

LIJEČENJE BOLI U NOVOROĐENČADI

SUADA HELJIĆ*

Do prije dvadesetak godina bol u novorođenčadi je bila široko podcijenjena i neadekvatno tretirana, a uobičajeno je bilo vjerovanje da novorođenčad ne osjećaju bol ili je osjećaju manje nego odrasle osobe. Tek u posljednja dva desetljeća ustanovljen je sofisticiran medicinski pristup da su novorođenčad veoma osjetljiva na bol te da je potrebno liječenje koji će smanjiti nepotrebnu patnju koja može imati dugoročne štetne posljedice. Ponavljanim bolnim stimulusima u JNIL najviše su izložena vulnerabilna pretermijska novorođenčad "najmanji i najbolesniji", koja i inače nose najveći rizik nepovoljnog neurorazvojnog ishoda. Svaka zdravstvena ustanova koja osigurava liječenje i njegu novorođenčadi treba implementirati efektivan program prevencije boli, koji obuhvaća strategiju za rutinsku procjenu boli, smanjenje broja bolnih i stresnih postupaka na minimum, te korištenje pristupačnih i efektivnih nefarmakoloških opcija liječenja u toku izvođenja rutinskih bolnih procedura. Farmakološko liječenje koje uključuje opioidne analgetike potrebno je provoditi radi eliminacije boli povezane s kirurškim intervencijama ili drugim velikim postupcima.

Deskriptori: NOVOROĐENČE, BOL, LIJEČENJE

UVOD

Do prije dvadesetak godina bol kod novorođenčadi bila je široko podcijenjena, a analgetici su korišteni rijetko, čak i nakon kirurških intervencija (1). Vjerovanje da novorođenčad ne osjećaju bol temeljilo se na pogrešnim pretpostavkama da je živčani sustav novorođenčadi nezreo i da zbog toga nije potrebna medikacija (2). Iako su posljednja istraživanja pokazala porast svjesnosti o akutnoj boli među zdravstvenim radnicima, još uvijek je malo objavljenih studija koje se odnose na kroničnu bol i stres kod novorođenčadi (3, 4).

S obzirom da novorođenčad ne mogu verbalizirati, ona u potpunosti ovisi o drugima - da drugi prepoznaju, procjene i tretiraju njihovu bol. Osim etičkog aspekata potrebe prepoznavanja i liječenja boli kod novorođenčadi, istraživanja ukazuju i na moguće dugoročne posljedice

ce ponavljane boli kod vulnerabilne novorođenčadi: poremećaj senzitivnosti na bol, što se može proteći do adolescencije, emocionalne poremećaje, poremećaje ponašanja, teškoće učenja (5-8).

Fiziologija boli u novorođenčadi

Percepcija boli općenito je moguća ako je ustanovljen funkcionalni put prijenosa bolnih stimulusa koji obuhvaća nociceptore, nociceptivne putove, spinalnu moždinu te supraspinalne strukture za procesuiranje boli (thalamus, somatosenzorni korteks). Nociceptori su senzorni receptori koji šalju signale koji dovode do percepcije boli u odgovoru na potencijalni stimulus koji bi mogao dovesti do ozljede. Razvoj nociceptivnih putova i prenošenje signala do prenaturnog mozga (pri čemu je krucijalna spinalnotalamička veza) kompletni su od sredine do kraja drugog trimestra trudnoće (16. do 24. tjedna). Nedostatak mijelina ranije je smatran dokazom da prijenos boli kod novorođenčadi nije moguća. Međutim, nociceptivni impulsi se čak i kod odraslih osoba prenose nemijeliziranim vlaknima (3). Čak štoviše, novorođenčad proizvodi supstancu P - medijator boli i

imaju niži nivo endorfina koji služi kao prirodni analgetik (9). Prema tome, neuroanatomske komponente i neuroendokrini sistemi su prije 25. tjedna gestacije dovoljno razvijeni da omoguće prijenos bolnih stimulusa. Fiziološki odgovori na bihevioralnom, kardiovaskularnom, respiratornom, endokrinom i metaboličkom sistemu kod novorođenčadi slični su onima kod starije djece ili odraslih.

