

Načini merjenja in strategije zmanjševanja bolečine in stresa v neonatalni enoti intenzivne terapije

Assessment methods and strategies of pain and stress management in neonatal intensive care units

Alja Kavčič, Janja Gržinić

Izvleček

Bolečina je neugoden občutek, ki nastane ob določenem dražljaju in je rezultat zaznave in pridruženega čustvenega odziva. Novorojenčki, zlasti nedonošenčki, imajo znižano sposobnost uravnavanja bolečinskih dražljajev v primerjavi s starejšimi otroki in odraslimi, poleg tega pa je v tem obdobju osrednje živčevje v kritični fazi dozorevanja. Zato so kratkoročni in dolgoročni vplivi bolečine v tem obdobju bolj škodljivi. Kratkoročni vplivi so posledica sprememb vitalnih funkcij, ki lahko povzročijo poslabšanje osnovnega stanja in moteno prekrvavitev osrednjega živčevja, dolgoročne posledice pa se odlikavajo na makro- in mikrostrukturnih ter presnovnih spremembah osrednjega živčevja, ki so podlaga kasnejšim motnjam gibalnega, kognitivnega in psihosocialnega razvoja. V neonatalnih enotah intenzivne terapije so novorojenčki dnevno izpostavljeni pogostim bolečinskim dražljajem in okoljskim stresorjem, kot sta hrup in svetloba. Cilj zaposlenih v enotah neonatalne intenzivne terapije mora biti preprečevanje, prepoznavanje in ustrezno stopenjsko ukrepanje proti bolečini in stresu.

Ključne besede: novorojenček, bolečina, stres, neonatalna intenzivna enota.

Abstract

Pain is a negative sensation, produced by a certain stimulus, which consists of sensory perception and emotional processing. Neonates, especially preterms, have limited intrinsic pain regulation mechanisms and their central nervous system is in a critical period of maturation at the time of exposure. Therefore, short, and long-term consequences of pain are deleterious in this vulnerable population. Immediate effects of pain reflect in sympathetic activation, which impacts hemodynamics and brain perfusion. Long-term consequences manifest in macro-, micro-structural and metabolic brain changes, which lead to motor, cognitive and psychosocial dysfunction. Neonates in intensive care units are exposed to painful stimuli and environmental stressors, such as excessive noise and light daily, therefore our goal should be to minimize, recognize and appropriately treat pain and stress to improve outcome.

Key words: newborn, pain, stress, neonatal intensive care unit.

Uvod

Z napredkom medicine smo vedno uspešnejši pri ohranjanju življenja kritično bolnih novorojenčkov in nedonošenčkov (višja stopnja preživetja je povezana z večjim številom invazivnih posegov in metod zdravljenja ter več intenzivne nege, ki za to občutljivo populacijo predstavljajo pogosto izpostavljenost bolečini in okoljskim stresorjem, kot so pretirana svetloba, hrup, pogostejše rokovanje ter ločitev od matere). Trajanje hospitalizacije v intenzivnih enotah za donošene novorojenčke v povprečju znaša 5 dni, pri skrajno nedonošenih pa 80 dni. Ocenjuje se, da so novorojenčki bolečinskimi dražljajem in stresorjem v intenzivnih enotah izpostavljeni 7- do 17-krat dnevno (1). Stres in bolečino novorojenčkom v enotah intenzivne terapije povzročamo z rednimi postopki (odvzemi krvi, vstavljanje nazogastrične sonde, telesni pregledi), zmerno invazivnimi postopki (periferno vstavljeni centralni žilni dostopi, vstavljanje umbilikalnega katetra, oftalmološki pregledi, klistiranje, vstavitev urinskega katetra, neinvazivno predihavanje, lumbalna punkcija) in izrazito invazivnimi postopki (endotrahealna intubacija, invazivno mehansko predihavanje, nastavljanje centralnih žilnih dostopov, laringoskopija/bronhoskopija, vstavitev torakalnega drena, operacije). Bolečino, ki jo doživljajo novorojenčki v intenzivnih enotah, lahko razdelimo v 3 skupine: akutna bolečina (npr. venepunkcija), ustaljena bolečina (npr. obporodne poškodbe) in kronična bolečina (npr. nekrozantni enterokolitis) (2). Vrsta bolečine vpliva na izbor metode za preprečevanje oz. zdravljenje.

Negativni vpliv bolečine v obdobju novorojenčka na razvoj osrednjega živčevja je znan že več desetletij (3). Kratkoročni učinki bolečine in stresa se zrcalijo v stresnem hormonskem odzivu in spremembah vitalnih funkcij (porast krvnega tlaka in srčne frekvence, porast frekvence dihanja, dihalni premori in znižana oksigenacija), ki

lahko preko sprememb v prekrvavitvi možganov povzročijo hipoksično okvaro ali krvavitve. Dolgoročne posledice bolečine in stresa pa so posledica nevroekscitotoksičnosti in apoptoze nevronov, ki vodi do trajnih strukturnih in presnovnih sprememb osrednjega živčevja (4).

S tem prispevkom želimo povzeti dosedanje znanje na področju vpliva bolečine in stresa v novorojenčkovem obdobju ter predstaviti možnosti prepoznavanja in zmanjševanja bolečine in stresa v neonatalnih intenzivnih enotah. Prispevek je namenjen vsem zdravstvenim delavcem, ki se srečujejo s to občutljivo populacijo bolnikov.

