

Vastasyntyneen yleisanestesia

Outi Peltoniemi

Vastasyntyneen elimistön keskeneräinen adaptaatio kohdunulkoiseen elämään tuo haasteita anestesian toteuttamiselle. Eri elinten herkkyyksien anestesiaan liittyvien lääkkeiden ja mekaanisen ventilaation aiheuttamille muutoksille on vaihtelevaa ja muuttuu nopeasti ensimmäisten päivien ja viikkojen aikana. Vastasyntyneen riittävä kivun hoitaminen on tärkeää kokonaisuusteenkin kannalta. Mekaanisessa ventilaatiossa pyritään mahdollisimman keuhkoja suojaaviin säätöihin. Lisähapen tarpeettoman suureen määrään on syytä suhtautua kriittisesti, koska hyperoksemian on todettu vaikuttavan negatiivisesti myöhempään ennusteeseen vastasyntyneillä. Viime aikoina on alettu epäillä, että varhaislapsuudessa tehtyjen leikkausten yhteydessä käytettyihin anestesia-aineisiin liittyy myöhempiä neurologisia ongelmia.

Taustaa

Vastasyntyneen fysiologiaa ja anatomiaa

Vastasyntyneisyysaika määritellään kestävän 28 vuorokautta syntymän jälkeen. Neljän ensimmäisen viikon sisällä sydämen ja verenkierron, hengityksen, aineenvaihdunnan, lämpötilan ja hyperoksian siedon kehitys alkaa saavuttaa isompien lasten ja aikuisten tasoa. Useat elimet jatkavat kehittymistään kuitenkin pitkään vastasyntyneisyyskauden jälkeen, esimerkiksi munuaisten toiminta kypsyy vasta 9–10 kk ikäisenä ja aivojen kehitys, kuten neuronien lisääntyminen jatkuu kahden vuoden ikään saakka.

Vastasyntyneellä fetalihemoglobiinin osuus kokonaihemoglobiinista on noin 80 %. Fetali-Hb ei luovuta happea yhtä tehokkaasti kuin aikuismuodon hemoglobiini, minkä kompensoitona vastasyntyneen Hb- taso on korkea (noin 85–100 ml/kg) ja cardiac output (CO) on korkea. Hemoglobiini muuntuu aikuistyyppiseksi 2–3 kuukauden ikäisenä, jolloin hemoglobiinipitoisuus fysiologisesti laskee.

Vastasyntyneen aivoverenkierron autoregulaatio on kehittymässä ja on herkkä ulkoisille häiriöille (mm. hypoksemia, hiilidioksidirentio). Lisäksi

aivojen verisuonitus on kehittymätön ja sietää huonosti verenpaineen vaihteluita, joihin altistavat esimerkiksi kivulias stimulaatio kuten intubaatio tai hengitysteiden imut ilman sedaatiota, ilmarinta tai liiallinen nesteytys. Syntymän jälkeen keuhkovastus (PVR, pulmonary vascular resistance) on vielä koholla ja verenkierto shunttaa vasemmalta oikealle avoimen valtimotiehyeen (PDA) ja foramen ovalen kautta. Fysiologinen PDA:n sulkeutuminen tapahtuu noin 10–15 tunnin iässä, mutta anatominen sulkeutuminen tapahtuu vasta viikkojen iässä. Hapenpuute, hyperkapnia, asidoosi, hypotermia, hypotensio ja infektiot voivat saada aikaan keuhkovastuksen nousun, jolloin fetaaliverenkierto oikeiteineen voi palata, jolloin on kyseessä persistoiva pulmonaalihypertensio (PPH). PPH:n kliinisiä oireita ovat saturaation lasku, rintakehän liikkeen aleneminen, kohonnut ventilaatiovastus, verenpaineen lasku ja bradykardia. Ventilaatiossa on kuitenkin syytä huomioida, että alkaloosi ja matala hiilidioksidi altistavat aivoiskemialle.¹

Sydän ja verenkierto

Vastasyntyneen sydämen supistumisvoima on alentunut verrattuna isompiin lapsiin ja aikuisiin. Supistuvien sydänlihassolujen osuus on vähäinen

ja vasemman kammion seinämät ohuempat. Isku-tilavuus nousee rajallisesti eikä volyymitäyttö juuri nosta sitä vaan ylitäyttö voi jopa huonontaa sydämen funktiota. Käytännössä vain sykkeen nousu voi nostaa vastasyntyneen minuuttitilavuutta, joten esim. lääkkeiden sivuvaikutuksenaan aiheuttama pulssitason lasku on vastasyntyneelle erityisen haitallinen.

Sympaattinen hermosto on vielä kehittymätön ja vaste katekoliamiineille on alentunut verrattuna myöhempään ikään. Vastasyntyneellä perifeerinen vasokonstriktio jää puutteelliseksi hypovolemian aikana. Parasympaattinen hermosto on vallitseva ja kehittynyt, joten vagaalinen stimulaatio aiheuttaa herkästi bradykardiaa ja CO:n laskua.¹

Keuhkot ja hengitys

Vastasyntyneellä keuhkojen kasvu ja kehitys ovat vielä keskeneräisiä, vaikka surfaktantin tuotanto on yleensä riittävää noin 34 raskausviikolta alkaen. Ilmatiet ovat kooltaan pienet ja erityisen herkat atelektaasien muodostumiselle. Vastasyntyneen kylkilivilihakset ovat kehittymättömät ja hengitys tapahtuu pääosin pallean avulla. Nielun ja kielen lihasten funktio on vielä kehittymätön ja lisäksi kurkunpää ja henkitorvi ovat rakenteeltaan pehmeitä. Hengitys on levossakin lähellä koko keuhkokapasiteettia, joten funktionaalinen jäännöskapasiteetti on pieni. Pienten ilmäteiden sulkeutumista tapahtuu jo normaalin hengityksen aikana. Hengityksen vaste hapen ja hiilidioksidin muutoksille on aikuisia vähäisempää.

Hapen kulutus ja hiilidioksidituotanto on jopa 2,5 kertaa suurempaa vastasyntyneillä kuin aikuisilla. Tuuletusta vastasyntynyt voi nostaa hengitystaajuutta lisäämällä, jolloin keuhkoventilaatio vaatii suurempaa työtä. Ventilaatio-ongelmat johtavatkin nopeasti ekshaustioon. Anestesian aikana vastasyntynyt tarvitsee pääosin kontrolloitua hengitystä tai vähintään avustettua hengitystä.

