

Acute, chronic and postoperative pain in children

Prof Dušica Simić

School of Medicine,
University of
Belgrade

2.2. Development of HEPMP content and teaching material/ 15-19.04.2019.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

Akutni, hronični i postoperativni bol kod dece

Prof.dr Dušica Simić
UDK
Beograd

Uzborna nastava za studente medicine:
Terapija bola

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

ISTORIJAT

- **1968.** Swafford and Allen objavljuju da je deci retko potrebna analgetska terapija zato što je njihova tolerancija na bol vrlo dobra
- **1976.** Lippman i saradnici : “Nije neophodna anestezija i analgezija za hirurške procedure zatvaranja DAP-a kod prematurnih beba”
- **1980.** slučaj bebe Lawson- ligatura DAP-a sa pankuronijumom bez analgezije/anestezije

Debata Oxford donela je:

1. Povećanje znanja o bolu kod dece
2. Saznanja o koristi, dozama i tehnikama analgezije u pedijatrijskoj anesteziji

Razlozi za nedovoljan tretman bola:

- Zabrinutost zbog sporednih efekata lekova
 - respiratorna depresija, zavisnost...
- Zabluda da
 - Mala deca ne osećaju ili bar ne pamte bol
 - Nelečeni bol ne ostavlja posledice
 - Deca ne pate od hroničnog bola
- Otežana procena bola



Akutni postoperativni bol

- Bol - peti vitalni znak
- Analgetici se:
 - ne ordiniraju,
 - subdozirani ili
 - prevelik dozni interval,
 - IM primena,
 - retka upotreba opioida
- Chalkiadis, FEAPA 2008.



Istina:

- Sistem za percepciju bola pocinje da funkcioniše oko **23. G.N.** (*Wolf 1999*)
- Novorođenčad mogu biti **osetljivija** na bol nego odrasli. *Bromme, Rehwalt and Fogg, 1998*
- Razlike u percepciji bola - usled povećane **'plastičnosti'** NS
 - mogu da osećaju bol **različite jačine i prirode** izazvanog istim oštećenjem tkiva ili povredom.
 - određena je i **prethodnim iskustvom** (ili nedostatkom iskustva) ili **bolnim doživljajem**
- **Opioidi** su efikasni i mogu se **bezbedno** primenjivati kod dece. Manje od 1% dece koja primaju opijate razvije naviku. (*Foley, 1996*)



Savremena shvatanja

- Pedijatrijski bol danas je **posebna naučna oblast.**
- **Moralna** obaveza lekara je da spreči nepotrebnu patnju deteta zbog nekontrolisanog bola.
- Bol se mora **sprečiti i aktivno lečiti** kod svakog deteta bez obzira na uzrast, zrelost i težinu bolesti
 - iz etičkih, humanitarnih, fizioloških i psiholoških razloga

Tipovi bola

- Nociceptivni
 - Somatski
 - Dobro lokalizovan
 - Receptori u mekim tkivima, koži, skeletnim mišićima, kostima
 - Visceralni
 - Nejasan
 - Visceralni organi
- Neuropatski
 - Oštećeni sensorni nervi

Tipovi bola

- Akutni
- Hronični

Akutni bol

- kompleksna fiziološka reakcija na povredu tkiva, distenziju organa ili bolest
- postoperativna analgezija - dugo zanemarivana
 - postoperativni bol smatran neizbežnom cenom operativnog zahvata, traume ili bolesti

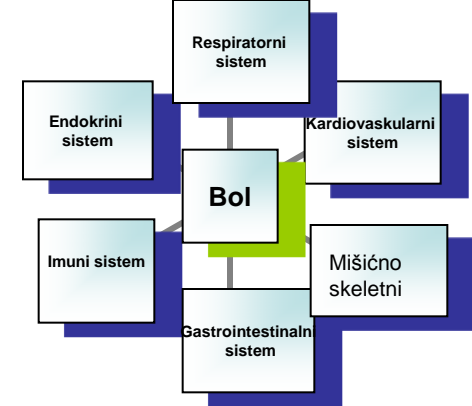
Dugotrajni efekti neadekvatno tretiranog bola u ranom uzrastu

- Ozbiljan **distres**
- **Dugotrajne** promene u **senzornoj** funkciji
- Lošiji **postoperativni** ishod
- Neadekvatna analgezija i stres odgovor vode do:
 - povećane potrošnje O_2 , povećane produkcije CO_2 ,
 - **generalizovanog kataboličkog stanja** sa negativnim N balansom
- S M Walker, 2009, GOH, London

Dugotrajni efekti neadekvatno tretiranog bola u ranom uzrastu

- Smanjenje nervne aktivnosti
 - okidač za programiranu smrt ćelije
- Povećana aktivnost uzrokovana bolom može
 - Smanjiti neuralnu senzitivnost (na mehaničke i termalne draži)
 - Promene ponašanja
 - Promena reakcije na budući bol
- S M Walker, 2009, GOH, London

Uticaj bola na funkciju pojedinih organskih sistema



- **Respiratorne komplikacije:** hipoksija, retencija sekreta, oslabljen kašalj, atelektaze, infekcija
- **KV komplikacije:** povećana simpatička aktivnost – ubrzan rad srca, povećan krvni pritisak, vazokonstrikcija, povećana potrošnja kiseonika, venska tromboza
- **Pojačan stres-odgovor:** smanjen imunitet, osmotska diureza kod neonatusa, poremećen hidroelektrolitni bilans, hiperglikemija
- **Neurološke komplikacije:** povišen IKP, povećan rizik od intrakranijalnog krvarenja i ishemije kod prematurusa

Uništava život



- Povreda ili oštećenje tkiva (zapaljenjsko, hirurško itd) aktivira periferna nervna C-vlakna.
 - Ona postaju preosetljiva (senzitivirana) na dejstvo zapaljenjskih hemijskih jedinjenja.
- Ponovljeni bolni nadražaj izaziva 'wind up' – pojačanje odgovora na svaku sledeću stimulaciju.
- Ove promene vode
 - hiperalgeziji (bolni nadražaj izaziva bol jači nego očekivani) i
 - alodiniji (bol izazvan lakim dodirrom), te
 - prelaz u hronični bol

Zašto je važno?

Visok nivo neadekvatne postoperativne analgezije
(VAS>30mm)

im	PCA	Epidural
58-76 %	31-40 %	18-24 %

Oko 7-10% hroničnog bola nastaje iz
postoperativnog bola

Posledice nelečenog bola:

- Dalekosežne i protežu se do odraslog doba.
- Povećan mortalitet i morbiditet posle operacije, usporeno zarastanje rane i mobilizacija
- Psihološke posledice: strah, noćne more, poremećaj sna, promene ličnosti
- Prelaz akutnog u hronični bol

Epidemiologija bola u NJIL



- Prosečno za novorođenče, 16 procedura/dan (10/dan bolne).
- Analgezija: za 20% bolnih procedura
 - 2,1% farmakološka,
 - 17,8% nefarmakološka,
 - 0,4% obe;
 - 79,2% bez specifične analgezije).

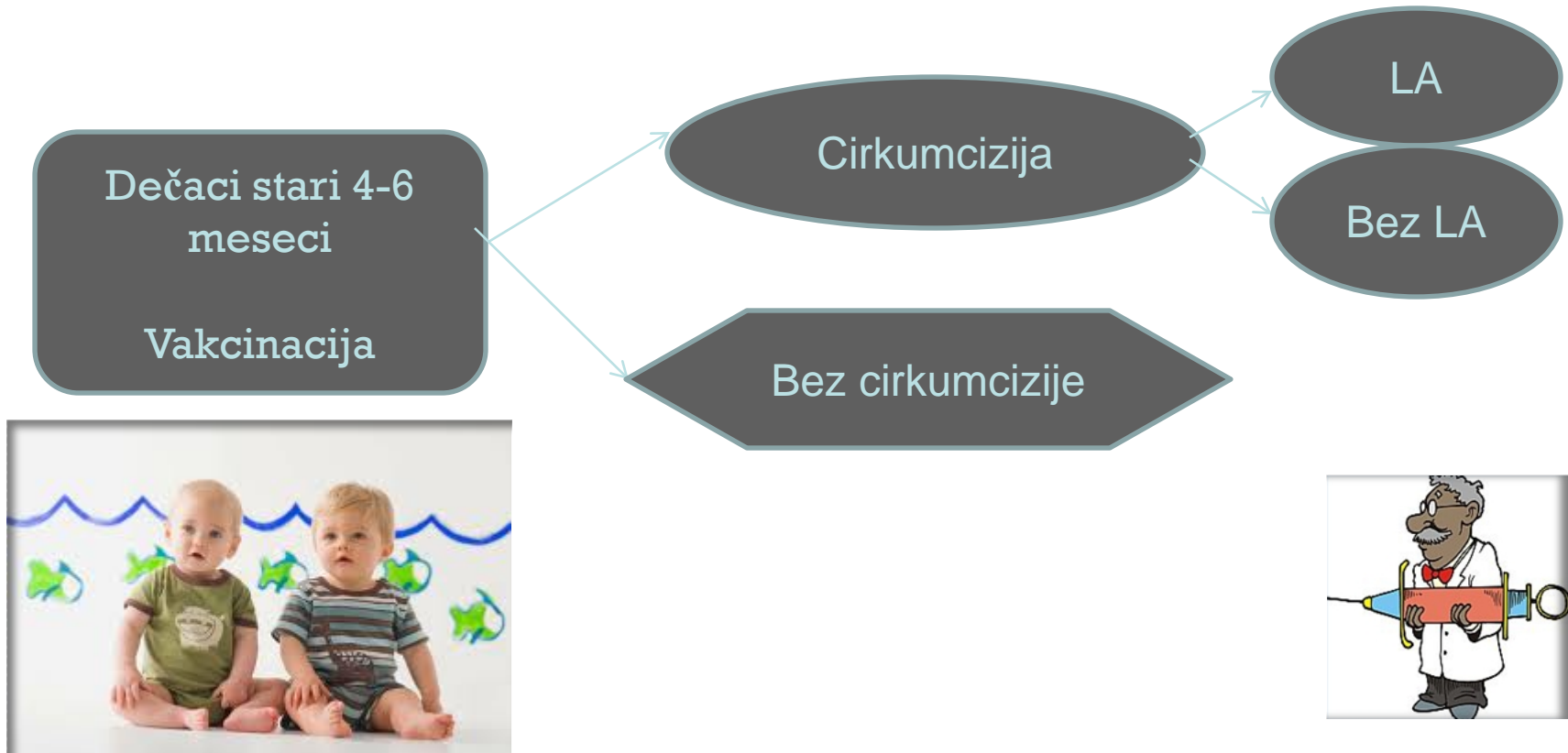
Carbajal R: "Newborns in ICUs often undergo painful procedures, most without pain medication". JAMA 2008;300(1):60-70.