Koje postupke kod novorođenčadi možemo smatrati bolnim? Općenito, ako je neki postupak bolan kod odraslih osoba, treba ga smatrati bolnim i za novorođenče čak iako je nedonošče. Čak štoviše, nezrelost organa i fizioloških sistema, metabolička i hormonska nestabilnost čine novorođenčad mnogo osjetljivijom na nociceptivnu bol. Komparirano sa starijim dobnim skupinama novorođenčad osim što ispoljavaju veću senzitivnost na bol imaju i mnogo veću sklonost prema dugotrajnim efektima bolne stimulacije (9).

Najvećem broju bolnih stimulusa izložena su nedonoščad u Jedinici intenzivnog liječenja, dakle, osjetljiva skupina koja i inače nosi najveći rizik za kasniju pojavu neurorazvojnih sekvela, što pred-

*Pedijatrijska klinika KCU
Klinički Centar Univerziteta Sarajevo

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sci. Suada Heljić
Pedijatrijska klinika KCU Sarajevo
71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
E-mail: heljicsuada@hotmail.com

stavlja tzv. "double-hit" fenomen (10). Nedonoščad i ugrožena novorođenčad u JNIL svakodnevno iskuse veliki broj postupaka koje se kategoriziraju veoma bolnim (7-10 bodova na skali do 10), kao što su: intubacija, sukcija, venepunkcija, punkcija pete, plasiranje torakalnog drena i dr., zatim onih koje su umjerenno bolne (4-7 bodova na skali do 10): postavljanje na CPAP, nazofaringealna sukcija, plasiranje urinarnog katetera, uklanjanje transkutane elektrode za sat. O₂ i dr.), kao i veći broj manje bolnih i stresnih postupaka (do 3 boda na skali do 10): radiografija, kranijalna ultrazvučna pretraga, uklanjanje kardijalnih elektroda, insercija i uklanjanje umbilikalnog katetera i dr. (11).

Procjena boli i stresa kod novorođenčadi

Optimalna kontrola boli zahtijeva kompetentnu procjenu koju je veoma teško primijeniti kod novorođenčadi. Skale procjene, s obzirom na nemogućnost verbalizacije boli trebale bi biti multidimenzionalne kombinirajući bihevioralne i fiziološke indikatore (12, 3). Bihevioralni indikatori reflektiraju promjene ponašanja: izraze lica, pokrete tijela, karakter plača. Izrazi lica (uz slikovnu demonstraciju koja odražava gradaciju boli) pokazuju grimasiranje, stiskanje očiju, lepršanje nosnicama, drhtanje brade, duboke nazolabijalne brazde. Fiziološki indikatori registriraju promjene srčane radnje, disanja, krvnog tlaka, saturacije O₂, intrakranijalnog tlaka. Biokemijski indikatori koji se odnose na povećano lučenje hormona stresa mogu se naći pri dugotrajnoj boli: povišeno lučenje kortizola, kateholamina, glukagona, hormona rasta, renina, aldosterona, ADH, a smanjeno lučenje inzulina. "Near-infrared spectroscopy" je nova metoda slična fMRI koja mjerenjem oksigenacije mozga pokušava objektivizirati kortikalno procesuiranje boli (11).