Aineenvaihdunta

Vastasyntyneillä kehon vesipitoisuus on suurempi kuin isommilla lapsilla ja aikuisilla. Tämän seurauksena mm. vesiliukoiset lääkkeet jakaantuvat laajemmalle alueelle ja niiden vaikutusaika on pidempi. Maksan ja munuaisten toiminta on vielä epäkypsää hidastaen lääkeainemetaboliala. Lisäksi plasmassa albumiini ja α 1-glykoproteiinipitoisuus on alentunut, jolloin proteiiniin sitoutuvien lääkeaineiden annostelu voi johtaa yliannostukseen ja toksisiin reaktioihin. K-vitamiinin ja K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden synteesi on

alentunut ainakin 6–8 viikon ikään saakka, mikä johtaa vuotoriskin lisääntymiseen.¹

Lämmönsäätely

Vastasyntyneellä lämmönsäätely tapahtuu kemiallisesti ruskeassa rasvassa hydrolysoimalla triglyseridejä vapaiksi rasvahapoiksi ja glyseroliksi. Hypotermisellä vastasyntyneellä hapenkulutus voi lisääntyä yli 100 %. Vastasyntyneellä lämmönmenetys on suurta ihon suhteellisen suuresta pinta-alasta johtuen. Lisäksi ihonalaisen kudoksen lämmöneristyskyky on alhainen.¹ Vastasyntyneellä normotermian ylläpito anestesian aikana on haastavaa. Leikkaussalin lämpötilaa voidaan nostaa, lisäksi käytössä on lämpöpatjoja ja -peittoja, anestesian aikana käytetään lämpimiä infuusionesteitä, hengityskaasuja lämmitetään ja kostutetaan sekä peitetään ruumiinosia haihtumisen estämiseksi esim. muovilla.

Yleisanestesia

Induktio

Vastasyntyneet ovat erityisen herkkiä vagaalisen stimulaation aiheuttamalle bradykardialle, joten ennen induktiota suositellaan annettavaksi antikolinergina joko glykopyrrolaattia 5 μ g/kg iv tai atropiinia 10 μ g/kg iv. Tavallisesti käytettäviä sedatiiveja ovat tiopentaali 2–5 mg/kg tai s-ketamiini 1–2 mg/kg iv. Kipulääkkeenä annetaan alfentaniliä 10–20 μ g/kg tai fentanyyliä 1 μ g/kg (isot leikkaukset: 2–5 μ g/kg) iv. Myös remifentanyylin (1 μ g/kg) on raportoitu saavan aikaan edulliset intubaatio-olosuhteet ilman komplikaatioita morfiiniin verrattuna².

Liharelaksantit

Vastasyntyneen crush-induktiossa käytetään suksinyylikoliinia annoksella 2 mg/kg iv tai rokuronia 0,5 mg/kg iv. Suksinyylikoliini voi aiheuttaa bradykardiaa, joten sen yhteydessä on syytä antaa antikolinergia vaikutuksen ennalta ehkäisemiseksi. Rokuronin käytössä on huomioitavaa sen saostuminen sekoittuessaan tiopentaalin kanssa. Pankuronia voidaan käyttää huonokuntoisten vastasyntyneiden pitkissä anestasioissa annoksella 100 μ g/kg. Sisatrakuria (0,1 mg/kg) voidaan myös käyttää vastasyntyneillä, koska sillä ei ole kardiovaskulaarisia sivuvaikutuksia, eikä se vapauta histamiinia. Lisäksi lääkkeen poistumiseen ei vaikuta munuaisten tai maksan funktio, koska se poistuu Hoffmanin eliminaation kautta. Mivakuuria ei vastasyntyneellä juuri käytetä, koska sillä on his-

tamiinin vapautuksesta johtuvia sivuvaikutuksia, kuten ihon punoitusta ja urtikariaa. Vastasyntyneet ovat aikuisia herkempiä relaksanttien vaikutuksille, mutta toisaalta relaksanttien jakaantumistilavuus on vastasyntyneillä suurempi, joten annostelu mg/kg vastaa aikuisten annosta. Sellickin manoveria ei pidetä hyödyllisenä vastasyntyneen intubaatioissa.

Ventilaatio

Vastasyntyneen ventilaatiomuoto anestesian aikana on kontrolloitu tilavuus tai paineohjattu ventilaatio. Käsiventilaatioissa käytetään modifioitua Jackson-Reesin systeemiä, jolla saadaan tuntuma rintakehän ja keuhkokomplianssin muutoksiin ja joka mahdollistaa PEEP:n käytön. Käsiventilaatioissa olisi hyvä olla käytössä painemittari barotrauman ehkäisemiseksi. Vastasyntyneen kertatilavuus on 5–8 ml/kg ja hengitystaajuus 30–60/min. Vastasyntyneet ovat herkkyyttä atelektaaseille ja mekaaninen ventilaatio aiheuttaa toistuvaa pienten hengitysteiden kollapsia ja aukeamista johtaen edelleen inflammaatioreaktioon keuhkoissa, minkä takia PEEP:n käyttäminen olisi suositeltavaa. Painesäätöisessä ventilaatiomuodossa PIP 14–20 cmH₂O säädetyllä painetasolla saavutetaan yleensä toivottu kertavolyymi. Mm. intra-abdominaalista painetta nostavat tilat kuitenkin vaikuttavat ventilaation painetasoon.

Kertatilavuudet ovat siis pieniä ja useimmissa respiraattoreissa on epätarkoituksenmukaista vaihtelua kertavolyymeissa mekaanisen ventilaation aikana altistaen vastasyntyneen keuhkot baro- ja volutraumalle. Tuorekaasuvirtauksen muutokset ja keuhkojen komplianssin tai resistenssin muutokset esimerkiksi leikkauksen aikaisen vetämisen tai painamisen aiheuttamana vaikuttavat kertavolyymien määrään. Lisäksi kuffittomaan intubaatioputkeen liittyy kaasujen ohivirtausta.