Razvoj nocicepcije



- Nezrele
 - kognitivne i ekspresivne funkcije
 - motorna funkcija
- Prag bola je niži
 - Dominantna A-vlakna niskog praga
 - Velika i preklapajuća senzorna polja
 - Manje descedentnih inhibitornih impulsa
- Post-traumatska sekundarna hiperalgezija
 - Relativno ređa tokom prve godine
 - Mehanizmi za razvoj neuropatskog bola se razvijaju kasno
- Dugotrajne posledice netretiranog bola i upotrebe nekih analg.

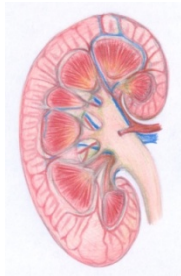
Produženi efekti ranog bola



Tadio et al. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. Lancet 1997; 349: 599-603

Razvojna farmakologija

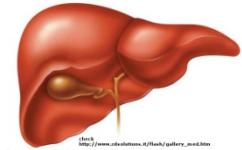
Nezrelost organa



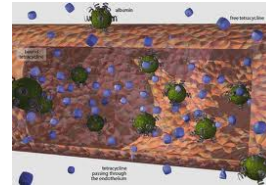
Telesni sastav



Putevi eliminacije



Nivo proteina u plazmi i vezivanje



UTICAJ UZRATA NA FARMAKOKINETIKU ANALGETIKA

Faktor	Novorođenče	Malo dete	Odrasli
Apsorpcija			
Kiselost zeluca	⇓	⇔	⇔
Gastricno praznjenje	⇓	⇔	⇔
Distribucija			
Ukupna telesna voda	↑↑	↑	⇔
Ekstracelijska voda	↑↑	↑	⇔
Klirens			
Hepaticni protok krvi	⇓	↑	⇔
Hepaticni metabolizam	⇓	↑	⇔
Eliminacija			
Glomerularna filtracija	⇓	⇔	⇔

Farmakologija analgetika - specifičnosti dečijeg uzrasta

- Iako je većina glavnih organskih sistema anatomski dobro razvijena na rođenju, njihova funkcionalna zrelost često kasni.
 - Nezreli jetrini enzimi za konjugaciju analg.
 - Glomerularna filtracija
 - smanjena u prvoj n. života
 - do druge n. zadovoljavajuća zrelost za lekove i njihove metabolite

Farmakologija analgetika - specifičnosti dečijeg uzrasta

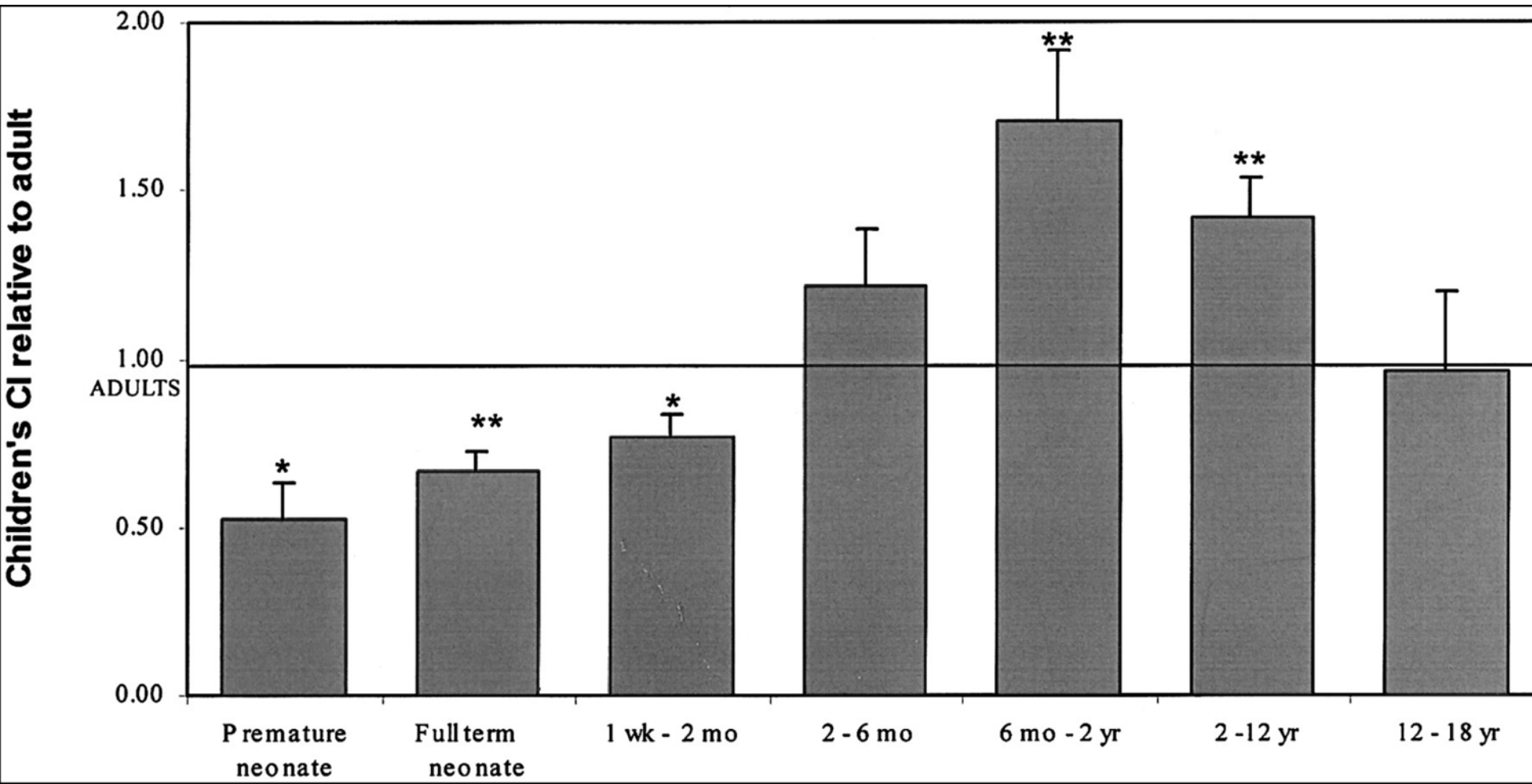
- Novorođenčad sadrže
 - veći procenat vode u odnosu na odrasle
 - te je veći volumen distribucije
- Novorođenčad ima
 - Manju količinu albumina plazme i alfa 1 kiselog glikoproteina
 - Veća količina aktivnog leka i
 - Veći rizik od akutne toksičnosti

Farmakologija analgetika - specifičnosti dečijeg uzrasta

- Mozak i ostali parenhimatozni organi čine **veći deo telesne mase**.
 - povećan je **prodor** prirodnih toksina u CNS kao i lekova (morfin npr.)
- **Smanjen ventilatorni odgovor** na hipoksiju i hiperkapniju.