Sedacija sama po sebi ne osigurava oslobađanje od boli i može maskirati odgovor novorođenčeta na bol. Također, izostanak bihevioralnih odgovora (plač, pokreti) samo po sebi ne ukazuje na nedostatak boli. Kad bol traje dugo nastupaju promjene fizioloških indika-

tora i promjene ponašanja: javlja se stanje pasivnosti s malo ili nimalo pokreta tijelom, bezizražajno lice, srčana radnja i respiratorna varijabilnost se smanjuju, kao i potrošnja O₂, što ukazuje na iscrpljivanje energije. Skale boli, osobito one koje se koriste postoperativno, trebaju odražavati promjene u reakcijama koji se javljaju kad je bol prolongirana (13). Postoji veliki broj skala za procjenu boli koje se koriste u Neonatalnim Jedinicama intenzivnog liječenja (14). Bez obzira koja je skala usvojena, potrebno je provoditi kontinuirani multidisciplinarni trening osoblja koji će omogućiti adekvatno prepoznavanje boli (15). "Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale (N-PASS)" je jedna najčešće korištenih skala i jedina koja može procijeniti i nivo sedacije (ocijenjen negativnim bodovima -2 do 0) i nivo agitacije (bodovi 0 do +2) koristeći parametre: plač/iritabilnost, ponašanje/stanje budnosti, facijalna ekspresija, ekstremiteti/tonus i vitalni znaci (HR, BP, RR, Sat O₂) (14). Još uvijek ne postoje skale koje bi adekvatno procijenile bol kod paralizirane i neurološki oštećene djece (16).

Liječenje boli kod novorođenčadi potrebno je provoditi nefarmakološkim i farmakološkim sredstvima, uz educirano osoblje i u prijateljskom okruženju.

Nefarmakološke metode analgezije

Kao dio cjelovitog programa prevencije boli, nefarmakološke metode analgezije podrazumijevaju smanjivanje broja stresnih i bolnih procedura na minimum, korištenje neinvazivnih tehnika monitoringa što je više moguće, kao i koordinaciju sa drugim aspektima razvojne podrške (17-19). Ova podrška se i inače preporučuje kod nedonoščadi s neurorazvojnim rizikom: postavljanje u fleksijski položaj, izbjegavanje nepotrebnih stresnih stimulusa (akustičkih, vizualnih, taktilnih, vestibularnih) (19). Ako je moguće, potrebno je izabrati najmanje bolni postupak (npr. venepunkcija smanjuje se potreba za punkcijama (17).

U nefarmakološke metode analgezije spada i nutritivno i nenuitritivno sisanje, pri čemu se luči serotonin koji smanjuje transmisiju bolnih stimulusa (20). Smirujući efekt ima kontakt koža-na-kožu; primjenom "kengur-metode" kod punkcije pete registrira se smanjenje boli u usporedbi s istom procedurom koja se izvodi kod novorođenčadi koja se "ne diraju" na posteljici ili inkubatoru (21). Od pomoći može biti i umotavanje djeteta. Muzika i kombinaciji s nenuitritivnim sisanjem smanjuje bol, dovodeći do reverzije fizioloških parametara (porast saturacije O₂) (19, 20).

Novorođenčad koja doje također pokazuju niži skor boli kad se usporede s onom koja se ne doje. Mogući razlozi su: visoka koncentracija šećera u majčinom mlijeku, sam akt hranjenja, kao i multisenzorijalna stimulacija (direktni dodir, miris) (22).

U nefarmakološke metode analgezije spada i oralna primjena 24% sukroze (23). Bazira se na percepciji slatkog okusa, a djeluje preko endogenog opioidnog sistema - smanjuje plač i umiruje. Može se koristiti za različite bolne procedure kod terminske i preterminske djece: punkciju pete, inserciju katetera, venepunkciju. Kod primjene ove metode potrebno je voditi računa o tome da je 90% receptora za okus raspoređeno u prva dva 2 cm od vrha jezika. Sinerhistički efekt postiže se istovremenim korištenjem cucle, čime se omogućava nenuitritivno sisanje i smirenje djeteta. Analgetski efekt za terminsko dijete postiže se dozom od 0,5 ml 24% otopine, 2 min prije bolnog postupka, a doza se može ponoviti nakon 6 sati. Doza za preterminsko dijete je 0,05 - 0,4 ml. Oralna sukroza se dobro tolerira, teoretska nuspojava je aspiracija, a hiperglikemija se može javiti kod ponavljanih doza. Ako se doze ponavljaju, potreban je monitoring GUK-a uz krevet pacijenta, praćenje i dokumentacija mogućih efekata te postojanje protokola odjela za svaku primijenjenu dozu.