Painesäätöisessä ventilaatioissa kertavolyymeihin vaikuttaa ainoastaan potilaan keuhkokomplianssi, jolloin ventilaatio on riippumaton tuorekaasuvirtauksesta. Painesäätöisellä ventilaatiolla voidaan myös ehkäistä barotraumaa, koska potilaan saama kertavolyymien painetaso on ennalta säädetty. Ventilaation aikana voi kuitenkin olla merkittävää vaihtelua kertavolyymeissa. Uudet ventilaattorit kompensoivat hengityssystemin komplianssin muutokset ja tuorekaasun virtausmuutokset, jolloin volyymikontrolloitu ventilaatiomuoto on turvallista käyttää, koska potilas saa todellisuudessa tarkasti säädetyn kertavolyymimäärän kaasua respiraattorihoidon aikana³.

Lisähappi Lisähapen anto vastasyntyneelle anto vaatii tarkkuutta. Anestesian aikaista hypokseemiaa on syytä välttää, mutta toisaalta hyperokseemiaa saa aikaan toksisia reaktioita vastasyntyneen elimistössä. Happi aiheuttaa kudოსvaurioita muodostamalla reaktiivisia happiradikaaleja, jotka edelleen saavat aikaan solutasen vaurioita mm. vahingoittamalla proteiineja, solukalvoja ja DNA:ta. Vastasyntyneen elvytyksessä 100 % hapen vaihtaminen huoneilmaan on todettu vähentävän vastasyntyneen sairastavuutta.⁴ Vastasyntyneisyyskaudella hyperokseemian (>95 % saturaatio) välttäminen on havaittu parantavan myöhempää neurologista selviytymistä mm. kognitiivisessa kehityksessä. Ylimääräinen happi lisää myös atelektaasien kehittymistä vastasyntyneen keuhkoissa. Ennen ekstubaatiota annettu 100 % lisähappi lisää postoperatiivisia atelektaaseja, joita voi välttää asettamalla saturaatiotavoitteeksi 85–95 %. Vastasyntyneelle 100 % lisähapen anto on erittäin harvoin tarpeellista, mutta huomion arvoista on se, että mikä tahansa tarpeeton lisähapen määrä voi olla vahingollista.⁵

Ekstubaatio Vastasyntynyt ekstuboidaan lapsen ollessa täysin hereillä, koska kevyessä unessa ekstubaatio voi herkästi aiheuttaa larynxspasmin. Larynxspasmi hoidetaan 100 %:lla lisähapella ja positiivisella paineventilaatiolla, lidokaiinilla (1 mg/kg) ja tarvittaessa relaksantilla. Larynxspasmin yhteydessä käytetään mieluummin nondepolarisoivaa lihasrelaksanttia ¼–½ normaaliannoksesta. Suksinyylikoliini voi aiheuttaa hypoksian ja asidoosin yhteydessä kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Jos tilanteeseen liittyy bradykardia, on syytä antaa myös atropiinia (10 µg/kg iv).⁶ Ekstubaation kontrindikatioita ovat hypotermia, hypovolemia, asidoosi ja anemia, joiden yhteydessä apneariski on erityisen suuri.

Nestehoito

Vastasyntyneen hypovolemia on syytä korjata mahdollisimman hyvin ennen anestesiaa. Volyyminvajauksen oireita vastasyntyneillä ovat painon lasku, huono perifeerinen kapillaaritäytyttö, raa-jojen lämpöraja, takykardia, matala verenpaine, alentunut diureesi ja kuopalla oleva aukile. Volyyminvajauksen hoito aloitetaan esim. Ringerin liuoksella tai 4 % albumiinilla 10–20 ml/kg annoksella. Mahdollinen anemia korjataan punasoluilla (Hkr > 35 % täysiaikaisilla). Perusnesteena anestesian aikana on G5–10 %, johon lisätään NaCl 6

mmol/100 ml, infuusionopeutena 3–4 ml/kg/h. Haihtuminen iholta on täysiaikaisilla vastasyntyneillä 0,4–0,6 ml/kg/h ja keskosilla jopa 0,7–2,7 ml/kg/h. Vatsakirurgiassa leikkausalueelta haihtumisen aiheuttama korvaustarve on 5–15 ml/kg/h, rintakehän operaatioissa tai ortopediassa 4–6 ml/kg/h ja tyräleikkauksissa 1–2 ml/kg/h. Korvausliuksena käytetään pääosin Ringerin liuosta, mutta vatsakirurgiassa korvauksena voidaan käyttää 4 % albumiinia tai jääplasmaa, jos on tarvetta hyytymistekijöiden korvaamiseen.

Yli 10 % vuoto korvataan punasoluilla ja kolloideilla, pienemmät vuodot kolloideilla. Vastasyntyneillä kolloideina käytetään 4 % albumiinia tai jääplasmaa. Trombosyytteja annetaan yli yhden verivolyymin vuodoissa tai matalan trombosyyttitason takia. Suuriin punasolu- ja jääplasma-siirtoihin voi liittyä hypokalsemian ja hyperkalemian riski.

Kipuläkkeet

Vastasyntyneiden ei uskottu aistivan kipua vielä 1980-luvulla. Sen jälkeen on julkaistu lukuisia tutkimuksia koskien vastasyntyneen kipua ja sen hoitoa. Useimpien lääkkeiden farmakokinetiikka vastasyntyneillä ei kuitenkaan tunneta. Vastasyntyneen adaptaatio kohdunulkoiseen elämään on monimutkainen prosessi ja vaihtelee eri elinten kohdalla 24–48 tuntiin. Kriittisesti sairailta vastasyntyneillä eri elinten, kuten maksan ja munuaisien toiminnan häiriöt, edelleen muokkaavat lääkkeiden metaboliaa. Lisäksi verenkierron ja keuhkojen ongelmat komplisoivat tilannetta. Kontrolloimaton stressireaktio ja kivun kokeminen esim. leikkauksen yhteydessä lisää vastasyntyneen sairastuvuutta ja kuolleisuutta^{7–8}.