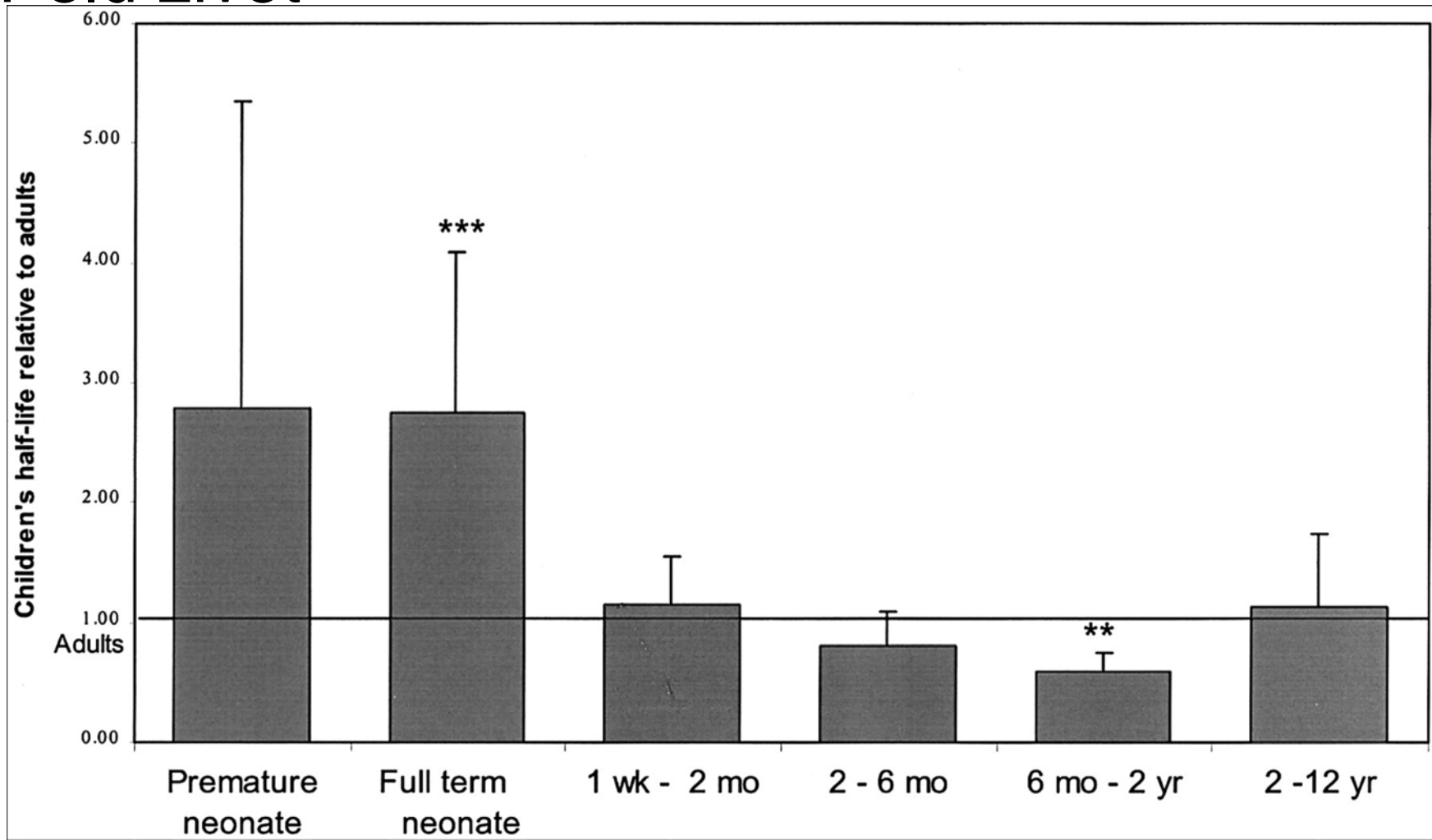
Farmakokinetika

- Klirens

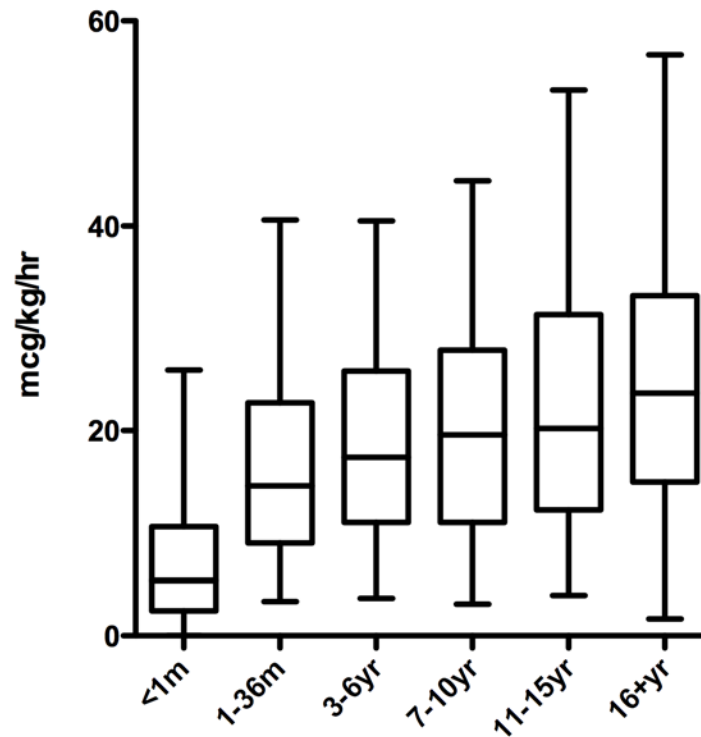


Farmakokinetika

Polu život



Potrebe za morfinom u skladu s uzrastom



Procena bola: dokazi

- Ne može se preporučiti ni jedno **individualno** merenje za procenu bola kod sve dece u svim situacijama

(Stinson et al. 2006; von Baeyer 2006)

- Ima malo dokaza da bi se preporučila klinička upotreba samih **pojedinačnih** fizioloških merenja radi merenja bola

(Buttner and Fincke 2000; van Dijk et al. 2001)

MALE, ALI VAŽNE STVARI

- **Komunicirati** sa decom na njihovom nivou kada procenjujete bol
- Imati u vidu i **druge uzroke** nelagodnosti i nemira kod dece, osim bola:
 - glad, odsustvo roditelja ...

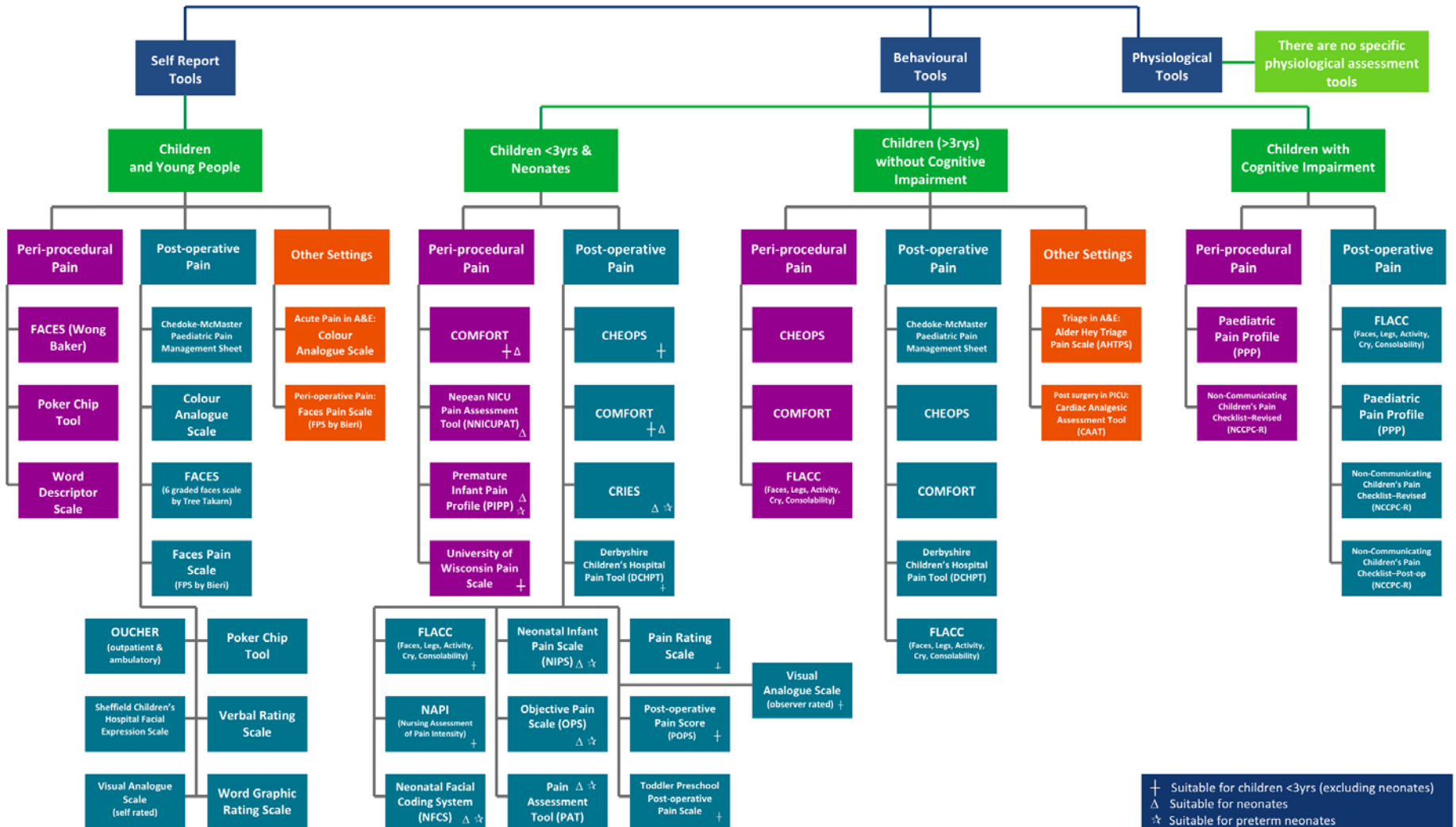
MALE ALI VAŽNE STVARI

- Ako dete **mirno** leži, bol može postojati.
 - Deca ponekad ne žele ili ne mogu da se susretnu sa činjenicom da ih boli
- Deca ponekad **negiraju** bol zato što se boje „posledica“ – pregleda, injekcije i sl.
 - Važno je znati i prepoznati fiziološki, psihološki i emocionalni odgovor na bol kako bi napravili adekvatan plan terapije bola

MALE, ALI VAŽNE STVARI

- Ne treba **subdozirati** pacijenta.
 - Deci su često potrebne **veće** doze analgetika nego odraslima (mg/kg) da bi se postigla adekvatna kontrola bola.
- Za brigu o detetu svakako uključiti **porodicu**.
 - Učešće porodice je korisno u svim uzrastima i fazama razvoja.

Algoritam procene



Procena bola

- Self-report
 - Merenje izraženog bolnog iskustva
- Opservaciono/ Bihejvioralno
 - merenje bihejvioralnog **distresa** povezanog sa bolom, ili
 - merenje bolnog iskustva koji opisuje **roditelj ili staratelj**
- Fiziološko
 - Merenje promene fizioloških **parametara** kao posledice bola



Merenje bola

Novorodjenčad i
deca do 12 meseci

Table III – CRIES Scale

Evaluate	0 point	1 point	2 points
Cry	Absent	High pitch	Inconsolable
SpO ₂ > 95%	0.21	0.21 to 0.30	> 0.30
HR and/or BP (compare with preoperative values)	No increase	Increase of up to 20%	≥ 20%
Facial expression	Relaxed	Occasional grimace	Contracted
Sleep	Normal	Short intervals	Absent

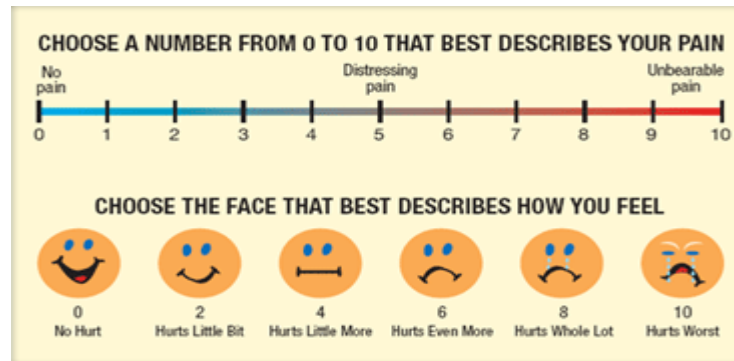
If score is equal or greater than five, analgesics should be administered to relieve pain. The scale should be used every 2 hours in the first 24 hours after the painful procedure, followed by every 4 hours for at least 48 hours.

HR – heart rate; BP – blood pressure.