Patofiziologija bolečine in razvoja bolečinskih poti

Bolečinski dražljaj od perifernih bolečinskih receptorjev potuje po aferentnih živčnih vlaknih do osrednjega živčevja po 3 poteh. Najpomembnejša je pot preko perifernih A-delta vlaken do talamusa in nato do primarne in sekundarne somatosenzorne skorje (t. i. spinotalamična proga). Druga pot je spinoretikularna proga, ki prenaša bolečinski dražljaj preko perifernih C-vlaken do limbičnega sistema. Tretja pot pa je spinomezencefalna proga, ki prevaja impulze do mezencefalona. Somatosenzorna skorja je ključnega pomena za zaznavanje občutka bolečine. Hipokampus in senčni režanj sta centra za pomnjenje bolečinskega dražljaja. Limbični predel je odločilen za čustveni odziv na dražljaj, hipotalamus in mezencefalon pa za fiziološki odziv in obrazno mimiko (srčna frekvenca, krvni tlak, frekvenca dihanja) (5, 6). Bolečinskemu dražljaju sledi reakcija v obliki refleksnega umika, grimas, joka, sprememb vitalnih funkcij. Nato pa osrednje živčevje poskuša dražljaj regulirati do umiritve vzdraženosti in povrnitve v izhodiščno stanje. Bolečinski prag je pri novorojenčkih nižji kot pri starejših otrocih in odraslih, predvsem zaradi omejene možnos-

ti reguliranja bolečinskega dražljaja. Ascendentne poti, ki prevajajo bolečinske dražljaje od perifernih senzornih nevronov do talamusa, dozorijo med 20. in 24. tednom gestacije, medtem ko descendentne, inhibicijske poti dozorijo šele po 40. tednu gestacije, kar pomeni, da so bolečinski dražljaji pri nedonošenčkih dodatno ojačeni (3). Po 24. tednu gestacije ima plod že razvito enak število bolečinskih vlaken kot odrasel človek, medtem ko je razmerje med številom vlaken in površino tkiva višje, kar dodatno prispeva k jakosti bolečinskega dražljaja (7). Tudi periferno zaznavanje pri nedonošenčkih še ni dozorelo, saj mehanizmi diferenciacije med dotikom in bolečino dozorijo šele med 35. do 37. tednom gestacije (8). Dodatno k bolečini prispeva tudi drugačno razmerje med nevrotansmitorji osrednjega živčevja. GABA (angl. gamma-aminobutyric acid) v prvih tednih življenja deluje ekscitacijsko in aktivira receptorje NMDA (angl. N-methyl-D-aspartate), ki imajo do 42. postmenstruacijskega tedna zvišano ekspresijo v dorzalnem rogu hrbtenjače, kjer se nahajajo bolečinske poti (9). Nedonošenčki imajo tudi slabšo zmožnost umestiti in razločevati senzorne dražljaje, kar vodi do večjega hormonskega in fiziološkega odziva (10). Po poškodbi tkiva pride pri nedonošenčkih do podaljšane hiperalgezije in alodinije, kar pripelje do razvoja kronične bolečine (11).

Vpliv bolečine na fiziološke kazalnike in avtonomno živčevje

Bolečinski dražljaj preko aktivacije simpatičnega živčevja povzroči porast srčne frekvence, porast krvnega tlaka in s tem znotrajlobanjskega tlaka, poraste tudi frekvenca dihanja, zveča se potenje kože. Vazokonstrikcija povzroči slabšo prekrvitev tkiv in znižano nasičenost krvi s kisikom. Zvišani tonus simpatičnega živčevja in znižani tonus parasimpatičnega živčevja se kaže tudi

s spremembo barve kože (marmorirana ali bleda koža), s slabostjo in siljenjem na bruhanje, kolcanjem in razširitvijo zenic (12). Vse te spremembe lahko služijo kot klinični kazalniki bolečine pri novorojenčku, imajo pa tudi neposredne negativne učinke na osnovno bolezensko stanje novorojenčka.

Vpliv bolečine in stresa v novorojenčkovem obdobju na razvoj osrednjega živčevja

Nedonošeni novorojenčki so bolečini in stresu izpostavljeni pogostejše kot donošeni novorojenčki, poleg tega je izpostavljenost bolečini in stresu bolj kritična zaradi časovnega okvira, v katerem je proliferacija ter diferenciacija nevronov najizrazitejša. Bolečina tako prispeva k procesu dismaturacije, ki je značilna vrsta možganske okvare nedonošenčkov, pri kateri pride do motnje razvoja preoligodendrocitov v astroglijo (13). Študija Ranger in sod. je pokazala, da je bila pri nedonošenih otrocih (gestacijska starost 24–32 tednov) večja izpostavljenost bolečinskemu dražljajem neodvisno povezana z manjšo debelino možganske skorje v starosti 7–8 let (14). Duerden s sodelavci je poročala, da so pri nedonošenih otrocih pod dopolnjenimi 32 tedni gestacije zgodnji bolečinski dražljaji vplivali na manjšo prostornino talamusa, mikrostrukturne spremembe kortikospinalnih poti in presnovno nezrelost v predelu talamusa v starosti 3 let (15). Poleg talamusa naj bi bolečinski dražljaji pri nedonošenih otrocih povzročali tudi manjšo prostornino amigdale, kar vpliva na kasnejši čustveni in vedenjski razvoj otroka. Enako velja za prostornino malih možganov 7-letnikov, rojenih pred dopolnjenim 32. tednom gestacije (16). Dokazano je bilo tudi, da so bolečinski posegi pri nedonošenčkih neodvisno vplivali na znižano frakcijsko anizotropijo beline in kortikospinalnih prog in na nižje razmerje N-acetil-aspartata in

holina v subkortikalni sivini (17). Zanimivo je, da so uspeli dokazati nekatere genetske variante, ki so bile povezane s slabšim izidom (manjšo prostornino hipokampusa) pri nedonošenčkih s pogosto izpostavljenostjo bolečinskemu dražljajem (18). Poleg bolečinskih dražljajev ima podoben vpliv tudi izpostavljenost drugim stresorjem (svetloba, hrup, neoptimalno temperaturno okolje). Študije so pokazale, da je izpostavljenost stresorjem v neonatalnem obdobju povezana z manjšim čelnim in parietalnim premerom možganov in s spremembami strukturne in funkcijske povezljivosti v senčnih režnjih (19).

Bolečina v zgodnjem neonatalnem obdobju, zlasti pri nedonošenčkih, tako vpliva na makrostrukturne, mikrostrukturne in presnovne spremembe osrednjega živčevja in zato vpliva na nevro-kognitivni razvoj otroka ter na somatosenzorno sprejemanje in čustveno odzivanje na bolečinske dražljaje v kasnejših obdobjih življenja. Posledice izpostavljenosti bolečini in stresu v obdobju novorojenčka so tako dolgoročne in pustijo posledice na področju kognitivnega, vedenjskega in psihosocialnega razvoja otroka (9).