Morfiini

Morfiinilla on analgeettisen tehon lisäksi sedatiivinen vaikutus, lääkkeen vaikutusaika on pitkä ja toleranssi sille kehittyy hitaasti, minkä takia sitä käytetään erityisesti respiraattorihoitoa tarvitsevilla vastasyntyneillä. Lukuisissa satunnaistetuissa tutkimuksissa ja meta-analyysissa morfiini on todettu lumelääkettä tehokkaammaksi analgeetiksi vastasyntyneillä ja keskosilla⁹. Suurten leikkauksen jälkeen jatkuva morfiini-infuusio on osoittautunut tehokkaaksi kivun hoidossa vastasyntyneillä^{10–12}. Jatkuvan infuusion ja kerta-annosten tehossa kivun hoidossa ei ole todettu eroa¹². Kriittisesti sairailta lapsilla intermittoiva lääkitys voi kuitenkin saada aikaan ajoittaisia kipuaistimuksia, joten

heillä jatkuva infuusio on suositeltavaa riittävän lääkeainepitoisuuden saavuttamiseksi¹³.

Morfiinin puoliintumisaika on noin 6–10 tuntia vastasyntyneillä ja kriittisesti sairailta vielä pidempi. Lääkkeen poistuminen nopeutuu ensimmäisten päivien ja viikkojen aikana saavuttaen aikuisten eliminaationopeuden noin 6–12 kuukauden iässä^{14–15}. Maksassa morfiini hajoaa aktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka poistuvat pääosin munuaisien kautta. Epäkypsä munuaisten toiminta voi johtaa niiden kumuloitumiseen ja lääkkeen vaikutusajan pitenemiseen.

Morfiinin on raportoitu aiheuttavan hengityslamaa, suolilamaa, virtsaretenttiota ja pahoinvointia. Morfiinin verenpainetta alentava vaikutus näyttää olevan annosriippuvainen. Sairailta intuboiduilla vastasyntyneillä keskosilla morfiini-infuusion on todettu jopa vähentävän verenpaineen vaihtelevuutta¹⁶. Kansainvälisesti suositeltava morfiinin kerta-annos vastasyntyneellä on 0,02 mg/kg lääkkeen vaikutuksen suuren vaihtelevuuden takia ja infuusionopeudeksi suositellaan 0,01–0,15 mg/kg/h^{15,17}. Pienillä kerta-annoksilla hypotension riski on todennäköisesti pieni tilanteissa, joissa taustalla ei ole hypovolemiaa yhdistettynä kivun stimuloimaan sydämen sympaattiseen aktiviteettiin. Morfiinin histamiini-vaikutukset (hypotensio, bradykardia ja ihon punoitus) assosioituvat etenkin nopeaan laskimonsisäiseen annosteluun¹⁵.

Meta-analyysissa ei todettu eroa aivoverenvuotojen tai periventrikulaarisen leukomalasian ilmaantuvuudessa tai kuolleisuudessa morfiinia ja lumelääkettä saaneiden vastasyntyneiden välillä⁹. Yksittäisessä satunnaistetussa tutkimuksessa morfiinia saaneilla vastasyntyneillä todettiin lumeryhmää enemmän aivoverenvuotoja, periventrikulaarista leukomalasiaa ja kuolleisuutta, kun avointa morfiinihoitoa saaneet vastasyntyneet jätettiin pois analyysista. Tutkijat havaitsivat hypotension assosioituvan morfiiniryhmässä ilmaantuneisiin neurologisiin komplikaatioihin¹⁸. Vastasyntyneisyyskaudella käytetyn morfiinihoidon pitkäaikaisvaikutuksista on julkaistu yksi seurantatutkimus, jossa vastasyntyneisyyskaudella morfiinia tai pankuronia saaneiden lasten välillä ei todettu eroa kognitiivisissa, neuromotorisissa tai käyttäytymistä mittaavissa arvioissa 5–6 vuoden iässä¹⁹.

Fentanyl

Fentanyl on synteettinen opioidi, joka on 50–100 kertaa voimakkaampi kuin morfiini. Fentanyl on hemodynaamisesti hyvin siedetty²⁰. Se on lisäksi nopea ja lyhytkestoinen vaikutukseltaan. Fen-

tanyyliä pidetään suositeltavana kipulääkkeenä kriittisesti sairailta hemodynaamisesti epävakailta vastasyntyneillä sekä niillä vastasyntyneillä, jotka saavat histamiinin vapautumisesta johtuvia oireita morfiinista tai ovat kehittäneet toleranssin morfiinille¹⁵. Fentanylin on osoitettu tehokkaasti vähentävän leikkauksen aiheuttamaa stressivastetta ja parantavan ennustetta²¹. Analgesia on osoitettu tehokkaaksi 0,5–2 µg/kg/h infuusiolla eikä aivoverenkierron vaikutuksia ole tullut esille suuremmilla annoksillakaan (3 µg/kg/15 min infuusio)²². Morfiinin annosta 0,1mg/kg vastaavan fentanyyliannoksen on arvioitu olevan 0,001 mg/kg²³. Satunnaistetussa tutkimuksessa fentanyyliin ja morfiinin analgeettisessa tehossa ei ole havaittu eroa, vaikkakin fentanyylihoitoon assosioitui merkitsevästi vähemmän suolilamaa²⁴. Tutkimuksessa ei havaittu lääkkeiden välillä eroa myöskään hemodynaamikassa tai vastasyntyneen sairastavuudessa ja kuolleisuudessa. Fentanyylille kehittyy lyhyessä ajassa (3–5 päivää) toleranssi, mutta toleranssin kehittymisessä on yksilöllisiä vaihteluita²⁵.

Lääke metaboloituu pääosin maksan kautta, jolloin vatsaontelon sisäistä painetta aiheuttavat prosessit (mm. omfaloselen postoperatiivinen hoito) voi hidastaa lääkkeen eliminaatiota. Fentanylin eliminaatio syntymän hetkellä on 70–80 % aikuisen eliminaatiosta ja kypsyy jo kahdessa viikossa aikuisen tasolle. CYP3A4 -entsyymin kautta metaboloituvat lääkkeet voivat hidastaa fentanyyliin eliminaatiota. Lisäksi geneettinen vaihtelevuus CYP3A4 toiminnassa voi näkyä jo vastasyntyneisyyskaudella lääkkeen farmakokinetiikassa¹⁵.