Farmakološki tretman

Potrebno je pažljivo izabrati farmakološku analgeziju u kontekstu tipa i težine bolnog stimulusa, efikasnosti i sigurnosti lijeka i iskustva osoblja u

njegovom korištenju. Postoje različite opcije liječenja, pa je potrebno koristiti preporuke autoriteta (AAP, ASA i sl.) (14). Većina protokola se koristi kombinacijom različitih načina liječenja da bi se postigao sinergistički analgetski efekt i smanjila neželjena djelovanja.

Kod izvođenja malih procedura, uključujući venepunkciju, inserciju katetera, lumbalnu punkciju, može se koristiti lokalni anestetik, kao "Emla" (lidocaine i prilocaine) (14). Lokalni anestetik nije koristan kod punkcije pete, zato što je kod ove procedure stiskanje pete bolnije od uboda lancetom. Potrebno je voditi računa da se "Emla" primijeni 30 minuta prije izvođenja procedure, na intaktnu kožu i ne više od jedanput dnevno, jer bi se u protivnom mogli javiti toksični efekti transdermalno apsorbiranih anestetika, koji mogu uzrokovati "Emla" - induciranu jatrogenu methemoglobinemiju koja dovodi do oštećenja mozga i smrti djeteta (14, 24).

Opioidni analgetici su zlatni standard za tretman perioperativne boli kod novorođenčadi. Stres i predoperativnu bol treba kupirati prije kirurške intervencije. Predoperativni stres dovodi do povišene bazalne koncentracije adrenalnih kortikalnih i medularnih hormona, čime se povećava osjetljivost na dalji stres i povećava rizik za postoperativne komplikacije. Dobra perioperativna kontrola boli rezultat će boljim ishodom i manjom stopom smrtnosti (17).

Morphine i Fentanyl su opioidni analgetici koji se najčešće koriste kod novorođenčadi, većinom zbog kliničkog iskustva, mada literatura ne preporučuje ni jedan od njih posebno. Fentanyl je 50-100 puta potentniji od morfina i ne oslobađa histamine (ima duže poluvrijeme života nego kod odraslih) (25). Morphinom u dozi 0,5-0,1 mg/kg/doza i.v. uz ponavljanje doze svaka 4 sata ako je potrebno ili u kontinuiranoj infuziji postiže se sedacija i oslobađanje od postoperativne boli. Randomizirane studije nisu pokazale benefit kontinuirane primjene u odnosu na intermitentnu, vjerojatno zbog dugog poluvijeta ovih agensa u novorođenačkoj dobi (26). Potrebno je voditi računa da novorođenčad imaju ograničenu sposobnost konjugacije mor-

phina u morphine-6-glucuronide (M6G) metabolite (20 puta potentniji) i da su manje osjetljiva na analgetski efekt, zahtijevajući povećanje doze.