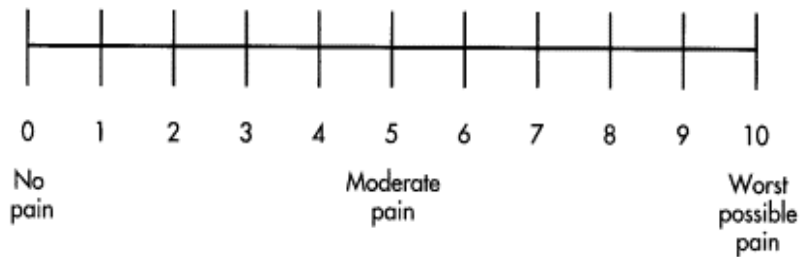
Zbir ≥ 5 zahteva davanje analgetika



Odredjivanje jačine bola



> 3 godine

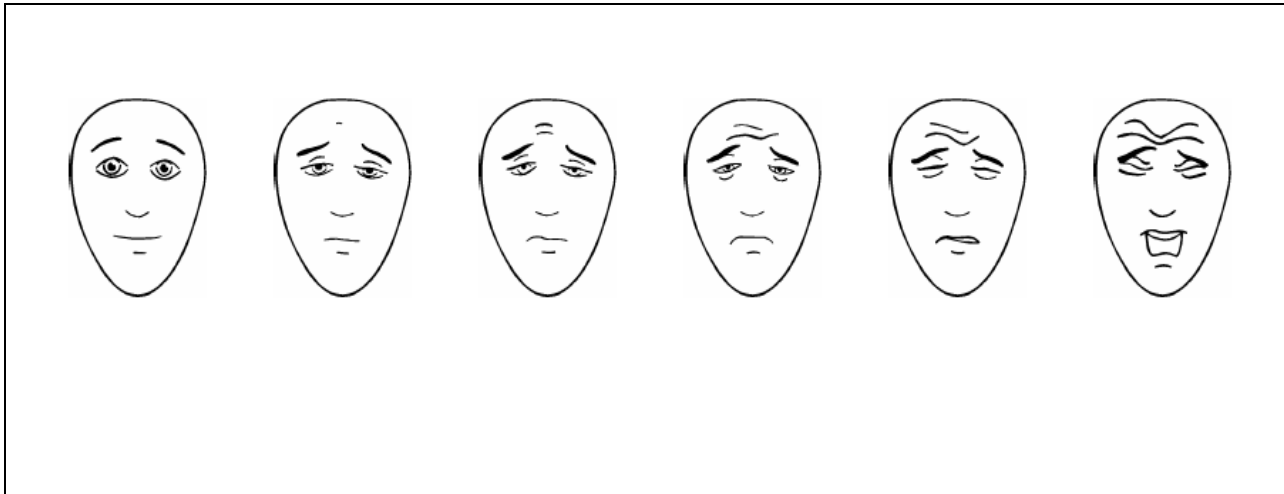


How severe is your pain?



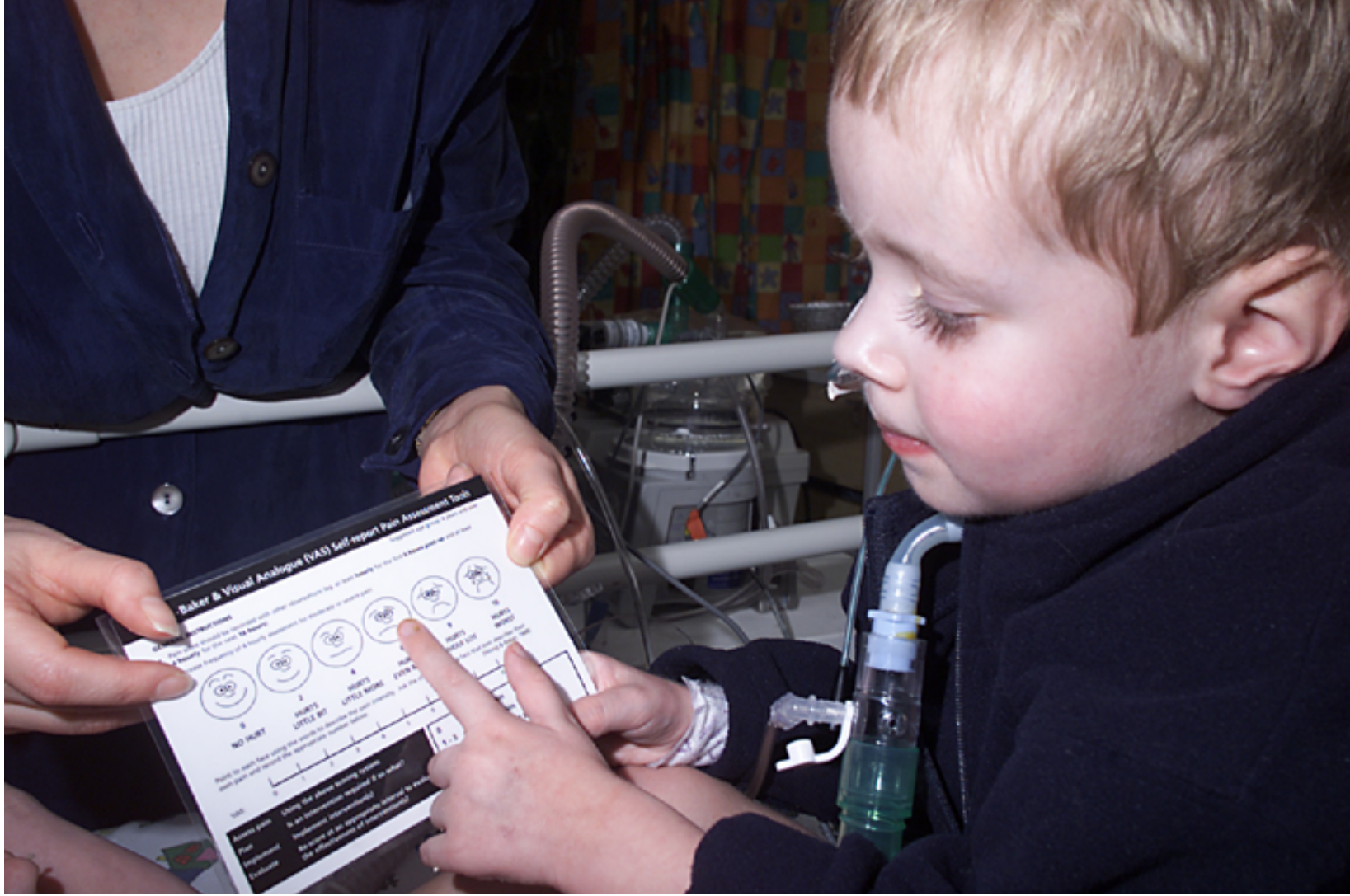
> 8 godina

Self Report



FACES PAIN SCALE : REVISED

Hicks et al. Pain 93:173; 2001



Bihevioralna procena bola

- COMFORT

Ambuel et al. 1992; van Dijk et al. 2000; Caljouw et al. 2007

Proceduralni bol, postojeći bol, JIL, MVP, kompleksni

- FLACC

Merkel et al. 1997; Voepel-Lewis et al. 2001; Manworren and Hynan 2003; Voepel-Lewis et al. 2003; Malviya et al. 2006

Proceduralni bol, postojeći bol, lak za upotrebu

COMFORT (0-17god)

Ambuel et al. 1992; van Dijk et al. 2000; Caljouw et al. 2007

- Budnost
- Smirenost , agitacija
- Fizički pokreti
- Mišićni tonus
- Izraz (tenzija) lica
- Srednji AP (u poređenju s početnim)
- Brzina pulsa (u poređenju s početnom)
- Respiratorni odgovor

8 x 0 - 5 Max 40

Comfort scale

Alertness		Calmness/agitation	
Deeply asleep	1	Calm	1
Lightly asleep	2	Slightly anxious	2
Drowsy	3	Anxious	3
Fully awake and alert	4	Very anxious	4
Hyperalert	5	Panicky	5
Respiratory response		Physical movement	
No coughing, no spontaneous respiration	1	No movement	1
Spontaneous effort with little response to ventilator	2	Occasional, slight movement	2
Occasional cough or resistance to ventilator	3	Frequent, slight movement	3
Breathes against ventilator or coughs regularly	4	Vigorous movement limited to extremities	4
Fights ventilator, coughs, or chokes	5	Vigorous movement including head and torso	5
Blood pressure		Heart rate	
Blood pressure below baseline	1	Heart rate below baseline	1
Blood pressure consistently at baseline	2	Heart rate consistently at baseline	2
Infrequent elevations $\geq 15\%$ above baseline	3	Infrequent elevations $\geq 15\%$ above baseline	3
Frequent elevations $\geq 15\%$ above baseline	4	Frequent elevations $\geq 15\%$ above baseline	4
Sustained elevations $\geq 15\%$ above baseline	5	Sustained elevations $\geq 15\%$ above baseline	5
Muscle tone		Facial tension	
Muscles totally relaxed, no muscle tone	1	Facial muscles totally relaxed	1
Reduced muscle tone	2	Facial muscle tone normal, no tension evident	2
Normal muscle tone	3	Tension evident in some facial muscles	3
Increased muscle tone, flexion of fingers and toes	4	Tension evident throughout facial muscles	4
Extreme muscle rigidity, flexion of fingers and toes	5	Facial muscles contorted and grimacing	5

FLACC (1-18god)

Merkel et al. 1997, Voepel-Lewis et al. 2001; Manworren and Hynan 2003; Voepel-Lewis et al. 2003; Malviya et al. 2006