Načini merjenja bolečine in stresa v neonatalni enoti intenzivne terapije

Prvi korak pri preprečevanju bolečine in stresa v neonatalni intenzivni enoti je ustrezno prepoznavanje. Obstaja več načinov, kako oceniti bolečino in stres, med katerimi so najbolj razširjene bolečinske lestvice. Treba se je zavedati, da bolečinske lestvice bolje opredelijo akutno bolečinsko stanje, niso pa bile zamišljene za spremljanje oz. opredelitev ustaljene in kronične bolečine.

Klinična ocena bolečine in stresa

Klinična ocena sestoji iz beleženja fizioloških kazalcev, ki so objektiv-

ni, vendar nanje vplivajo tudi drugi dejavniki. Drugi del klinične ocene pa je opazovanje vedenjskih vzorcev, ki pa je subjektiven. Na klinično oceno vplivata gestacijska starost in stanje čuječnosti, v katerem se nahaja novorojenček.

- Fiziološki kazalci: srčna frekvenca, krvni tlak, frekvenca dihanja, nasičenost krvi s kisikom, barva kože.
- Vedenjski vzorci: jok, grimase/obrazna mimika, gibalni vzorci, mišični tonus, tremor, klonus.

Bolečinske lestvice

Bolečinske lestvice so namenjene čim bolj objektivnemu ocenjevanju klinične ocene bolečine in stresa. Najpogostejše uporabljene bolečinske lestvice so NFCS-R (Neonatal Facial Coding System – Revised), PIPP-R (angl. *Premature Infant Pain Profile – Revised*), NPASS (angl. *Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale*), NIPS (angl. *Neonatal Infant Pain Scale*) in BPSN (angl. *Bernese Pain Scale Neonates*). Ameriška akademija za pediatrijo (angl. *American Academy of Pediatrics* – AAP) priporoča uporabo NPASS, ki je najbolj razširjena v neonatalnih enotah. Glede na študije je bila pri ujemanju ocen različnih ocenjevalcev najbolj konsistentna lestvica NFCS-R (20). Lestvica NPASS se je po metaanalizah izkazala za manj zanesljivo pri ocenjevanju stopnje sediranosti in kronične bolečine pri novorojenčkih z neinvazivno podporo dihanju ter pri oceni akutne bolečine po kirurških posegih (21). V lestvicah so se kot bolj specifični kazalniki bolečine izkazali vedenjski odzivi v primerjavi s fiziološkimi odzivi, medtem ko je bila med vedenjskimi odzivi bolj specifična ocena mišičnega tonusa kot pa ocena grimas (20). Vpliv subjektivne presoje na končno oceno po bolečinskih lestvicah lahko zmanjšamo le z izobraževanjem in usposabljanjem zaposlenih v enotah neonatalne intenzivne terapije. Vsebinska različnih bolečinskih lestvic je prikazana v Tabeli 1.

Bolečinska lestvica	Postmenstruacijska starost	Parametri	Vrsta bolečine	Točkovnik
NPASS	23–40	Fiziološki odziv: srčna frekvenca, krvni tlak, frekvenca dihanja, SpO ₂ . Vedenjski odziv: jok, obrazna mimika, mišični tonus v okončinah.	Akutna in ustaljena bolečina, sedacija	-10 do 10
NIPS	28–38	Fiziološki odziv: vzorec dihanja. Vedenjski odziv: obrazna mimika, jok, mišični tonus v okončinah.	Akutna in ustaljena bolečina	0–10
NFCS-R	25–40	Fiziološki odziv: / Vedenjski odziv: gubanje čela, stisk oči, izraz nazolabialnih gub, horizontalen stisk ustnic, zategovanje jezika.	Akutna in ustaljena bolečina	0–8
PIPP-R	26–40	Fiziološki odziv: srčna frekvenca, SpO ₂ . Vedenjski odziv: gubanje čela, stisk oči, izraz nazolabialnih gub.	Akutna in ustaljena bolečina	0–21
BPSN	27–41	Fiziološki odziv: srčna frekvenca, frekvenca dihanja, SpO ₂ , barva kože. Vedenjski odziv: čas joka, čas pomiritve, gubanje čela s stiskom oči, mišični tonus.	Akutna bolečina	0–27

TABELA 1. PRVI STOLPEC PRIKAŽUJE RAZLIČNE BOLEČINSKE LESTVICE. DRUGI STOLPEC PRIKAŽUJE POSTMENSTRUACIJSKO STAROST NOVOROJENČKOV, PRI KATERI LAHKO DOLOČENO LESTVICO UPORABLJAMO. V TRETJEM STOLPCU SO POVZETI PARAMETRI, KI JIH LESTVICE VREDNOTIJO. V ČETRTEM STOLPCU JE NAVEDEN TIP BOLEČINE, PRI KATEREM JE LESTVICA UPORABNA IN V PETEM STOLPCU JE NAVEDENA SKALA POSAMEZNE LESTVICE.

NFCS-R (angl. Neonatal Facial Coding System - Revised), PIPP-R (angl. Premature Infant Pain Profile - Revised), NPASS (angl. Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale), NIPS (angl. Neonatal Infant Pain Scale) in BPSN (angl. Bernese Pain Scale Neonates).

TABLE 1. THE FIRST COLUMN LISTS VARIOUS PAIN SCALES. THE SECOND COLUMN INDICATES THE POSTMENSTRUAL AGE OF NEWBORNS FOR WHICH EACH SCALE IS APPROPRIATE. THE THIRD COLUMN SUMMARIZES THE PARAMETERS EACH SCALE ASSESSES. THE FOURTH COLUMN IDENTIFIES THE TYPE OF PAIN EACH SCALE IS DESIGNED TO EVALUATE, AND THE FIFTH COLUMN SPECIFIES THE MEASUREMENT RANGE OF EACH SCALE.