Fentanyyli voi aiheuttaa vastasyntyneellä lihaskäykkyyttä etenkin nopeasti annettuna boluksena^{13,15}. Lääke kumuloituu rasvaa sisältäviin kudoksiin, joista se jakautuu uudelleen hitaasti lääkkeen annon lopettamisen jälkeen. Kumuloituminen voi johtaa pitkittyneeseen sedaatioon ja hengityslamaan²⁰. Yli 24 tuntia kestäneen fentanyylihoidon jälkeen jopa 57 %:lle on arvioitu kehittyvän vieroitusoireita vastasyntyneisyyskaudella¹³.

Alfentaniili

Alfentaniili on synteettinen opioidi, joka on nopea ja lyhytkestoinen vaikutukseltaan. Sen teho on ¼ fentanyyliin tehosta. Alfentaniili on vähemmän rasvaliukoinen ja vapauttaa vähemmän histamiinia fentanyyliin verrattuna. Alfentaniili saa aikaan tehokkaan analgesian annoksella 10–20 µg/kg intubaation ja imujen aikana^{26,27}. Lääke on hemodynaamisesti hyvin siedetty²⁸. Lääke metaboloituu ensin CYP3A4-entsyymin kautta, lopulli-

set metaboliitit eliminoituvat munuaisten kautta. Lääkkeen eliminaatio on hidastunutta vastasyntyneisyyskaudella. Vastasyntyneillä lääke aiheuttaa usein lihasten rigiditeettiä, jonka kesto on muutamia minuutteja ja sen hoito voi vaatia mekaanista tai käsiventilaatiota. Alfentaniilin käytön yhteydessä suositellaan annettavaksi relaksantteja^{28,29}.

Remifentaniili

Remifentaniili on selektiivinen µ-reseptorin agonisti, jonka vaikutus on 20–60 kertaa alfentaniilia voimakkaampi³⁰. Se on ultralyhytvaikutteinen eikä siihen liity kumulaatiota, joten vastasyntyneilläkin sitä suositellaan käytettäväksi infuusiona. Lääke metaboloituu maksan ja munuaisten kautta. Lääkkeen puhdistuma vastasyntyneillä on nopeampaa kuin isommilla lapsilla ja aikuisilla, mutta eliminaatio näyttää olevan vakio, 3–6 minuuttia. Remifentaniili on havaittu tehokkaaksi analgeetiksi kirurgian aikana annoksella 1 µg/kg ja jatkuvana infuusiona 0,1–1,0 µg/kg/min³¹. Remifentaniili voisi olla ideaalinen analgeetti neurokirurgisille vastasyntyneille lyhyen vaikutuksensa takia. Lääkkeen etuna on myös mahdollisuus nopeaan ekstubatioon anestesian jälkeen.

Lääke voi aiheuttaa bradykardiaa ainakin sydänleikatuille vastasyntyneille³⁰. Induktion aikana glykopyrrolaatti tai atropiini voi ehkäistä bradykardiaa. Remifentaniilin on myös todettu aiheuttavan hengityslamaa, isommilla lapsilla vaikutus on todettu annoksella 0,05–0,3 µg/kg/min. Intubaatioannoksilla 1–4 µg/kg ei ole raportoitu bradykardiaa tai hengityslamaa³⁰. Remifentaniilin on raportoitu aiheuttavan lihasten rigiditeettiä vastasyntyneillä. Lääkkeelle kehittyy myös nopeasti toleranssi, minkä seurauksena muita opiaatteja tarvitaan suurempia määriä. Remifentaniilia pidetään turvallisena ja tehokkaana annoksella ≤0,25 µg/kg/min³², mutta vastasyntyneillä lääkkeen vaikutuksia ei ole riittävästi arvioitu tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi.

Parasetamoli

Parasetamoli on yleisin kuume- ja kipulääke lapsilla mukaan luettuna vastasyntyneet. Suositeltu annos lapsille on 10–15 mg/kg suun kautta otettuna 3 kertaa vuorokaudessa. Rektaalaisesti annosteltuna riittävän analgesian saavuttaminen ja toisaalta taas vaikutusajan kesto on vaihteleva. Vastasyntyneelle voidaan antaa rektaalaisesti 10–15 mg/kg kerta-annoksia 6–8 tunnin välein, jolla saavutetaan turvallinen plasmapitoisuus. Täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja > 32 raskausviikolla syntyneillä

keskosilla turvallinen kumulatiivinen päiväannos on 60 mg/kg ja 28–32 raskausviikolla syntyneillä keskosilla 40 mg/kg/vrk (20 mg/kg × 2/vrk). Yliannostuksen on havaittu aiheuttavan maksan vajaatoimintaa vastasyntyneillä ja lapsilla.¹⁷

Anesteetit

Ketamiini

Ketamiini on NMDA-reseptorin antagonisti, jolla on sekä anesteettinen että analgeettinen vaikutus. Lääkkeen vaikutusaika on lyhyt eikä sillä ole haitallisia vaikutuksia verenkiertoon tai hengitykseen. Lapsilla ketamiinia käytetään sekä induktiossa että anestesian ylläpidossa. Edullisten kardiovaskulaaristen ominaisuuksien takia sitä käytetään etenkin kriittisesti sairaiden ja sydänsairaiden lasten anestesiassa. S-ketamiinilla on raportoitu olevan verenkiertoa stabiloivien vaikutusten lisäksi neuroprotektiivista vaikutusta³³.

Ketamiinia käytetään tavallisesti 0,5–2 mg/kg iv boluksina. Preoperatiivinen ketamiini vähentää sentraalista herkistymistä kipuaistimukselle, morfiinin tarve on vähäisempää ensimmäisten 24 tunnin aikana ja postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun riski pienenee. Vastasyntyneillä 1 mg/kg bolus imujen yhteydessä vähentää kipuaistimusta, mutta sillä ei ole vaikutusta sykkeeseen tai verenpaineeseen³⁴. Jatkuvana infuusiona sitä käytetään esimerkiksi lasten tehohoidossa sedatiivina respiraattorihoidon aikana yhdessä muiden anesteettien kanssa.