- Face
- Legs
- Arms
- Cry
- Consolability

5 x 0 - 2 max 10

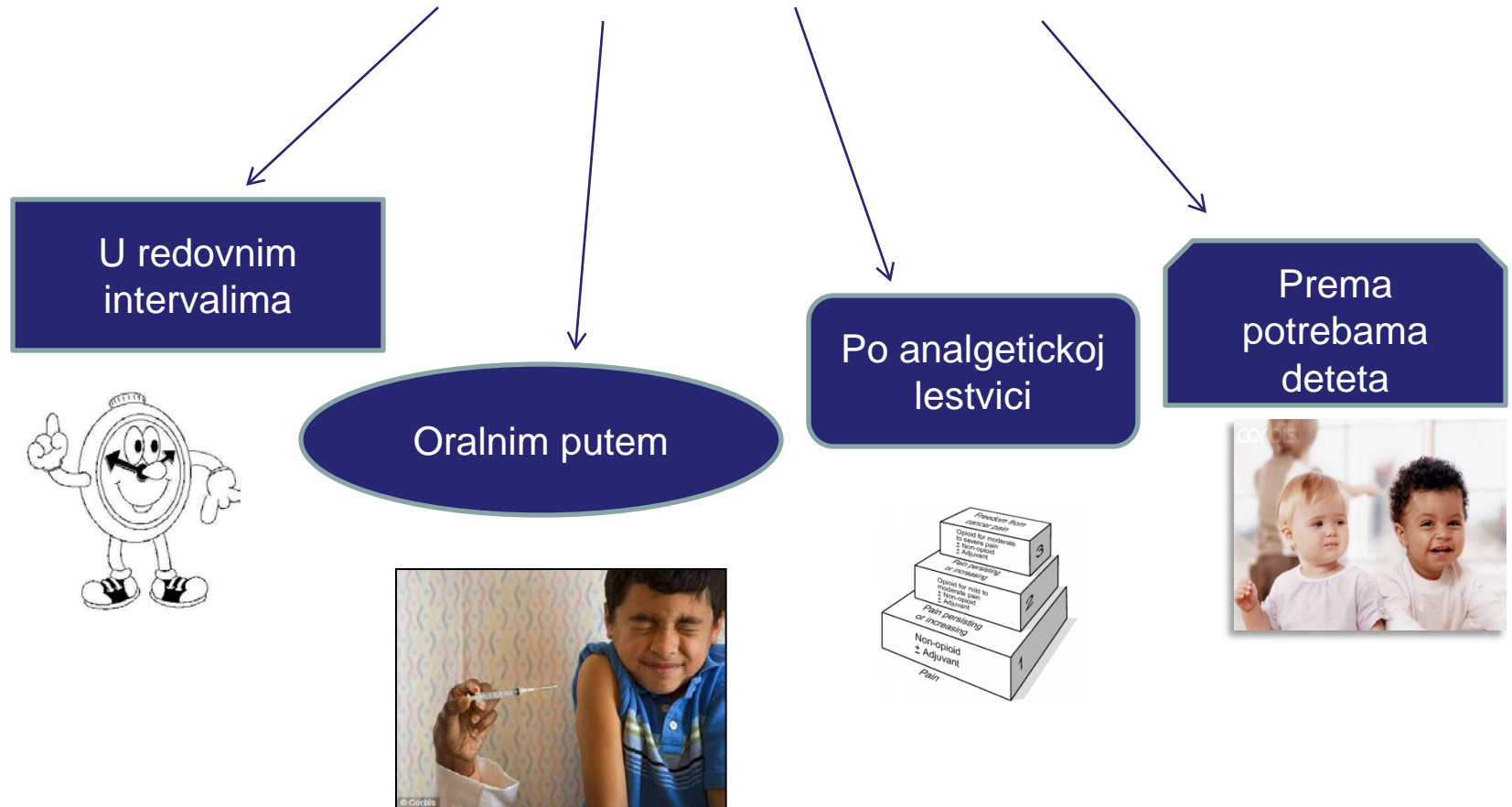
FLACC

	0	1	2
FACE	No particular expression or smile	Occasional grimace or frown, withdrawn, disinterested	Frequent to constant quivering chin, clenched jaw
LEGS	Normal position or relaxed	Uneasy, restless, tense	Kicking or legs drawn up
ACTIVITY	Lying quietly, normal position, moves easily	Squirming, shifting back and forth, tense	Arched, rigid, or jerking
CRY	No cry	Moans or whimpers, occasional complaints	Crying steadily, screams or sobs
CONSOLABILITY	Content, relaxed	Reassured by touching, hugging, voice, distraction	Difficult to console or comfort

Osnove terapije bola

- **Multimodalni** pristup (različiti pristupi, kombinacije različitih grupa analgetika)
- Analgetici: **kontinuirano** ili po „**around the clock**” režimu
- **pp** režim izbačen iz prakse
- **IM** primena neopravdana
- Analgetici: opioidni i neopioidni
- Način primene: sistemski i regionalne tehnike

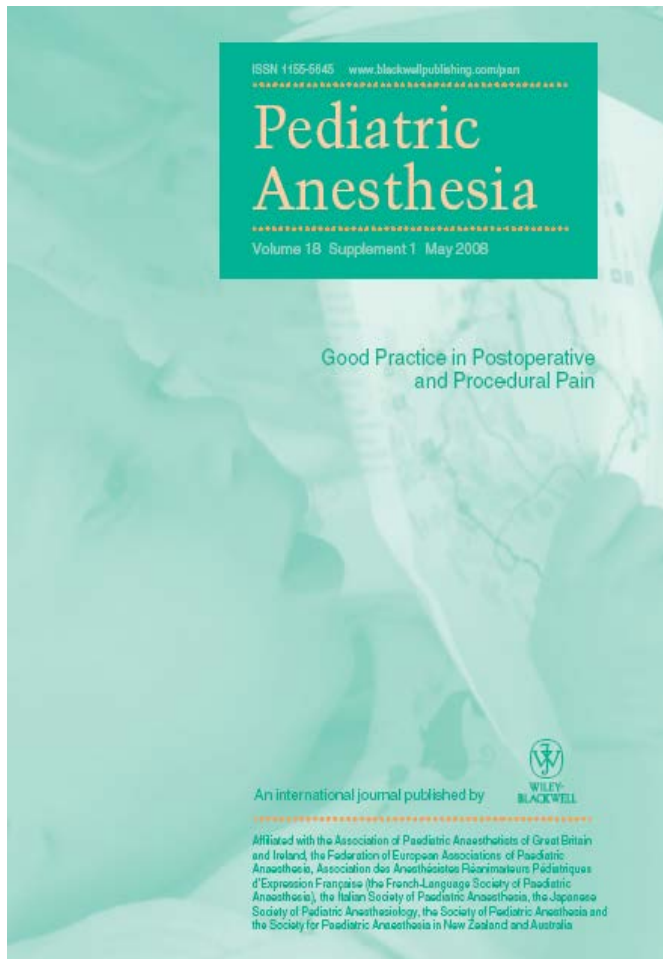
Farmakološka terapija bola – osnovni principi



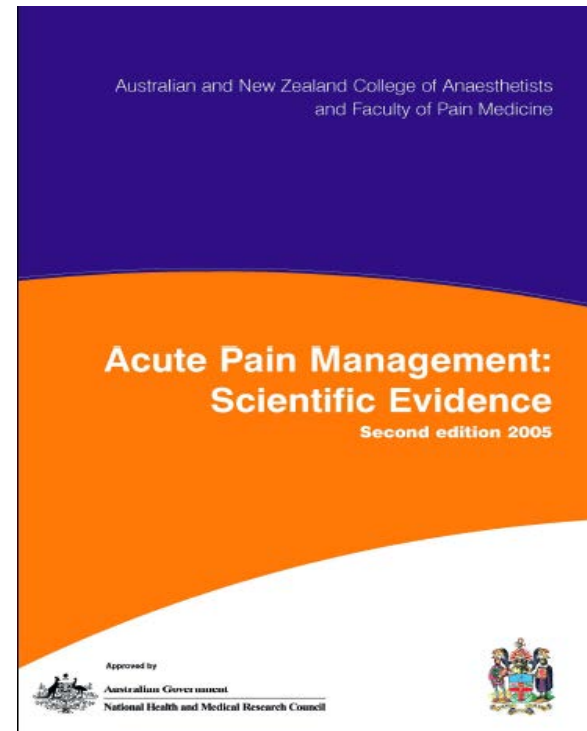
Protokoli

- APA (Association of Paediatric Anaesthetists) Guidelines, UK, PA 2012. Suppl
- Paediatrics & Child Health Division of The Royal Australian College of Physicians, 2005.

IV Guidelines



2nd Edition July 2012
www.apagbi.org.uk



Third Edition 2010
www.anzca.edu.au

WHO vodič za analgeziju

Prepisivanje je **individualno** prema potrebama pacijenta

- Doza “**na sat**” – ali uvek i lek “po potrebi” zbog kupiranja bola koji probija
- **Titrirati** dozu male i češće doze iv opioda uz kontinuirano posmatranje pacijenta (na pr 50µg/kg morfijuma svakih 10 minuta) dok se ne postigne željeni efekat
- Odgovarajući **intervali**
 - Dete tako shvata da je bol kontrolisan i ne oseca bespomoćnost i povećanje stresa koji potencira osećaj bola, manje doze su potrebne za kontrolu bola
- Poznavati **potencijal**
- Tretirati **sporedne efekte**

Kako davati analgetike?

- Analgetici deluju **na jednu ili više faza** bola
 - NSAID na periferiji,
 - opiodi na nivou kičmene moždine i mozga
- **Multimodalni pristup** = kombinacija analgetika –
 - opiodi +/- lokalni anestetik, +/- paracetamol +/- NSAID daju se istovremeno da bi se postigao optimalni efekat

Multi-modalna analgezija

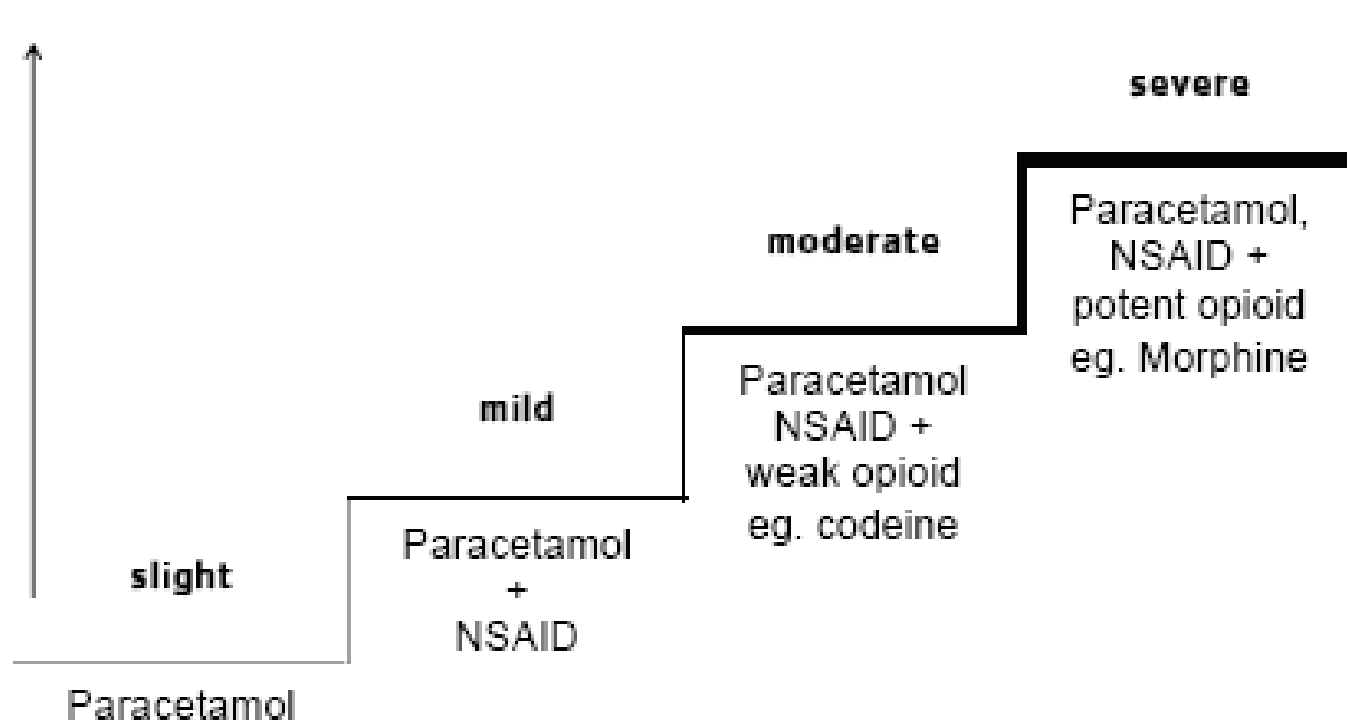
- Kombinacija **systemskih** analgetika
 - Paracetamol
 - Opioidi
 - NSAIL
 - Novi analgetici
- **Lokalna** analgezija
- **Ne farmakološke mere**
 - Povećanje udobnosti
 - Hipnoza, distrakcija, akupunktura...