Objektivne neinvazivne metode merjenja bolečine in stresa

V zadnjem desetletju se za namene prepoznavanja in preprečevanja bolečine uporabljajo različne objektivne neinvazivne metode:

- NIRS (angl. *Near Infrared Spectroscopy*): ob bolečini zaznamo aktivacijo možganske skorje preko dviga s kisikom nasičenega hemoglobina (22, 23).
- Merjenje prevodnosti kože: odslikava odziv avtonomnega živčevja na stres in bolečino. Bolečinska aktivacija kortikalnih in subkortikalnih regij povzroči aktivacijo simpatičnega živčevja, ki preko sprostitve acetilholina v perifernih živčnih vlaknih aktivira muskarinske receptorje ter povzroči sproščanje znoja iz žlez znojnic. To zniža upornost in poveča prevodnost kože, kar lahko izmerimo in vrednotimo (24, 25).
- Elektroencefalografija: bolečinski dražljaji povzročajo spremembe možganskih valov nad somatosenzornimi regijami; metoda dobro loči

dotik in bolečinski dražljaj po gestacijski starosti 37 tednov (8).

- Merjenje vrednosti kortizola v slini: neinvazivna laboratorijska metoda, ki je po študijah pokazala korelacijo med vrednostmi kortizola v slini in izpostavljenostjo bolečinskim dražljajem (26).
- Klinični oddelek za neonatologijo Pediatrične klinike je izvedel več raziskav, katerih namen je bil ovrednotiti različne načine merjenja bolečine pri novorojenčkih, hospitaliziranih v enoti intenzivne terapije. Dokazano je bilo, da je merjenje prevodnosti kože ustrezna metoda za prepoznavanje bolečine pri novorojenčku, vendar pa so fiziološki odzivi in bolečinski lestvici NIPS in NPASS imeli boljšo napovedno vrednost bolečinskega dražljaja kot sama meritev prevodnosti kože (27). Prav tako se je kot uporabna za prepoznavo bolečine izkazala metoda NIRS. Študija na 35 donošenih novorojenčkih pokazala, da se tkivna oksigenacija (rsO2) nad somatosenzornimi predeli možganske skorje pomembno

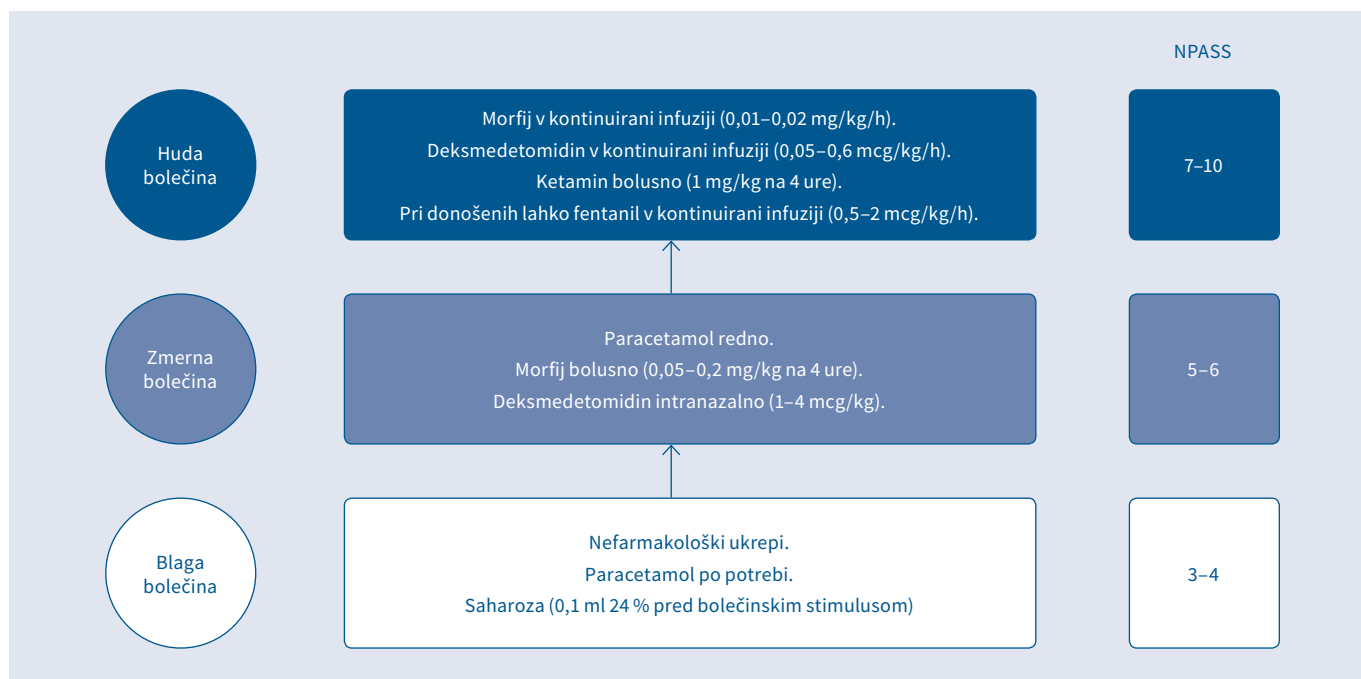
zviša ob bolečinskem dražljaju (npr. ob venepunkciji) (28).

Strategije zmanjševanja bolečine v neonatalni enoti intenzivne terapije

K preprečevanju oz. zmanjševanju bolečine pri novorojenčku, hospitaliziranem v neonatalni intenzivni enoti, pristopamo stopenjsko, in sicer glede na pričakovano in zabeleženo stopnjo bolečine. Prva linija ukrepov so konservativni nefarmakološki ukrepi, ki jim sledi zdravljenje z zdravili, in sicer od manj do bolj močnih. Prikaz protokola stopenjskega pristopa je prikazan na Sliki 1.

Konservativni nefarmakološki ukrepi

Nefarmakološki ukrepi vključujejo neprehransko sesanje, prisotnost staršev, stik kože na kožo (kengurujčkanje), dojenje, povijanje, masažo, nagovarjanje, glasbeno terapijo. Ti ukrepi zmanj-



SLIKA 1. NA SHEMI JE BOLEČINSKI SEMAFOR S TOČKAMI PO LESTVICI NPASS IN PREDLAGANI PROTIBOLEČINSKI UKREPI GLEDE NA OCENJENO STOPNJO BOLEČINE.

FIGURE 1. THE DIAGRAM PRESENTS A PAIN TRAFFIC LIGHT WITH POINTS ON THE NPASS SCALE AND SUGGESTED PAIN MANAGEMENT ACCORDING TO THE ESTIMATED LEVEL OF PAIN.