Lapsilla ketamiinin on raportoitu aiheuttavan laryngospasmiä, hengitysvajaausta, lisääntynyttä hengitysteiden limaneritystä ja pahoinvointia. Ketamiinilla on myös laajasti tunnettu psykomimeettinen vaikutus. Krooniseen käyttöön on todettu liittyvän skitsofrenian kaltaisia muutoksia prefrontaaliosella aivokuorella. Bentsodiatsepiinien liittämisen ketamiinin rinnalle on havaittu vähentävän psyykkisiä oireita. Ketamiini lisää aivoverenkiertoa ja kallonsisäistä painetta. Vaikutus tulee esiin spontaanin hengityksen aikana, mutta ei kontrolloidun hengityksen aikana, joten vaikutuksen epäillään olevan sekundaarista hypoventilaatiosta ja hiilidioksidiretentiosta johtuvaa. Ketamiinin käyttö on kuitenkin kontraindisoitu kohonneen aivopaineen yhteydessä. Eläinkokeissa ketamiinin on havaittu aiheuttavan neuronien apoptoosia ja solukuolemaa suurilla annoksilla (40 mg/kg) ja pitkittyneen altistuksen aikana. Samanaikaisen GABA-agonistin käytön on havaittu lisäävän neurotoksista vaikutusta.^{33,35}

Midatsolaami

Bentsodiatsepiineja on käytetty vastasyntyneen sedaatioon etenkin hengityskonehoidon aikana ja kipulääkitykseen liitettynä postoperatiivisesti. Bentsodiatsepiinien aiheuttama sedaatio välittyy GABA-reseptoreiden kautta. Midatsolaami on lyhytvaikutteinen bentsodiatsepiini, minkä takia se on erityisen suosittu vastasyntyneiden sedatiivina. Vaikka lääkkeen puoliintumisaika on esim. diatsepiinia huomattavasti lyhyempi, vastasyntyneillä ja etenkin keskosilla eliminaatio on hidasta maksan ja munuaisten toiminnan epäkypsyydestä johtuen.

Midatsolaami-infuusio 20–60 µg/kg/h annoksella on tehokas sedatiivi lumelääkkeeseen verrattuna vastasyntyneillä³⁶. Meta-analyyssissä havaittiin midatsolaamilla sedatoitujen vastasyntyneiden tehohoidon pitkittyvän lumelääkeryhmään verrattuna. Aivoverenvuotojen ilmaantuvuudessa tai kuolleisuudessa ei todettu eroa midatsolaami- ja lumelääkeryhmien välillä. Yksittäisessä satunnaistetussa keskosilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin midatsolaamiryhmässä merkitsevästi enemmän neurologisia komplikaatioita (vaikea aivoverenvuoto tai periventrikulaarinen leukomatalasia) morfiini- ja lumeryhmään verrattuna³⁷. Kirjallisuudessa on raportoitu midatsolaamin kertaannoksiin ja infuusioon liittyvän ohimeneviä neurologisia oireita, kuten tajunnan tason alenemaa, näköhäiriöitä, hypertoniaa ja hypotoniaa, dyskinettisiä liikkeitä sekä myoklonusta ja epileptistä aktiviteettia EEG:ssä. Ennenaikaisilla keskosilla midatsolaamihoidon on havaittu hidastavan aivoverenkiertoa³⁸. Osa neurologisista oireista voi sitten olla seurausta ohimenevästä aivojen hypoperfuusiosta. Vastasyntyneiden midatsolaamihoitoon on syytä suhtautua kriittisesti mahdollisten haitallisten pitkäaikaisseurausten takia.

Tiopentaali

Tiopentaali on käytössä vastasyntyneiden induktiölääkkeenä. Se toimii GABA-agonistina, jota kautta anesteettinen vaikutus ilmaantuu. Tiopentaalin on raportoitu vähentävän mm. intubaation aiheuttamaa vagaalista refleksiä sekä intubaation aikaista sympaattista vastetta suun ja nielun alueen manipuloinnille. Induktiölääkkeenä tiopentaalin annoksella 6 mg/kg on havaittu nopeuttavan intubaatiota, vähentävän sen aikaista bradykardiaa ja stabiloivan verenpainetta lumelääkkeeseen verrattuna³⁹. Tiopentaalin jakaantumistilavuus on suurempi ja eliminaatioaika pidempi verrattuna isompiin lapsiin. Asfyktisilla vastasyntyneillä 1,5–2 vrk

kestäneen tiopentaali-infuusion jälkeen lääketä on mitattavissa elimistössä vielä 2–5 vrk ajan⁴⁰. Vaikeasti asfyktisillä vastasyntyneillä tiopentaali-infuusion (24 h) todettiin aiheuttavan verenpaineen laskua lumekontrolloidussa tutkimuksessa⁴¹. 12 kuukauden seurantatutkimuksessa tiopentaali- ja lumeryhmän välillä ei havaittu eroa neurologisessa selviytymisessä⁴¹. Eläinkokeissa 5–25 mg/kg kerta-annosten ei ole havaittu assosioituvan akuutteihin tai pitkäaikaisiin neurologisiin ongelmiin³⁵.

Propofoli

Propofoli on nopea- ja lyhytvaikutteinen verrattuna esimerkiksi ketamiiniin⁴². Propofoliin liittyy kuitenkin lisääntynyt riski hypotensiolle ja apneoilta ketamiiniin verrattuna. Propofoli-infuusion on havaittu aiheuttavan metabolista asidoosia, rbdomyolyyasia, hypotensiota ja hengityslamaa sekä lisäävän jopa kuolleisuutta pitkäaikaisena infuusiona. Lapsilla on raportoitu pitkäaikaisen infuusion jälkeen epileptisiä kohtauksia, ataksiaa ja hallusinaatioita. Eläinkokeissa propofolin on todettu aiheuttavan neurodegeneraatiota ja pitkäaikaisvaikutuksena oppimis- ja käytösongelmia³⁵.

Propofolia (2,5 mg/kg) on verrattu morfiini-atropiini-suksinyylikoliini yhdistelmään induktiolääkkeenä vastasyntyneillä satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa propofoli todettiin yhdistelmää nopeammaksi induktiolääkkeeksi eikä tutkimuksessa havaittu eroa hemodynaamikassa tai aivoverenvuotojen ilmaantuvuudessa⁴³.

Propofolin tehoa ja turvallisuutta ei ole riittävästi tutkittu vastasyntyneillä eikä se ole käytössä vastasyntyneiden induktiolääkkeenä tai anesteetina.