Kontinuirana upotreba opioidnih analgetika kod djece na mehaničkoj ventilaciji evaluirana je kroz dvije velike randomizirane studije (26, 27). U prvoj je morfij primjenjivan kontinuirano u toku 7 dana, a u drugoj 15 dana. Prva studija je pokazala da nije bilo očitog analgetskog efekta i da se nije smanjio rizik nepovoljnog neurološkog ishoda (IVH, PVL) i smrti. Druga studija je pokazala blago smanjen skor boli, također bez utjecaja na PVL, IVH i stopu smrtnosti. Međutim, obje studije su pokazale produženo vrijeme ventilacije. Nema objavljenih velikih studija s fentanilom, a male studije su pokazale povećanje parametara na respiratoru (28). Nema dovoljno dokaza na osnovu kojih se može potvrditi benefit i sigurnost midazolama kod prolongirane mehaničke ventilacije (28). Potrebno je voditi računa da svi opioidi mogu dovesti do "otvrdnuća pluća" ("wooden chest syndrome") ako se daju brzo (reverzibilno uz atracurium 0,3 mg/kg/dose). Neophodno je monitoriranje respiracija, CNS statusa i krvnog tlaka, kao i praćenje adekvatnosti oslobađanja od boli (skala boli). Doza-ovisna respiratorna depresija koju mogu izazvati opioidni analgetici reverzibilna je uz naloxone 0,1mg/kg/doza. Razvijanje tolerancije, koje zahtijeva povećanje doze i frekvencije, normalno se javlja oko petog dana terapije. Opioidi mogu dovesti do fizičke ovisnosti, te je potrebno postepeno prekidati analgeziju u toku nekoliko dana da bi se izbjegao sindrom ovisnosti.

Neopioidni analgetici

Paracetamol (5-10 mg po dozi za nedonošče i 10-15 mg za terminsko novorođenče) je široko korišten lijek za nenarkotičko oslobađanje od boli, za blagu ili umjerenu bol, npr. kod cijepjenja; koristan je kod cirkumcizije; neefektivan je za bol koja nastaje kod punkcije pete. Intravenozni paracetamol omogućava predvidljive serumske koncentracije koje se mogu monitorirati. Paracetamol dat postoperativno u kasnijem periodu reducira potrebe za morphinom, ali ga ne

treba primjenjivati samog kod jake boli niti neposredno nakon operativnog zahvata (29).

Nesteroidni anti-inflamatorni agensi (NSAIDs) kao ketorolac se rjeđe koriste u liječenju postoperativne boli kod novorođenčadi, najviše zbog nedostatka dokaza i kliničkog iskustva kod novorođenčadi (30). Upotreba ibuprofena i indomethacina pokazala se efektivnom kod zatvaranja perzistentnog ductus arteriosusa kod nedonoščadi, ali nije istraživani njihov analgetski efekt kod novorođenčadi.

Zaključak

Svaka zdravstvena ustanova koja zbrinjava novorođenčad treba usvojiti efektivan program prevencije boli koji uključuje strategiju rutinske procjene intenziteta boli, smanjivanja broja bolnih procedura, kao i efektivnu kombinaciju farmakološkog i nefarmakološkog tretmana za prevenciju boli uzrokovane rutinskim procedurama kao i oslobađanje od boli nakon kirurških zahvata.

LITERATURA

- De Lima J, Lloyd-Thomas AR, Howard RF, Sumner E, Quinn TM: Infant and neonatal pain: anaesthetists' perceptions and prescribing patterns. *BMJ* 1996; 313: 7874.
- Beyer JE, De Good DE, Ashley LC, Russell GA: Patterns of postoperative analgesic use with adults and children following cardiac surgery. *Pain* 1983; 17: 71-81.
- Anand KJS, Carr DB: The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborns and children. *Pediatric Clin North Am* 1989; 36 (4): 795-827.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics*. 2000; 105: 454-61.
- Ruda MA, Ling QD, Hohmann AG, Peng YB, Tachibana T. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. *Science*. 2000; 289: 628-31.
- Porter FL, Grunau RE, Anand KJ. Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr*. 1999; 20: 253-61.
- Anand KJ, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate*. 2000; 77: 69-82.