šajo vedenjske odgovore na akutne bolečinske dražljaje, znižajo reaktivnost na bolečinski dražljaj in izboljšajo uravnavanje dražljaja (29, 30). V teoriji konservativni ukrepi zmanjšujejo bolečino preko t. i. teorije vrat – ugodni senzorni občutki potujejo po ascendentnih poteh in zavirajo signale bolečinskih dražljajev preko endogenih mehanizmov v spino-talamični progi (31).

Saharoza

Saharoza je v neonatalnih intenzivnih enotah pogosto uporabljeno zdravilo, čeprav mehanizem delovanja ni v celoti pojasnjen. Hipoteze so različne – od stimulacije endogenega opioidnega sistema, tvorbe beta-endorfinov, ki so antagonisti opioidnih receptorjev, in vpletanja v dopaminergične, holinerične in serotonergične poti. Nobenega od mehanizmov niso potrdili na ljudeh (32–36). Predpostavlja se, da je glavni mehanizem enak kot pri nefarmakoloških ukrepih, in sicer vplivanje na vedenjski odziv na bolečinske dražljaje. Kljub pomembno nižjih točkah na

lestvicah bolečine ob uporabi saharoze, ta po študijah ni pomembno vplivala na porabo kisika oz. energijsko porabo, ni vplivala na raven kortizola v slini in ni vplivala na aktivacijo bolečinskih poti v hrbtenjači in možganih (37, 38).

Kar pa zadeva odmerjanja saharoze, je ena od študij pokazala, da je odmerek 0.1 ml 24-odstotne saharoze enako učinkovit kot višje koncentracije in količine zdravila (39). Bolj od vprašljive učinkovitosti pri zmanjševanju bolečine pa je zaskrbljujoč potencialno neugoden vpliv na nevrolški razvoj. Kronična stimulacija opioidnih receptorjev ter vpliv na dopaminergične, acetilholinerične in serotonergične sisteme lahko negativno vpliva na gibalni in kognitivni razvoj, kar pa je bilo zaenkrat dokazano samo s študijami na živalih (40, 41).

Protibolečinska zdravila

Paracetamol

Paracetamol ima analgetični učinek preko osrednjega živčevja, ki najverjetneje deluje preko aktivacije descen-

dentne serotoninerične poti. Njegova uporaba se priporoča zlasti za blaženje bolečine po operaciji, saj je bilo s študijami dokazano, da redna analgezija s paracetamolom zmanjša potrebo po opioidih. Sicer se njegova uporaba priporoča za blaženje blage do zmerno bolečine (6).

Opioidi

Opioidi se vežejo na opioidne receptore, kar povzroča analgezijo in sedacijo preko inhibicije ascendentnih poti v možganskem deblu, inhibicijo prevajanja po dorzalnem rogu hrbtenjače in depresijo pre- in postsinaptičnih potencialov periferno (13). Študije so poročale o mešanih rezultatih. Opioidi imajo veliko neželenih učinkov, kot so depresija dihanja, podaljšanje časa intubacije, neprenašanje enteralnega hranjenja, zaprtje, zastajanje urina, pruritus in hipotenzija. Fentanyl povzroča manj hemodinamske nestabilnosti in gastrointestinalnih težav kot morfij, znan pa je njegov učinek na povečano togost prsne koše (13). Zaključki gle-

de nevro-razvojnega vpliva so nekon-sistentni. Glede na trenutna dognanja je za nedonošenčke še vedno najpri-mernejši opioid morfij, saj se fentanil pri nedonošenčkih pretirano kopiči. Študije so namreč pokazale neodvisno povezavo med kumulativnim odmerkom fentanila pri nedonošenih in manjšo prostornino malih možganov v postmenstruacijski starosti 40 tednov (42). Tudi pri morfiju so študije poka-zale, da so bili visoki odmerki (media-ni kumulativni odmerek 1.905 mg/kg ali več) povezani z manjšo prostorni-no malih možganov, gibalnim in kogni-tivnim razvojnim zaostankom ter z vedenjskimi težavami (43).

Agonisti alfa-2-receptorja (deksmedetomidin)

Deksmedetomidin preko agonističnih učinkov na alfa-2 receptorje povzroča analgezijo, anksiolizo in sedacijo pre-ko zmanjšanja aktivacije simpatičnega živčevja v locusu coeruleus in preko zaviranja sproščanja substance P iz dor-zalnega roga hrbtenjače. Prednost pred opioidi je odsotnost učinka na motiliteto prebavil in depresijo dihanja. Najpogo-stejši neželeni učinek pa je bradikardi-ja (44). Študij, ki bi povezovale uporabo deksmedetomidina s slabšim nevro-ra-zvojnem izhodom, zaenkrat še ni, neka-tere študije so opisovale celo varovalni učinek na osrednje živčevje (13).

Ketamin

Ketamin ima analgetični, amnestični ter sedativni učinek in ga lahko upo-rablamo za lajšanje bolečine pred kratkotrajnimi invazivnimi posegi (intubacija, nastavitev centralnega venskega dostopa, vstavitev torakal-nega drena). Je najustreznejši sedativ pri hemodinamsko nestabilnih novoro-jenčkih, saj za razliko od ostalih seda-tivov povzroči porast krvnega tlaka in srčne frekvence (2). Neželeni učinki so depresija dihanja, laringospazem in možna nevrotoksičnost, a študij, ki bi opredelile dolgoročne učinke uporabe ketamina na osrednje živčevje pri novo-rojenčkih, zaenkrat še ni (45).

Lokalna analgezija

Lokalne analgezije se lahko pri novo-rojenčku poslužimo pred manj inva-zivnimi posegi, kot sta venepunkcija in lumbalna punkcija. Najpogostejši neže-len učinek je vazokonstrikcija na mestu uporabe (2).

Metode zmanjševanja bolečine, ki so v fazah raziskovanja

V zadnjih letih je več študij proučevalo uspešnost akupunkture za prepreče-vanje bolečine pri novorojenčkih. Štu-dija Chen et al. je poročala o ugodnih izidih in pozitivnem vplivu na zmanj-šanje akutnih bolečinskih dražljajev (46). Večinoma so za namene raziska-ve uporabljali avrikularno magnetno akupunkturo. Statična magnetna polja naj bi povzročala analgezijo preko blo-kade senzornih živčnih vlaken ter preko regulacije mikrožilja (47).