Inhaloitavat anesteetit

Inhaloitavista anestesia-aineista sevofluraania käytetään hyväkuntoisten vastasyntyneiden balansoidun anestesian ylläpidossa. Sevofluraanin on NMDA-antagonisti ja GABA-agonisti. Sevofluraani on saavuttanut laajan käytön vastasyntyneiden ja lasten kombinaatioanestesiassa, koska sillä saadaan aikaan nopea induktio ja herääminen, eikä se ärsytä hengitysteitä. Sevofluraani on havaittu tehokkaaksi ainoana anesteettina vastasyntyneen anestesiassa jo induktiovaiheesta alkaen⁴⁴. Imeväisillä sevofluraanianestesian jälkeen on todettu ohimenevää QT-ajan pidentymää⁴⁵. Inhaloitavat anesteetit mukaan lukien typpioksidiuuli lamaavat sydäntä ja verenkiertoa, joten kriittisesti sairailta ja sydänsairailta laskimoanestesia on suotavaa. Typpioksidiuuli potentoi muiden kaasujen vaikutusta,

lisäksi se laajentaa kaasupitoisia onteloita, joten se on kontraindistoitu palleatyrän, gastroskiisin, omfaloseelen ja suolileikkausten yhteydessä. Samoin sitä on syytä välttää, jos vastasyntyneellä on pneumothorax tai lobaariemfyseema.

Sevofluraani voi aiheuttaa epileptistä aktiiviteettia. Yksittäisessä tapausselostuksessa raportoitiin vastasyntyneellä kouristuskohtaus sevofluraanianestesian jälkeen ilman muita merkittäviä riskitekijöitä⁴⁶.

Vastikään julkaistussa koe-eläintyössä todettiin, että kuuden tunnin kestoisen 3 % sevofluraanianestesia aiheutti neuronien apoptoosia ja myöhemmin samoilla koe-eläimillä pysyviä oppimisongelmia ja autismin kirjoon kuuluvia käytöshäiriöitä⁴⁷.

Anesteettien pitkäaikaisvaikutukset

Hiljattain julkaistussa retrospektiivisessä seurantatutkimuksessa raportoitiin alle vuoden ikäisenä urologista leikkausta varten yleisanestesiassa hoidetuilla lapsilla 23 %:lla käytösongelmia teini-iässä⁴⁸. Potilaat oli hoidettu pääosin inhalaatioanestesiassa (halotaani, enfluraani tai isofluraani). Tutkimuksessa ei ollut mukana kontrollihenkilöitä. Toisessa tutkimuksessa selvitettiin oppimisongelmia 5357 lapsen kohortista, jossa 593 lasta oli hoidettu yleisanestesiassa alle 4 vuoden iässä⁴⁹. Yhteen anestesiahoitoon ei havaittu assosioituvan oppimisongelmia. Lapsilla, jotka olivat altistuneet kahdelle tai useammalle anestesialle, todettiin merkittävästi suurentunut riski oppimisongelmille. Tutkimuksessa ei voitu kuitenkaan sulkea pois perussairauden aiheuttamaa vaikutusta oppimisongelmien kehittymiselle.

Seuranta anestesian jälkeen

Vastasyntyneillä on isompiin lapsein verrattuna suurentunut riski leikkauksen ja anestesian jälkeisiin apneoihin. Etenkin keskosena syntyneillä lapsilla 41–46 raskausviikkoa vastaavassa kehitysiässä apneaa esiintyy arviolta 20 %:lla nukutuksessa tehtyjen toimenpiteiden jälkeen. Apneariskin on arvioitu olevan edelleen suurentunut varhaisen (< 2 h) leikkauksen jälkeen ilmaantuneen apnean jälkeen. Vastasyntyneet, joilla on tiedossa oleva infektio, etenkin sepsis, hypoglykemia, aivoverenvuoto tai hypotermia, tarvitsevat myös pidempää postoperatiivista seurantaa.

OYS:ssa suositellaan täysiaikaisena syntyneille leikkauksen jälkeistä 24 tunnin apneavalvontaa 48 viikon postkonseptuaali-ikäen saak-

ka. Raskausviikoilla 32–35 syntyneille keskosille suositellaan apneavalvontaa 54 viikon post-konseptuaali-ikään saakka ja 32. raskausviikolla tai sitä pienemmillä viikoilla syntyneitä keskosia seurataan leikkauksen jälkeen tehostetusti 56 viikon postkonseptuaali-ikään saakka. □