Primena

- Doziranje po **kg TT ili m² TP**
- **Oralno** – kad god može
 - ukus
- **IM** se ne preporučuje
- **PR**: različita apsorpcija
- **SC**: veoma koristan put
- **IV**: brz nastanak, bioraspoloživost & efikasnost
- Novo: **inhalaciono, transdermalno, transmukozno**

Lestvica analgezije

Increasing pain



Preporuka WHO

Dvostepena lestvica

Mild Pain

- Acetaminophen
- NSAID

Moderate to Severe Pain

- NSAID
- +/- Acetaminophen
- + Morphine

Neopioidni - "slabi analgetici"

- heterogena grupa NSAID i neopioidnih analgetika
- blokadom periferne i centralne proizvodnje prostaglandina inhibicijom ciklooksigenaze (COX) tipa 1, 2 i 3
- većina - oralno
- smanjuju zapaljenske, koštane i reumatskih bolove
- prouzrokuju „efekat zasićenja“ nakon čega je nemoguće otkloniti bol korišćenjem samo ovih lekova

NSAIL

- Inhibitori COX-1

- inhibicija sinteze prostaglandina koji štite želudačnu sluznicu i održavaju normalnu bubrežnu funkciju

- Inhibitori COX - 2

- antiinflamatorno dejstvo bez inhibicije zaštitne uloge želuca i bubrega,
- produžena primena neželjeni kardiovaskularni efekti

Oba neželjeni efekat na rast i zarastanje kostiju

NSAIL

- Od **trećeg m.** života (bubrežna funkcija)
- Dužina terapije **3- 5 d.**
 - GIT, agregacija trombocita
- Uticaj na aktivnost **osteoblasta**
- Plato efekat
- Neselektivni i **COX₂** inhibitori
 - **Ibuprofen**- najmanja učestalost neželjenih ef.
 - **Ketorolak**- parenteralna primena

Neopioidni - "slabi analgetici"

- **Ibuprofen**
 - PO: 5-10 mg/kg na 6-8 h
 - MAX 40 mg/kg/day
 - Kontraindikovan kod GI krvarenja, preosetljivosti na NSAIL
 - Oprez kod ozbiljne astme
- **Ketorolac**
 - NSAIL, PO, IV, IM
 - Ne može se dugo primenjivati
 - Ne duže od 24-72 h kod dece < 2 god.
 - Ne duže od 5 d. kod dece > 2 god.

Terapija akutnog bola – NSAIL

NSAID	Doza mg/kg	Period izmedju dve doze	Maksimalna dnevna doza mg/kg/d	Uzrast
ibuprofen	5-10	6-8 h	30	≥ 3 meseca
diclofenac	1	8 h	3	≥ 6 meseci
ketorolac	0.5	6 h	2	
ketoprofen	1	6 h	4	

IV Diclofenac (Dyloject) 0.5mg/kg, max 50mg na 8 h

Neopioidni - "slabi analgetici"

- Acetaminofen (paracetamol)
 - primarno funkcioniše **centralno** (COX 3),
 - minimalno antiinflamatorno dejstvo (?),
 - izuzetno **bezbedan** lek,
 - ima veoma malo nuspojava (jetra)
 - PO: 10-15 mg/kg na 4-6 h
 - PR: Loading doza 35-50 mg/kg; doza održavanja 20 mg/kg na 6 h
 - NE više od 5 doza za 24 h
 - **dnevni maximum** doze acetaminofena kod:
 - preveremeno rođene dece 60 mg/kg
 - kod terminske novorođenčadi 80 mg/kg
 - kod nešto starije dece iznosi 90 mg/kg

Terapija akutnog bola - Paracetamol

uzrast	način primene	prva doza mg/kg	doziranje mg/kg	period između doza	maksimalna dnevna doza	period davanja
28-32 nedelje gestacije	oralno	20	10-15	8-12 h	30mg/kg	48 h
	rektalno	20	15	12 h		
32-52 nedelje gestacije	oralno	20	10-15	6-8 h	60mg/kg	48 h
	rektalno	30	20	8 h		
> 3 meseca	oralno	20	15	4 h	90mg/kg	48 h
	rektalno	40	20	6 h		

Terapija akutnog bola – Paracetamol IV

Težina (kg)	Doza	Period između dve doze	Maksimalna dnevna doza
< 5 kg	7.5 mg/kg	4-6 h	30 mg/kg
5-10 kg	7.5 mg/kg	4-6 h	30 mg/kg
10-50 kg	15 mg/kg	4-6 h	60 mg/kg
> 50 kg	1 g	4-6 h	4 g

Neopioidni - "slabi analgetici"

- Aspirin :
 - Rejov Sy
 - uticaj na funkcionisanje trombocita
 - iritacije želuca
- Holin-magnezijum trisalicilat (Trilisat)
 - sličan aspirinu
 - ne vezuje za trombocite
 - rizik od Rejovog Sy izuzetno mali

Metamizol

- Dobar analgetski efekat i kod jačih bolova
- Ireverzibilna agranulocitoza - alergijske prirode
- Bio je povučen iz upotrebe u mnogim zemljama, ali je kasnije nakon objavljivanja epidemioloških studija o učestalosti pojave ozbiljnih neželjenih efekata ponovo registrovan u većini (Švedska 1995.)

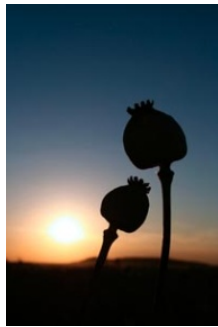
Opioidni analgetici

- **Jaki** analgetici, utiču na senzitivnu i afektivnu komponentu bola
- Nemaju „ceiling” efekat
- „Antagonisti” bola
 - NSAID i acetaminofen- opioid sparing effect
- Starosne i individualne razlike

Prednosti opioidne analgezije

- snažni i efikasni analgetici za sve uzraste;
- i sedativne efekte, ali ne amnestičke
- Neželjena dejstva se mogu antagonizovati naloksonom
- malo sporednih hemodinamskih efekata, ako je doza pravilno određena;

Terapija akutnog bola – opioidi



- **Morfijum**

- standard u terapiji umerenog i jakog bola kod dece (u kontrolisanim bolničkim uslovima)

- **Princip titriranja**

- male i češće doze iv opioida uz kontinuirano posmatranje pacijenta
- (na pr 50µg/kg morfijuma svakih 10 minuta) dok se ne postigne željeni efekat

Opioidi

- Kodein
 - Slab opioid
 - više se ne preporučuje (kao ni tramadol)
- Meperidin se ne koristi kod dece
- Morfin
 - PO: 0.2-0.5 mg/kg na 4-6 h
 - IV: 0.05-0.2 mg/kg na 2-4 h
 - PCA: 0.015 mg/kg/h bazalna infuzija, 0.015 mg/kg PCA bolus, 10 min lockout

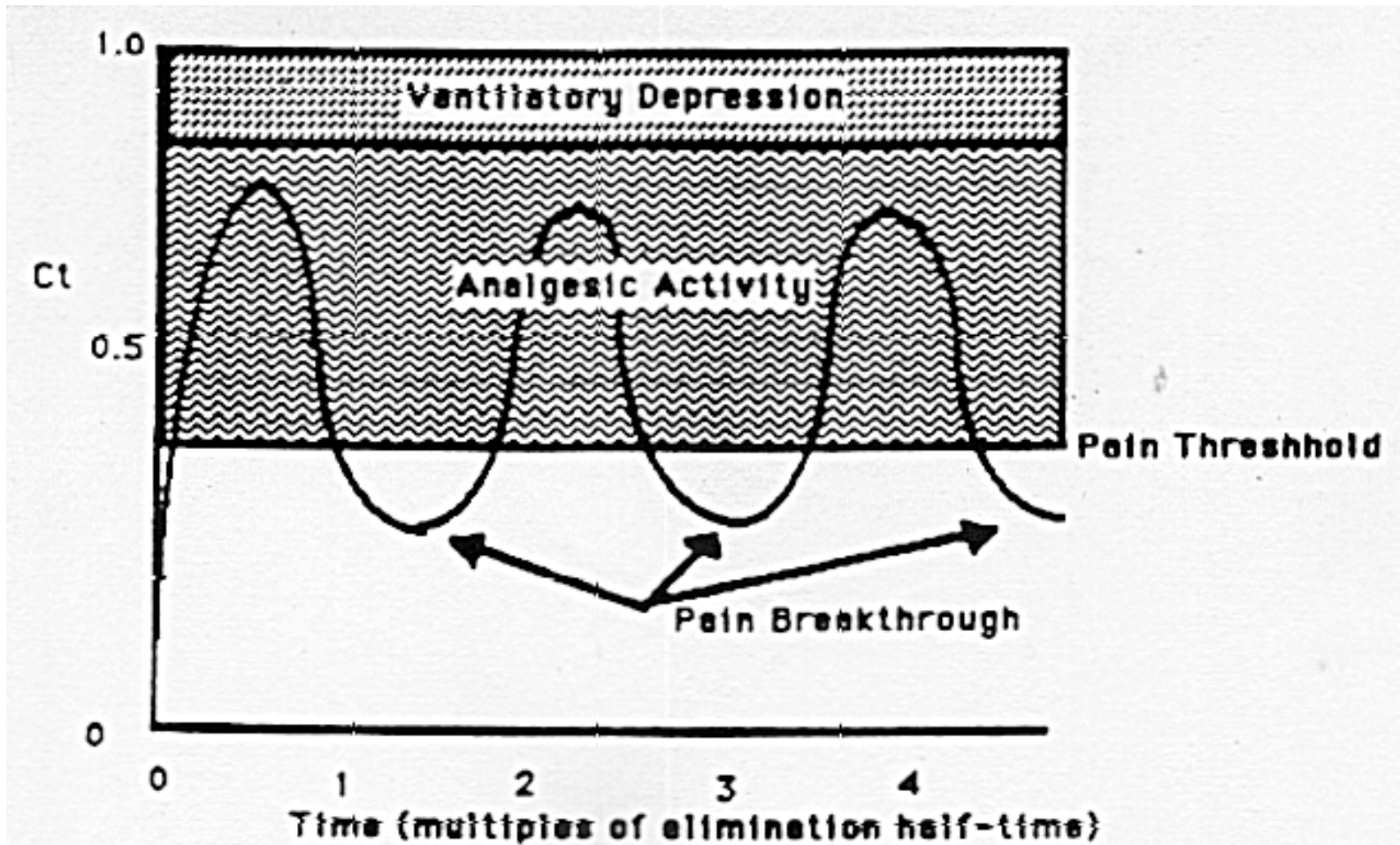
Morfin

- Zlatni standard
- Hepatični metabolizam
- Depresija respiracije promenom osetljivosti hemoreceptora na CO₂
 - Depresija frekvence pre nego disajnog volumena
 - Smanjena frekvenca uzdaha
- Hipotenzija -histaminom uzrokovana vazodilatacija
- Može blokirati kompenzatorni efekat kateholamina
- Otežava čišćenje disajnih puteva neonatusa