Stresni dejavniki v neonatalnih intenzivnih enotah

Že sam prehod novorojenčka na zunaj maternično življenje zahteva prilagodi-tev na vrsto zunanjih dražljajev. Bolni novorojenčki, hospitalizirani v enotah intenzivne terapije, pa so še dodatno izpostavljeni večji količini okoljskih stresorjev, kot so hrup, pretirana svet-loba, motnje spanja, pogosto rokova-nje in odsotnost matere. Vpliv okoljskih stresorjev se zrcali na spremembah fizioloških funkcij (premori dihanja, bradikardija, zvišan krvni tlak, zniža-na prekrvitev tkiv in nižja raven nasiče-nosti krvi s kisikom), ki vodijo v akutno poslabšanje osnovnega stanja otroka. Zavedati pa se moramo tudi daljnosež-njših posledic izpostavljenosti stresu. Vzpostavitev ter organizacija senzorič-nih poti vse do končne citoarhitekturne strukture možganske skorje je najin-tenzivnejša v zadnjih mesecih gestacije ter v prvem mesecu življenja. Je podla-ga za kasnejše zaznavno procesiranje. Izpostavljenost neustreznim slušnim,

vidnim in somatosenzornim dražljajem v času izrazite nevroplastičnosti tako lahko pusti dolgoročne posledice, ki se zrcalijo v spremenjeni povezljivosti in funkciji zaznavnih področij možganske skorje (48).

Hrup

Izpostavljenost hrupu v obdobju novoro-jenčka ima lahko dolgoročne posledice preko zakasnitve dokončne tonotopič-ne organizacije slušne možganske skor-je (48). Ameriška Akademija za Pediatrijo (AAP) je izdala priporočila za še dovolje-no jakost zvoka v neonatalnih intenziv-nih enotah, ki naj ne bi presegala 45 dB (49). Metode, ki so se po študijah izkazale kot uspešne glede preprečevanja hrupa, so: ozaveščanje zaposlenih o škodljivih učinkih hrupa, aktivno sodelovanje zdra-vstvenega osebja pri zmanjševanju hru-pa, povratne informacije osebju glede meritve hrupa, znižanje zvokov alarmov, vključevanje staršev v skrb za zmanjše-vanje hrupa (50).

Na Kliničnem oddelku za neonatolo-gijo Pediatrične klinike je bila izvede-na raziskava, ki je preučevala jakost in vpliv hrupa na fiziološke kazalnike pri novorojenčkih, hospitaliziranih v enoti intenzivne terapije. V raziskavi so neprekinjeno merili jakosti zvoka v trajanju 21 dni. Vključenih je bilo 30 novorojenčkov gestacijske starosti 34 tednov ali več. Pri vseh so merili srčno frekvenco in nasičenost hemoglobina s kisikom (SpO₂) ob sočasnem merje-nju jakosti zvoka. Ugotovljeno je bilo, da je jakost zvoka na oddelku presega-la priporočene vrednosti v dopoldan-skem, popoldanskem in nočnem času, pri čemer je bila dopoldanska izmena najhropnejša. Dokazan je bil vpliv pov-prečne jakosti zvoka na zvišanje srčne frekvence. In sicer je ob večji jakosti zvoka prišlo do porasta srčne frekven-ce. Vpliv jakosti zvoka na SpO₂ pa ni bil dokazan (51).

Svetloba

Vpliv svetlobe kot stresnega dejav-nika se v času hospitalizacije v neo-

natalnih intenzivnih enotah močno poveča. Z večjo intenzivnostjo skrbi za novorojenčka (potreba po več nadzora, natančnejši oceni kliničnega stanja in intenzivnejši zdravstveni negi) se pogosto povečuje tudi potreba po osvetlitvi. Podobno kot pri hrupu tudi izpostavljenost pretirani svetlobi v zgodnjem obdobju lahko negativno vpliva na organizacijo vidne možganske skorje in je podlaga za razvoj različnih motenj vida, od ambliopije do strabizma (52).

Po nekaterih smernicah se za nedonošene novorojenčke, rojene pred dopolnjenim 28. tednom gestacije, priporoča jakost svetlobe pod 20 luxov, medtem ko je po dopolnjenem 28. tednu gestacije še dopustna jakost svetlobe do 225 luxov (53). Izpostavljenost svetlobi lahko zmanjšamo z uporabo zaščitnih očal med fototerapijo, zastirnimi zavesami preko posteljic in inkubatorjev ter z znižanjem splošne osvetlitve v prostoru, zlasti v nočnem času.

Spanje in rokovanje

V obdobju novorojenčka je primarna aktivnost osrednjega živčevja spanje. Spanje ima ključno vlogo pri vzdrževanju ustrezne telesne temperature in zmanjševanja porabe energije, poleg tega pa je zlasti spanje v fazi REM (angl. *Rapid Eye Movement*) ključnega pomena pri dozorevanju osrednjega živčevja, celični obnovi in odstranjevanju toksičnih presnovkov v osrednjem živčevju. Študije so pokazale, da je pomanjkanje spanja v fazi REM lahko vzrok kasnejšim vedenjskim težavam in je povezano z zmanjšano površino možganske skorje (54, 55). V neonatalnih intenzivnih enotah je tako ključnega pomena, da osebje prepozna cikle spanja in budnosti ter individualno pristopa po načelu t. i. strnjene obravnave glede na stanje čuječnosti. O prepoznavanju stanja čuječnosti je priporočljivo seznaniti tudi starše oz. skrbnike, ki se vključujejo v nego novorojenčka.