8. Bhutta AT, Anand KJ. Vulnerability of the developing brain: neuronal mechanisms. Clin Perinatol. 2002; 29: 357-72.
9. Anand KJS, Hickey PR: Pain and its effects in the human neonate and fetus. New Engl J Med 1987; 317 (21): 1321-6.
10. Stevens B, McGrath P, Gibbins S et al. Procedural pain in newborns at risk for neurologic impairment. Pain. 2003; 105: 27-35.
11. Simons SH, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004; 158 (6): 600.
12. Craig KD, Whitfield MF, Grunau RVE, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioral and physiological indices. Pain. 1993; 52: 287-99.
13. Chiswick ML. Assessment of pain in neonates. Lancet. 2000; 355: 6-8.
14. American Academy of Pediatrics. Prevention and Management of Pain in the Neonate. An update. Pediatrics 2006; 118: 2231-41.
15. Walden M. Pain Assessment and Management: Guideline for Practice. Glenview, IL: National Association of Neonatal Nurses; 2001. Document 1222.
16. Hodgkinson K, Bear M, Thorn J, Van Blaricum S. Measuring pain in neonates: evaluating an instrument and developing a common language. Aust J Adv Nurs. 1994; 12: 17-22.
17. Anand KJ. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001; 155: 173-80.
18. Halimaa SL. Pain management in nursing procedures on premature babies. J Adv Nurs. 2003; 42: 587-97.
19. Sizun J, Ansquer H, Browne J, Tordjman S, Morin JF. Developmental care decreases physiologic and behavioral pain expression in preterm neonates. J Pain. 2002; 3: 446-50.
20. Johnston CC, Sherrard A, Stevens B, Franck L, Stremler R, Jack A. Do cry features reflect pain intensity in preterm neonates? A preliminary study. Biol Neonate. 1999; 76: 120-4.
21. Dodds E. Neonatal procedural pain: a survey of nursing staff. Paediatr Nurs. 2003; 15: 18-21.
22. Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, Jugie M, Ville Y. Analgesic effect of breastfeeding in term neonates: randomized controlled trial. BMJ. 2003; 326: 13.
23. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. Cochrane Database Syst Rev. 2001; 4: 1069.
24. Stevens B, Johnston C, Taddio A et al. Management of pain from heel lance with lidocaine-prilocaine (EMLA) cream: is it safe and efficacious in preterm infants? J Dev Behav Pediatr. 1999; 20: 216-21.
25. Santeiro ML, Christie J, Stromquist C, Torres BA, Markowsky SJ. Pharmacokinetics of continuous infusion fentanyl in newborns. J Perinatol. 1997; 17: 135-9.
26. Simons SH, van Dijk M, van Lingen RA et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290: 2419-27.
27. Anand KJ, Hall RW, Desai N et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomized trial. Lancet. 2004; 363: 1673-82.
28. Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, Lehr VT, Anand KJ. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. Clin Ther. 2005; 27: 877-99.
29. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. Acta Anaesthesiol Scand. 2001; 45: 20-9.
30. Pappas AL, Fluder EM, Creech S, Hotaling A, Park A. Postoperative analgesia in children undergoing myringotomy and placement equalization tubes in ambulatory surgery. Anesth Analg. 2003; 96: 1621-4.

Summary

PAIN MANAGEMENT IN NEWBORNS

S. Heljić

Until twenty years ago the pain was widely underestimated and undertreated and a common belief was that neonates experienced no pain or less pain than adults. Only within the last 2 decades has the sophisticated medical establishment realized that neonates are very sensitive for pain and require medical intervention to alleviate unnecessary suffering which have the potential for harmful consequences. Neonates at greatest risk of neurodevelopmental impairment as a result of preterm birth (i.e., the smallest and sickest) are also those most likely to be exposed to the greatest number of painful stimuli in the NICU. Every health care facility caring for neonates should implement an effective pain-prevention program, which includes strategies for routinely assessing pain, minimizing the number of painful and stressful procedures performed and effectively using non-pharmacologic pain management techniques, inexpensive, and effective in helping newborns recover from painful routine procedures. Pharmacologic treatment including opioids is needed in eliminating pain associated with surgery and other major procedures.

Descriptors: NEWBORNS, PAIN, TREATMENT