Fentanil

- Sintetski opioid, 100 x potentniji od morfina
- Brz početak, vrlo lipofiličan, brzo prolazi BBB, redistribuira se u masnom tkivu
- Kratko $t_{1/2}$ distribucije, dugo $t_{1/2}$ eliminacije
- Minimalan hemodinamski efekat
- **Smanjuje pulmonalni vaskularni odgovor**
- Može izazvati “rigiditet zida toraksa”, reaguje na relaksante ili nalokson
- Transdermalni patch dugo traje (**2-3 d**)

IV bolus



Kontinuirana infuzija

- Kada je potrebna **prolongirana** analgezija i sedacija
- **Bolja** analgezija, potreban je početni bolus
- **Posebno IV mesto**

MORFIN INFUZIJA

Ciljna koncentracija u plazmi 20ng/ml

Lynn et al. Pain 88:89; 2000

0-1 n	10 $\mu\text{g/kg/hr}$
1n – 1m	15 $\mu\text{g/kg/hr}$
1-3 m	20 $\mu\text{g/kg/hr}$
3-12 m	25 $\mu\text{g/kg/hr}$

Terapija akutnog bola – opiodi

Morfijum	Novorodjencad	Deca
oralno	80 µg/kg na 4-6 h	200-400µg/kg na 4 h
Intravenski Bolus Infuzija	25µg/kg 0-12.5µg/kg/h	50µg/kg 0-25µg/kg/h
PCA Bolus Pauza Infuzija		≥ 6 godina 10-20µg/kg 5 minuta 0-4µg/kg/h

0.2mg/kg u 40ml 0.9% NaCl u infuziji 0-5ml/h = 0-25µg/kg/h
max 50µg/kg/h u retkim slučajevima (na primer malignitet)

Terapija akutnog bola - opiodi

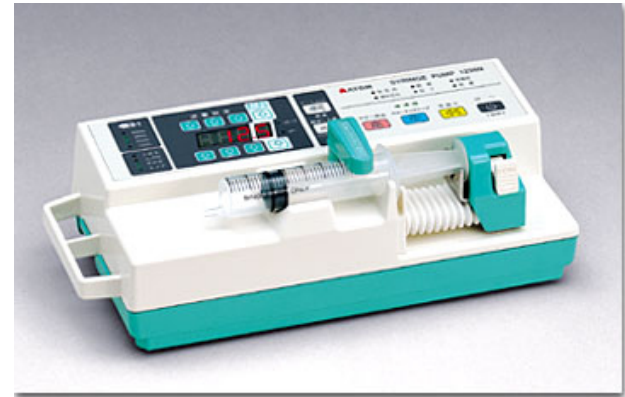
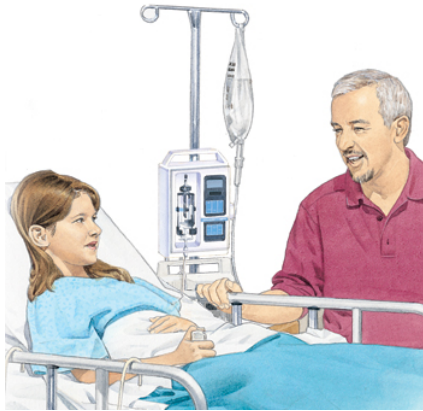
<p>Fentanyl (hospitalizovani pacijenti)</p>	<p>Oralno/transmukozni (lilhip) Transdermalni Intranazalni IV bolus IV infuzion PCA</p>	<p>10-15μg/kg 12.5-100μg/h 1-2μg/kg 0.5-1μg/kg 0.5μg/kg/h 0.25μg/kg bolus Pauza 7-8 minuta</p>
<p>Remifentanil (anestezija)</p>	<p>IV</p>	<p>0.1-0.5μg/kg/min 0.025-0.1μg/kg/min</p>
<p>Codeine NB kod 4-10% pacijenata nema efekat</p>	<p>Oralno</p>	<p>0.5-1mg/kg na 4-6 h</p>
<p>Tramadol</p>	<p>Oralno, rektalno ili IV</p>	<p>1-2mg/kg na 4-6 h IV infuzija 100-400μg/kg/h</p>

Codeine & Tramadol: genetski odredjene varijacije u metabolizmu !

PCA - Pacijentom Kontrolisana Analgezija

- Dozvoljava pacijentu da primeni zadatu količinu narkotika u zadatim intervalima
- Bolja analgezija uz manju upotrebu narkotika
- Opcija - niska bazalna infuzija
- Sestrom kontrolisana analgezija
 - Eliminiše odlaganje
 - Dozvoljava isporuku preko zatvorenog sistema

Aparati – PCA/ Pumpe



PCA

Morfin rastvor
20 microgram/kg/ml



- Bolus 20 mcg.kg^{-1}
- Lockout 5 min
- Background $0\text{-}4 \text{ mcg.kg}^{-1}$

Doyle et al 1993

Lloyd-Thomas and Howard 1994

Opioidi

- Oxycodone
 - 4-5 h trajanje
- Hydromorphone
 - 5 x potentniji od morphina
 - 4-6 h trajanje

Tramadol

- Analgetik sa atipičnim centralnim dejstvom
 - preko 50% analgetskog dejstva se ostvaruje inhibicijom preuzimanja noradrenalina i serotonina u CNS-u
- Ređi neželjeni efekti,
 - izuzev muke i povraćanja
 - Mogućnost konvulzija kod predisponiranih

Opioidni lekovi kod novorođenčadi:

U poređenju sa odojčetom, malim detetom i odraslima novorođenčad imaju:

- značajno manji klirens
- veći volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže
- duži poluživot eliminacije

Opioidni lekovi kod novorođenčeta



Povećana osetljivost novorođenčeta na opioidne analgetike:

- povećana propustljivost hematoencefalne barijere
- povećana osetljivost moždanih receptora jer mijalinizacija nije završena
- povećan nivo beta endorfina posle porođaja
- ograničena funkcija jetre i bubrega

Opioidni lekovi kod novorođenčadi:

- metabolisanje opioida je sporije nego kod starije odojčadi
- dejstvo opioidnih analgetika produženo i često nepredvidljivo !
- Po prestanku davanja novorođenčad i mlađa odojčad moraju biti pažljivo praćena zbog mogućeg povratnog efekta opioida
- Odojčad starija od 3 meseca su manje osetljiva na opioidima izazvanu respiratornu depresiju

Sporedni efekti opioida

- RESPIRATORNA DEPRESIJA

- Reverzija - Nalokson (Narcan)

- Potpuna reverzija 0.1 mg/kg
- Parcijalna reverzija - titrirati do efekta
- Polu život je kraći nego kod narkotika
- IV, IM, SC, ETT
- Nagla reverzija - muka, povraćanje, znojenje, tahikardija, hipertenzija, tremor

Antiemetici

- Neželjeni efekti opioida:
 - mučnina, svrab, retencija urina, usporenje crevne peristaltike
- Profilaksa protiv postoperativne mučnine i povraćanja
 - IV Ondansetron 0.15mg/kg
- Kod operacija gde postoji velika verovatnoća za mučninu i povraćanje
 - IV Ondansetron 0.05mg/kg +
 - IV Dexamethasone 0.15mg/kg

Antipruritics

- Terapija **pruritusa** izazvanog opioidima
 - IV Chlorpheniramine 2.5-10mg
 - IV Ondansetron 0.05 – 0.1mg/kg
 - IV Naloxon 1-2 μ g/kg (5 μ g/kg kod respiratorne depresije)

Sporedni efekti opioida

- **Zavisnost**
 - Razvija se kroz **7-10 dana** stalne upotrebe
 - Apstinencijalni sindrom kod prekida primene (midrijaza, tahikardija, mišićni trzaji, povraćanje, diareja, grčevi, groznica, hipertenzija)
 - Tretira se **postepenim povlačenjem** leka
 - Što se duže primenjuje, duže se odvikava
 - Ne produžavati interval već smanjivati **dozu**
- **Tolerancija**
 - Potreba povećanja doze radi istog efekta
 - Kroz **2-3 dana** česte/kontinuirane upotrebe
 - Češća kod fentanila
 - Tretira se povećanjem doze po potrebi

ALGORITAM za odvikavanje od opioida

OPIOIDI

kratkotrajna terapija, < od 7 dana

dugotrajna terapija, > od 1 nedelje

smanjivati za 25-50% na dan

smanjivati za 20% od pocetne

smanjivati za 10% na 8-12h

terapija apstinencije: benzodijazepini,
klonidin, fenotijazini, barbiturati

prelaz na p.o.
morfin, metadon, kodein

Ostali lekovi

Ketamin

- **NMDA** antagonist
- sistemski i kod centralnih blokova
- Adekvatna analgezija uz smanjenje doze opioida, sprečava nastanak tolerancije na opioide i pojavu centralne senzitivizacije
- Ketamin bolus 0.3mg/kg pa infuzija 1-3 μ g/kg/min
 - $TT \times 3 = \text{mg Ketamina u 50ml 0.9\%NaCl infuzija 1-3ml/h}$

Klonidin

- **α_2 agonist**
- Deluje na nivou kičmene moždine
- Kod neuroaksijalnih blokova kao adjuvant
- Sistemska resorpcija: neželjeni efekti na KVS, prekomerna sedacija