Odsotnost staršev ali skrbnikov

Starši so pomemben del celostne obravnave novorojenčka v enoti intenzivne terapije. Ločitev od matere dodatno prispeva k stresnem odzivu in spremeni razmerje nevrotansmitorjev v osrednjem živčevju (4). Študije so pokazale, da donošen novorojenček loči glas matere od glasu drugih ljudi in da materin glas močneje aktivira področja možganske skorje, ki so subspecializirana za razvoj govora (56). Stik kože na kožo novorojenčka z materjo (kengurujčkanje) ima poleg ugodnih fizioloških odzivov otroka tudi pomembno vlogo pri vzpostavitvi dojenja ter navezavi otroka in staršev oz. skrbnikov, kar je nujno za kasnejše optimalno funkcioniranje v domačem okolju (57). Zdravstveno osebje mora tako spodbujati sobivanje matere, kengurujčkanje in dojenje ter vključevanje matere v nego stabilnih novorojenčkov.

Zaključek

Cilj vsake neonatalne intenzivne enote bi moral biti predvsem zmanjševanje števila bolečinskih posegov in okoljskih stresorjev. Vsaka enota mora imeti oblikovane smernice za oceno in lajšanje bolečine in stresa ter osebje, ki je izurjeno za njihovo uporabo. K zmanjševanju bolečine in stresa je treba pristopati stopenjsko, od nefarmakoloških ukrepov do zdravljenja s protibolečinskimi zdravili, ki jih stopnjujemo od manj do bolj močnih. Optimalnega protibolečinskega zdravila ni. Treba je omejevati rutinsko rabo saharoze. Za blaženje blažjih do zmernih bolečin se priporoča uporaba paracetamola, za blaženje hujših bolečin pa raba morfija in deksmedetomidina. Ves čas obravnave se je treba zavedati, da bolečina, stres in tudi neustrezno ukrepanje vplivajo na končni nevro-razvojni izid pri otrocih, zdravljenih v neonatalnih intenzivnih enotah.

Literatura

1. Cruz MD, Fernandes AM, Oliveira CR. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *Eur J Pain* (United Kingdom) 2016; 20(4): 489–98.
2. Fister P, Paro Panjan D. Bolečina pri novorojenčku. Preprečevanje in obvladovanje bolečine pri otrocih in mladostnikih. Ljubljana: Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta; 2017: 30–39.
3. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects on the human neonate and fetus. *Surv Anesthesiol* 1988; 32(4): 252.
4. Buonocore G, Bellieni CV. Neonatal pain. In: *Foet Pain* 2017: 53–63.
5. Hall RW, Anand KJS. Physiology of pain and stress in the newborn. *Neoreview* 2005; 6(2): e61–8.
6. Tucker MH, Tiwari P, Carter BS. The physiology, assessment, and treatment of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2023; 28(4): 101465.
7. Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag* 2014; 4(1): 57–67.
8. Fabrizi L, Slater R, Worley A, Meek J, Boyd S, Olhede S et al. A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Curr Biol* 2011; 21(18): 1552–8.
9. Williams MD, Lascelles BD. Early neonatal pain—a review of clinical and experimental implications on painful conditions later in life. *Front Pediatr* 2020; 8: 30.
10. Fitzgerald M, Shaw A, MacIntosh N. Postnatal Development of the cutaneous flexor reflex: comparative study of preterm infants and newborn rat pups. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 520–6.
11. Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain* 1989; 39(1): 31–6.
12. Cong X, McGrath JM, Cusson RM, Zhang D. Pain assessment and measurement in neonates: An updated review. *Adv Neonat Care* 2013; 13(6): 379–95.
13. McPherson C, Miller SP, El-Dib M, Massaro AN, Inder TE. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res* 2020; 88(2): 168–75.
14. Ranger M, Chau CMY, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson S et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One* 2013; 8(10): e76702.
15. Duerden EG, Grunau RE, Guo T, Foong J, Pearson A, Au-Young S et al. Early procedural pain is associated with regionally-specific alterations in thalamic development in preterm neonates. *J Neurosci* 2018; 38(4): 878–86.
16. Ranger M, Zwicker JG, Chau CMY, Park MTM, Chakravarthy MM, Poskitt K et al. Neonatal pain and infection relate to smaller cerebellum in very preterm children at school age. *J Pediatr* 2015; 167(2): 292–8.
17. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol* 2012; 71(3): 385–96.
18. Chau CMY, Ranger M, Bichin M, Park MTM, Amaral RSC, Chakravarty M et al. Hippocampus, amygdala, and thalamus volumes in very preterm children at 8 years: neonatal pain and genetic variation. *Front Behav Neurosci* 2019; 13: 51.
19. Smith GC, Gutovich J, Smyser C, Pineda R, Newnham C, Tjoeng TH et al. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Ann Neurol* 2011; 70(4): 541–9.
20. Kappesser J, Kamper-Fuhrmann E, De Laffolie J, Faas D, Ehrhardt H, Franck LS et al. Pain-specific reac-

tions or indicators of a general stress response? Clin J Pain 2019; 35(2): 101–10.

