediatr* 2007;150(2):151–156.
10. Anand KJ. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(2):173–180.
11. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJ, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatr Res* 2010;67(2):117–127.
12. Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJ. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain* 2006;122(1-2):109–117.
13. Slater R, Worley A, Fabrizi L, Roberts S, Meek J, Boyd S, et al. Evoked potentials generated by noxious stimulation in the human infant brain. *Eur J Pain* 2009;May 28.
14. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 2004;113(4):846–857.
15. Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF. Specific Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program movements are associated with acute pain in preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2004;114(1):65–72.
16. Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, van Lingen RA, Gessler P, McDougall J, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *Eur J Pain* 2007;11(2):139–152.
17. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD001069.
18. 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.
19. 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.
20. Roka A, Melinda KT, Vasarhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabo M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;121(4):e844–849.
21. Nandi R, Fitzgerald M. Opioid analgesia in the newborn. *Eur J Pain* 2005;9(2):105–108.
22. van den Anker J, Tibboel D, van Schaik RH. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of analgesic drugs in Pain in Neonates and Infants; Pain research and Clinical Management. Third ed: Elsevier; 2007.
23. van den Anker JN, Tibboel D. Pain relief in neonates: when to use intravenous paracetamol. *Arch Dis Child* 2011;96(6):573–574.
24. 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):570–577.
25. Penido MG, Garra R, Sammartino M, Pereira e Silva Y. Remifentanyl in neonatal intensive care and anaesthesia practice. *Acta Paediatr* 2010;99(10):1454–63.
26. Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology* 2008;93(4):309–315.
27. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ. Premedication for non-emergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics* 2010;125(3):608–615.
28. Allegaert K, Palmer GM, Anderson BJ. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. *Arch Dis Child* 2011;96(6):575–580.
29. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD002052.
30. 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):605–611.