Ketamin

- Disocijativni IV anestetik, dobra amnezija i somatska analgezija
- Klinički efekat za 1 minut, rezolucija tokom 15 - 20 min.
- Bronhodilatacija
- Sialagog
 - uz antiholinergik (Atropin)
- Minimalni hemodinamski efekat
 - Negativno inotropno
 - Centralni efekat - \uparrow HR, \uparrow SVR
- Dobar izbor u šoku ili status astmatikusu
- IM: 2 - 4 mg/kg na 30 min. - 1 h
- IV 1 -2 mg/kg na 30 min. - 1 h; inf. 1 - 3 mg/kg/h

Tehnike

- Sistemska primena u postoperativnom toku najčešće IV.
 - Kontinuirana infuzija ili intermitentno
- PCA, NCA, sa ili bez bazalne infuzije
- Kombinacije različitih analgetika zavisno od
 - stanja i starosti pacijenta,
 - vrste i obima hirurške intervencije i
 - raspoloživosti analgetika

Tehnike II

- Periferni i centralni nervni blokovi
- U opštoj anesteziji ili dubokoj sedaciji
 - Najčešće kaudalni blok
- PCEA efikasna u kontroli postoperativnog bola (torakalna, lumbalna ili kaudalna)
- PCEA i PCA- propisane bolus doze, kontinuirana infuzija i lockout interval za pojedine starosne grupe.
 - Medikamenti: LA, opioidni analgetici, ketamin i klonidin

Benzodijazepini

- Lek prve linije za **sedaciju**
- Hipnoza, anksioliza, **anterogradna amnezija**, antikonvulzivna aktivnost
- **NE ANALGEZIJA**
- Posle duže upotrebe- apstinencijalni sindrom
- **Midazolam**
Pedijatrijska IV doza: 25 – 50 µg/kg na 5 min., max 0.4 mg/kg

Benzodijazepini

SPOREDNI EFEKTI

- **Tolerancija** posle 2-3 dana upotrebe
- **Zavisnost**
 - Posle 7-10 dana postupno odvikavanje
 - Znaci odvikavanja - tremor, tahikardia, hipertenzija,
 - Naglo povlačenje može izazvati konvulzije
- **RESPIRATORNA DEPRESIJA**
 - Manje od narkotika, ali potencirana narkoticima
 - Dozno zavisna
 - Reverzija
 - Flumazenil - antagonist benzodiazepinskih receptora
 - Kontraindikovana kod pacijenata sa hroničnom upotrebom benzodijazepina zbog konvulzija

Adjuvansi analgeticima

Neuropatski bol:

- **antidepresivi** (amitriptilin) za tup perzistirajući neurop.bol
- **antikonvulzivi** (gabapentin/pregabalin, karbamazepin):za probadajući neuropatski bol

Bol zbog koštanih metastaza /osteolitičnih lezija

- **bisfosfonati** (klodronat, pamidronat, zolendronat, ibandronat):

Bol zbog opstrukcije creva tumorom

- **skopolamin butilbromid**
- **oktreotid**

Višenamenski adjuvanti analgeticima

- **kortikosteroidi** (deskametazon, prednizolon) za odmakli kancerski bol

Lokalni anestetici

- Površinska i infiltraciona anestezija, periferni i centralni blokovi
- LA amidnog tipa - smanjen klirens i vezivanje za proteine plazme
- Neželjeni efekti na KVS i CNS
- Levobupivakain - najmanje kardiotoksičan od LA dugog dejstva
- LA srednje dugog dejstva- lidokain, prilokain, tetrakain (estarskog tipa)
- Prilokain- methemoglobinemija

Terapija akutnog bola – lokalni anestetici

Doziranje bupivakaina, levobupivakaina i ropivakaina

Bolus doza	Maksimalna doza
novorođenčad	2 mg/kg
deca	2.5 mg/kg
kontinuirana infuzija	maksimum
novorođenčad	0.2 mg/kg/h
deca	0.4 mg/kg/h

Terapija akutnog bola – dodaci lokalnim anestheticima za centralne nervne blokove

Dodatak	Bolus doza	Infuzija
Clonidin	1-2 μ g/kg	0.08-0.2 μ g/kg/h
Ketamine (preservative-free)	0.25-1mg/kg	
Morfijum	15-50 μ g/kg	
Fentanyl	0.5-1 μ g/kg	0.3-0.8 μ g/kg/h

Ne-farmakološke mere

- Fizičke
 - Masaža
 - Toplota, hladnoća
 - Akupunktura
- Bihevioralne
 - Relaksacija
 - Umetnost, terapija igrom
 - Biofeedback
- Kognitivne
 - Distrakcija
 - Hipnoza

Osnovni principi u kontroli bola u PJIL:

- ❑ verovati pacijentu
- ❑ koristiti skor bola
- ❑ obezbediti san
- ❑ pravovremeno odrediti analgetike - **prevenirati bol**
 - ❑ kraće boli, manje doze, manje sporednih efekata, manje straha od povratka bola, veća fizička aktivnost
- ❑ **multimodalni pristup**
 - ❑ koristiti različite porodice lekova,
 - ❑ kao i kognitivne i alternativne metode - terapija muzikom, svetlom...



Hronični bol



- Oko 15% dece živi sa hroničnim bolom
- brojne studije – merenje bola, efekti analgetika
- Nedovoljno dijagnostikovano i tretirano zbog otežane procene i tretmana

Definicija i karakteristike

- Bol koji traje i posle potpunog oporavka od povrede ili operacije
- **Nociceptivni:**
 - posledica zapaljenja, povrede, upale tkiva;
 - obično tup bol, osećaj pritiska ili grč
- **Neuropatski:**
 - posledica oštećenja ili poremećaj funkcije nervnog tkiva;
 - obično oštar bol, trnjenje, probadanje ili kao udar struje, spontan i konstantan.
 - teško se i dugotrajno leči

Anamneza

Fokus na:

- Lokacija
- Trajanje
- Kvalitet
- Intenzitet
- Pogoršavajući i pojačavajući faktori
- Povezani simptomi
- Koja je terapija bila primenjena
- Koja su ispitivanja sprovedena do sada



“Red Flags”



Znaci i simptomi koji ukazuju na ozbiljnu bolest :

- Groznica
- Gubitak TT
- Fokalni nalaz
- Noćno znojanje
- Povraćanje
- Hematemeza ili hematohezija
- Neurološka disfunkcija

Farmakološka terapija hroničnog bola kod dece

- **Antidepresivi**

Amitriptilin

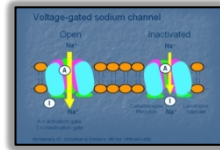
Nortriptilin



- **Antikonvulzanti**

Gabapentin

Pregabalin



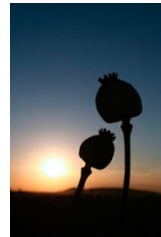
- **Ketamin** (kod refrakternog bola)

- **Opioidi**

Fentanyl flasteri

Tramadol

Morfijum/Oxycodone



- **Preparati za lokalnu primenu**

Kapsaicin krem /flaster

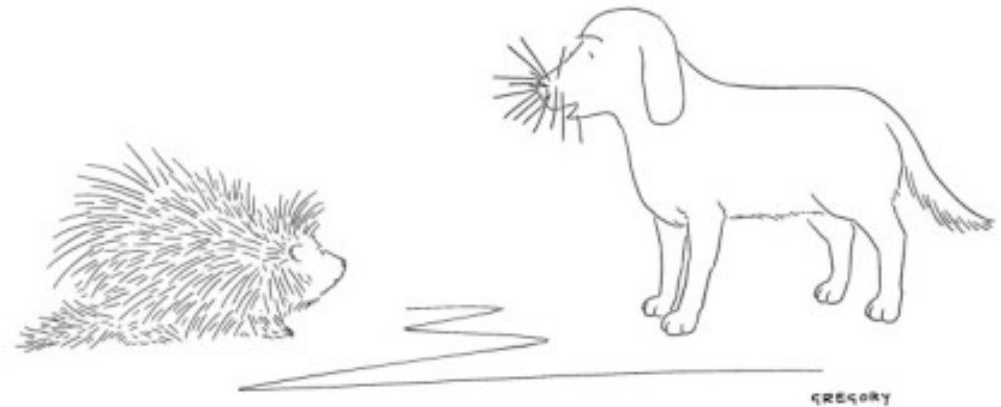
Lidokain flaster



Deca su 'therapeutic orphan',
jer se mnogi od ovih lekova
koriste off-licence ili off-label

Komplementarna terapija

- Transkutana električna nervna stimulacija (TENS)
- Akupunktura



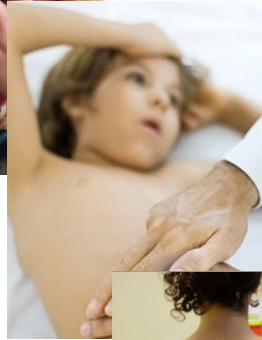
"On the plus side, you've cured my back pain."

Hronični bol u detinjstvu

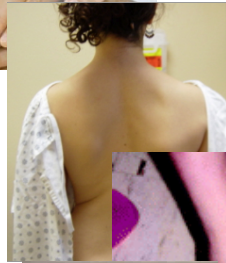
Glavobolja



Bol u abdomenu



Muskuloskeletni bol: koleno, kuk, ledja



Sindrom kompleksnog regionalnog bola



Bol kod cerebralne paralize



Bol kod maligniteta



Tretman bola

- Deca su mnogo osetljivija na bol
- Potrebe za analgeticima su vrlo promenljive
- Procenjivati često upotrebom proverenih „mera,,
- Analgezija: Evidence-based Guidelines
- Bolnički protokoli i efikasan monitoring

Tretman bola

- Postoperativni bol najizraženiji prvih 24- 72 h
- Kontinuirano procenjivati bol i prilagođavati režim
- Ukoliko dođe do sporednih efekata (depresija disanja), pozvati u pomoć

Tretman bola

- ➡ Hronični bol je problem i kod dece
- ➡ Hronični bol nije samo “u glavi”
- ➡ Treba ga smanjiti do nivoa koji se može tolerisati
- ➡ Mnogo kliničkog rada, mnoge metode empirijske

Lekar ima moralnu obavezu da pacijentu obezbedi analgeziju i utehu

Posebno onima kojima se bliži kraj života!

- Bol je najstrašnija komplikacija bolesti
- Često nije dovoljno dijagnostikovano i tretirano
- Izaziva povećan morbiditet i mortalitet
- Povećava troškove lečenja
- *Opšte je prihvaćena činjenica da se iz etičkih, humanitarnih, fizioloških i psiholoških razloga bol mora sprečiti i aktivno lečiti kod svakog deteta bez obzira na uzrast, zrelost i težinu bolesti*