21. Morgan ME, Kukora S, Nemshak M, Shuman CJ. Neonatal pain, agitation, and sedation scale's use, reliability, and validity: a systematic review. J Perinatol 2020; 40(12): 1753–63.
22. Slater R, Fabrizi L, Worley A, Meek J, Boyd S, Fitzgerald M. Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. Neuroimage 2010; 52(2): 583–9.
23. Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJS. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. Pain 2006; 122(1–2): 109–17.
24. Munsters J, Wallström L, Ågren J, Norsted T, Sindelar R. Skin conductance measurements as pain assessment in newborn infants born at 22–27weeks gestational age at different postnatal age. Early Hum Dev 2012; 88(1): 21–6.
25. Prusnik J, Grženič J, Soltirovska Šalamon A. Vloga merjenja prevodnosti kože za prepoznavo bolečinskega odziva pri novorojenčkih. Zdrav Vestn 2023; 92(1/2): 3–10.
26. Peña-Bautista C, Escrig R, Lara I, García-Blanco A, Cháfer-Pericás C, Vento M. Non-invasive monitoring of stress biomarkers in the newborn period. Semin Fetal Neonatal Med 2019; 24(4).
27. Prusnik J, Grženič J, Soltirovska Šalamon A. Vloga merjenja prevodnosti kože za prepoznavo bolečinskega odziva pri novorojenčkih. Zdrav Vestn 2023; 92(1/2): 3–10.
28. Gržinič J, Paro Panjan D, Kersnik J. Obravnava novorojenčka z bolečino. Slov Pediatr 2015; 22: 64–72.
29. Pillai Riddell RR, Bucsea O, Shiff I, Chow C, Gennis HG, Badovinac S et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. Cochr Database Syst Rev 2023; 2023(6).
30. Hatfield LA, Murphy N, Karp K, Polomano RC. A systematic review of behavioral and environmental interventions for procedural pain management in preterm infants. J Pediatr Nurs 2019; 44: 22–30.
31. Bucsea O, Pillai Riddell R. Non-pharmacological pain management in the neonatal intensive care unit: managing neonatal pain without drugs. Semin Fetal Neonatal Med 2019; 24(4): 101017.
32. De Freitas RL, Kübler JML, Elias-Filho DH, Coimbra NC. Antinociception induced by acute oral administration of sweet substance in young and adult rodents: the role of endogenous opioid peptides chemical mediators and μ 1-opioid receptors. Pharmacol Biochem Behav 2012; 101(2): 265–70.
33. Gradin M, Schollin J. The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns. Pediatr 2005; 115(4): 1004–7.
34. Hajnal A, Smith GP, Norgren R. Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004; 286(1): 31–7.
35. Jones PG, Dunlop J. Targeting the cholinergic system as a therapeutic strategy for the treatment of pain. Neuropharmacol 2007; 53(2): 197–206.
36. Rebouças EC, Segato EN, Kishi R, Freitas RL, Savoldi M, Morato S et al. Effect of the blockade of μ 1-opioid and 5HT2A-serotonergic/ α 1-noradrenergic receptors on sweet-substance-induced analgesia. Psychopharmacol 2005; 179(2): 349–55.
37. Bauer K, Ketteler J, Hellwig M, Laurenz M, Versmold H. Oral glucose before venepuncture relieves neonates of pain, but stress is still evidenced by increase in oxygen consumption, energy expenditure, and heart rate. Pediatr Res 2004; 55(4): 695–700.
38. Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A et al. Oral sucrose as an analgesic drug for

procedural pain in newborn infants: A randomised controlled trial. Lancet 2010; 376(9748): 1225–32.

39. Stevens B, Yamada J, Campbell-Yeo M, Gibbins S, Harrison D, Dionne K et al. The minimally effective dose of sucrose for procedural pain relief in neonates: a randomized controlled trial. BMC Pediatr 2018; 18(1): 1–8.
40. Durrmeyer X, Vutsits L, Anand KJS, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: Integrating clinical trials and laboratory data. Pediatr Res 2010; 67(2): 117–27.
41. Tremblay S, Ranger M, Chau CMY, Ellegood J, Lerch JP, Holsti L et al. Repeated exposure to sucrose for procedural pain in mouse pups leads to long-term widespread brain alterations. Pain 2017; 158(8): 1586–98.
42. McPherson C, Haslam M, Pineda R, Rogers C, Neil JJ, Inder TE. brain injury and development in preterm infants exposed to fentanyl. Ann Pharmacother 2015; 49(12): 1291–7.
43. Zwicker JG, Miller SP, Grunau RE, Chau V, Brant R, Studholme C et al. Smaller cerebellar growth and poorer neurodevelopmental outcomes in very preterm infants exposed to neonatal morphine. J Pediatr 2016; 172(C): 81–7.
44. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, Da Rocha MG et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. J Pediatr 2014; 164(2): 276–82.
45. Bhutta AT. Ketamine: a controversial drug for neonates. Semin Perinatol 2007; 31(5): 303–8.
46. Chen KL, Lindrea KB, Quah-Smith I, Schmölzer GM, Daly M, Schindler T et al. Magnetic noninvasive acupuncture for infant comfort (MAGNIFIC) – a single-blinded randomised controlled pilot trial. Acta Pediatr 2017; 106: 1780–6.
47. McKay JC, Prato FS, Thomas AW. A literature review: the effects of magnetic field exposure on blood flow and blood vessels in the microvasculature. Bioelectromagnet 2007; 28(2): 81–98.
48. El-Metwally DE, Medina AE. The potential effects of NICU environment and multisensory stimulation in prematurity. Ped Res 2020; 88(2): 161–2.
49. Etzel R, Balk S. Noise: a hazard for the fetus and newborn. Pediatr 1997; 100(4): 724–7.
50. Ahamed MF, Campbell D, Rosen O. noise reduction in the neonatal intensive care unit-a quality improvement initiative. Am J Med Qual 2018; 33(2): 177–84.
51. Lozar Krivec J, Paro Panjan D. Vpliv hrupa na fiziološke parametre novorojenčkov. 2023. Prešernova naloga. 2023.
52. Huberman AD, Feller MB, Chapman B. Mechanisms underlying development of visual maps and receptive fields. Ann Rev Neurosci 2008; 88: 479–509.
53. Lavallée A, De Clifford-Faugère G, Garcia C, Fernandez Oviedo AN, Héon M, Aita M. PART 2: Practice and research recommendations for quality developmental care in the NICU. J Neonatal Nurs 2019; 25:160–5.
54. Mirmiran M. The importance of fetal/neonatal REM sleep. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1986; 21(5–6): 283–91.
55. van den Hoogen A, Teunis CJ, Shellhaas RA, Piller S, Benders M, Dudink J. How to improve sleep in a neonatal intensive care unit: a systematic review. Early Hum Dev 2017; 113: 78–86.
56. Filippa M, Benis D, Adam-Darque A, Grandjean D, Hüppi PS. Preterm infants show an atypical processing of the mother's voice. Brain Cogn 2023; 173: 106104.
57. Bergman NJ. Birth practices: maternal-neonate separation as a source of toxic stress. Birth Def Res 2019; 111(15): 1087–109.

Alja Kavčič, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za neonatologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana,

Slovenija

e-naslov: alja.kavcic@kclj.si

Janja Gržinič, mag. zdrav. nege,

Klinični oddelek za neonatologijo,

Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični

center Ljubljana, Slovenija

prispelelo / *received*: 4. 3. 2024

sprejeto / *accepted*: 10. 6. 2024

Kavčič A, Gržinič J. Načini merjenja in strategije zmanjševanja bolečine in stresa v neonatalni enoti intenzivne terapije. Slov Pediatr 2024; 31(3): 137–144. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2024-3-06>.