Kirjallisuus

- Polin, Fox, Abman. *Fetal and Neonatal Physiology*. 3rd edition 2004
- Pereira e Silva Y, Gomez RS, Marcatto Jde O, Maximo TA, Barbosa RF, Simões e Silva AC. Morphine versus remifentanyl for intubating preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Jul; 92(4): F293–4
- Bachiller P, McDonough JM, Feldman JM. Do New Anesthesia Ventilators Deliver Small Tidal Volumes Accurately During Volume-Controlled Ventilation? *Anesth Analg* 2008; 106: 1392–1400
- Saugstad O. Take a breath—but do not add oxygen (if not needed). *Acta Paediatr*. 2007 Jun; 96(6): 798–800
- Sola A. Oxygen in neonatal anesthesia: friend or foe? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008 Jun; 21(3): 332–9
- Hampson-Evans D, Morgan P, Farrar M. Pediatric Laryngospasm. *Pediatr Anesth* 2008; 18: 303–307
- Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Pain, anaesthesia, and babies. *Lancet*. 1987 Nov 21; 2(8569): 1210
- Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987 Nov 19; 317(21): 1321–9.
- Bellú R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst. Rev* 2008 Jan 23 (1): CD004212
- Farrington EA, McGuinness GA, Johnson GF, Erenberg A, Leff RD. Continuous intravenous morphine infusion in postoperative newborn infants. *Am J Perinatol*. 1993 Jan; 10(1): 84–7
- Esmail Z, Montgomery C, Courtrn C, Hamilton D, Kestle J. Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paediatr Anaesth*. 1999; 9(4): 321–7
- van Dijk M, Bouwmeester NJ, Duivenvoorden HJ, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, de Boer JB. Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0–3-year-old infants; a double-blind randomized controlled trial. *Pain*. 2002 Aug; 98(3): 305–13
- Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, Lehr VT, Anand KJ. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther*. 2005 Jun; 27(6): 877–99
- Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL, Strauss SG, Shen DD. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anesth Analg*. 1998 May; 86(5): 958–63
- Tibboel D, Anand KJ, van den Anker JN. The pharmacological treatment of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005 Apr; 10(2): 195–205
- Goldstein RF, Brazy JE. Narcotic sedation stabilizes arterial blood pressure fluctuations in sick premature infants. *J Perinatol*. 1991 Dec; 11(4): 365–71
- Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med*. 2002 Oct 3; 347(14): 1094–103
- Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, Boyle EM, Carbajal R, Bhutani VK, Moore MB, Kronsberg SS, Barton BA; NEOPAIN Trial Investigators Group. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*. 2004 May 22; 363(9422): 1673–82
- MacGregor R, Evans D, Sugden D, Gaussen T, Levene M. Outcome at 5–6 years of prematurely born children who received morphine as neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998 Jul; 79(1): F40–3
- Koehntop DE, Rodman JH, Brundage DM, Hegland MG, Buckley JJ. Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. *Anesth Analg*. 1986 Mar; 65(3): 227–32
- Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet*. 1987 Jan 10; 1(8524): 62–6
- Hamon I, Hascoët JM, Debbiche A, Vert P. Effects of fentanyl administration on general and cerebral haemodynamics in sick newborn infants. *Acta Paediatr*. 1996 Mar; 85(3): 361–5
- Yaster M, Deshpande JK. Management of pediatric pain with opioid analgesics. *J Pediatr*. 1988 Sep; 113(3): 421–9
- Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J, Meretoja O, Fellman V. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. *J Pediatr*. 1999 Feb; 134(2): 144–50
- Franck LS, Vilardi J, Durand D, Powers R. Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Crit Care*. 1998 Sep; 7(5): 364–9
- Pokela ML. Effect of opioid-induced analgesia on beta-endorphin, cortisol and glucose responses in neonates with cardiorespiratory problems. *Biol Neonate*. 1993; 64(6): 360–7
- Pokela ML, Koivisto M. Physiological changes, plasma beta-endorphin and cortisol responses to tracheal intubation in neonates. *Acta Paediatr*. 1994 Feb; 83(2): 151–6
- Pokela ML, Ryhänen PT, Koivisto ME, Oikola KT, Saukkonen AL. Alfentanil-induced rigidity in newborn infants. *Anesth Analg*. 1992 Aug; 75(2): 252–7
- Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J, Fellman V. Alfentanil as procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996 Sep; 75(2): F103–7
- Marsh DF, Hodkinson B. Remifentanyl in paediatric anaesthetic practice. *Anaesthesia*. 2009 Mar; 64(3): 301–8
- Davis PJ, Lerman J, Suresh S, McGowan FX, Coté CJ, Landsman I, Henson LG. A randomized multicenter study of remifentanyl compared with alfentanil, isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. *Anesth Analg*. 1997 May; 84(5): 982–9
- Davis PJ, Galinkin J, McGowan FX, Lynn AM, Yaster M, Rabb MF, Krane EJ, Kurth CD, Blum RH, Maxwell L, Orr R, Szmuk P, Hechtman D, Edwards S, Henson LG. A randomized multicenter study of remifentanyl compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. I. Emergence and recovery profiles. *Anesth Analg*. 2001 Dec; 93(6): 1380–6
- Bhutia AT. Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol*. 2007 Oct; 31(5): 303–8
- Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Huttunen P, Fellman V. Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Jul; 85(1): F53–6
- Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg*. 2008 Jun; 106(6): 1681–707
- 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
- Anand KJS, McIntosh n, Lagercrantz H, Young TE, Vasa R, Barton BA. Analgesia and Sedation in Preterm Neonates Who Require Ventilatory Support. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 331–338
- van Alfen-van der Velden, Hopman JC, Klaessens JH, Feuth T, Sengers RC, Liem KD. Effects of midazolam and morphine on cerebral oxygenation and hemodynamics in ventilated premature infants. *Biol Neonate* 2006; 90(3): 197–202
- Bhutada A, Sahni R, Rastogi S, Wung JT. Randomised controlled trial of thiopental for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Jan; 82(1): F34–7
- Demarquez JL, Galperine R, Billeaud C, Brachet-Liermain A. High-dose thiopental pharmacokinetics in brain-injured children and neonates. *Dev Pharmacol Ther*. 1987; 10(4): 292–300
- Goldberg RN, Moscoso P, Bauer CR, Bloom FL, Curless RG, Burke

- B, Bancalari E. Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 1986 Nov; 109(5): 851–6
42. Vardi A, Salem Y, Padeh S, Paret G, Barzilay Z. Is propofol safe for procedural sedation in children? A prospective evaluation of propofol versus ketamine in pediatric critical care. *Crit Care Med.* 2002 Jun; 30(6): 1231–6
43. Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, Ravindranathan H, Awad J, Oei J. Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2007 Jun; 119(6): e1248–55
44. Hassid S, Nicaise C, Michel F, Vialet R, Thomachot L, Lagier P, Martin C. Randomized controlled trial of sevoflurane for intubation in neonates. *Paediatr Anaesth.* 2007 Nov; 17(11): 1053–8
45. Loeckinger A. Sustained prolongation of the QTc interval after anesthesia with sevoflurane in infants during the first 6 months of life. *Anesthesiology.* 2003 Mar; 98(3): 639–42
46. Hsieh SW, Lan KM, Luk HN, Jawan B. Postoperative seizures after sevoflurane anesthesia in a neonate. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 May; 48(5): 663
47. Satomoto M, Satoh Y, Terui K, Miyao H, Takishima K, Ito M, Imaki J. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *Anesthesiology.* 2009 Mar; 110(3): 628–37
48. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, Veenhuizen M, Bruens M, Sinnema G, de Jong TP. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology.* 2009 Apr; 110(4): 805–12
49. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, Gleich SJ, Schroeder DR, Weaver AL, Warner DO. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009 Apr; 110(4): 796–804
- Samasta aiheesta aiemmin Finnanestissa: Karjalainen Tiina. Vastasyntyneen anestesia. Finnanest 2003; 36: 140–151*

Outi Peltoniemi

LT, lastentautien erikoislääkäri,
anestesiologiaan erikoistuva lääkäri
outi.peltoniemi[a]ppshp.fi
Oulun yliopistollinen keskussairaala,
Anestesiologian ja tehohoidon klinikka