

“ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΓΑΛΑΤΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ 10% ΣΕ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ” αναλγητική δράση μητρικού γάλατος

Εμμανουήλ Δηλανάς^{1,2}, Δημήτριος Κωνσταντίνου¹, Τάνια Σιαχανίδου^{2,3}

¹MENN ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟΥ ΙΑΣΩ

²Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα", Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

³Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Αλληλογραφία: Εμμανουήλ Δηλανάς
Ισμήνης 76, ΤΚ 17675
Τηλ: 6937 491827
e-mail: dilanas@hotmail.com

Περίληψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου αποτελεί το επιθυμητό πρότυπο φροντίδας στα πρόωρα νεογνά, καθώς βελτιώνει την κλινική και νευροαναπτυξιακή έκβαση. Εντούτοις, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το είδος της παρέμβασης για την πρόληψη του πόνου στα πρόωρα νεογνά.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Η προοπτική αυτή μελέτη διενεργήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) του μαιευτηρίου ΙΑΣΩ. Περιλήφθηκαν πρόωρα νεογνά κλινικά σταθεροποιημένα, που σιτίζονταν από το στόμα. Στο πλαίσιο της τακτικής νοσηλείας, σε κάθε νεογνό, έγινε σκαριφισμός της πτέρνας δύο φορές σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Πριν το σκαριφισμό, χορηγήθηκε 0,2-0,5 ml/kg μητρικό γάλα (ΜΓ) ή διάλυμα γλυκόζης 10% στο στόμα του νεογνού. Δύο ανεξάρτητοι παρατηρητές, χωρίς να γνωρίζουν το είδος της παρέμβασης, αξιολόγησαν την αντίδραση με βάση την κλίμακα Premature Infant Pain Profile (PIPP) στους χρόνους 0-1°, 1°-2°, 2°-3°, 3°-4° και 4°-5° λεπτό μετά το επώδυνο ερέθισμα. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση της επίδρασης του ΜΓ έναντι του διαλύματος γλυκόζης στον επεμβατικό πόνο πρόωρων νεογνών, σύμφωνα με την κλίμακα PIPP.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά 23 νεογνά με μέση ηλικία κύησης (ΗΚ) 31⁺⁵ εβδομάδες (εύρος 26⁺¹-36⁺³) και μέσο βάρος γέννησης 1690 γραμμάρια (εύρος 900-2500) συμμετείχαν στη μελέτη. Τα νεογνά παρουσίασαν σημαντικά μικρότερη μέση τιμή βαθμολογίας PIPP όταν χορηγήθηκε ΜΓ σε σύγκριση με το διάλυμα γλυκόζης τόσο συνολικά ($p<0,001$), όσο και στις περιόδους 1°-2°, 2°-3°, 3°-4° και 4°-5° λεπτό μετά το επώδυνο ερέθισμα ($p<0,05$).
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το ΜΓ φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι του διαλύματος γλυκόζης 10% ως αναλγητική παρέμβαση, όταν χορηγείται πριν το σκαριφισμό της πτέρνας των πρόωρων νεογνών.

Λέξεις κλειδιά: μητρικό γάλα, διάλυμα γλυκόζης, αναλγησία, πρόωρα νεογνά

Εισαγωγή

Τα νεογνά, ιδιαιτέρως τα πρόωρα, κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΝΝ υφίστανται επώδυνες επεμβάσεις. Ο σκαριφισμός της πτέρνας αποτελεί τη συχνότερη.¹ Οι ιδιαιτερότητες των πρόωρων, αφορούν τόσο στην ανωριμότητα της οδού του πόνου, όσο και στη μεγαλύτερη νοσηρότητα, που επιφέρει αύξηση των επεμβατικών πράξεων. Συγκεκριμένα, τα πρόωρα έχουν μειωμένη ικανότητα εντοπισμού και διάκρισης των επώδυνων ερεθισμάτων καθώς και έλλειψη της ανασταλτικής οδού της αλγαισθησίας.² Παράλληλα δύο βασικοί πληθυσμοί κυττάρων του εγκεφάλου των πρόωρων, τα προολιγοδενδροκύτταρα και οι υποφλοιϊκοί νευρώνες, είναι ευαίσθητοι στη φλεγμονή και στο οξειδωτικό στρες που σχετίζονται με τον επεμβατικό πόνο.³ Σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση τις πρώτες 14 ημέρες ζωής τα νεογνά της ΜΕΝΝ υφίστανται κατά μέσο όρο 7,5-17,3 επώδυνες πράξεις ανά ημέρα.⁴ Η αυξημένη έκθεση σε επώδυνες επεμβάσεις έχει συσχετισθεί με αναπρογραμματισμό του ορμονικού συστήματος του στρες καθώς και με νευροαναπτυξιακές, αισθητικές και διαταραχές συμπεριφοράς.⁵⁻⁸ Επομένως, η πρόληψη και η αντιμετώπιση του πόνου είναι σημαντικές, τόσο από ηθικής πλευράς, όσο και επειδή τα επαναλαμβανόμενα επώδυνα ερεθίσματα έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην απώτερη έκβαση των πρόωρων. Τα νεογνά, δείχνουν την ευπάθεια τους στον πόνο μέσω ειδικών συμπεριφορών (όπως η έκφραση του προσώπου ή και το κλάμα) και μέσω της μεταβολής φυσιολογικών παραμέτρων (SatO₂, σφύξεις). Οι κλίμακες πόνου ποσοτικοποιούν τον πόνο και παρέχουν τη δυνατότητα καταγραφής της επίδρασης αναλγητικών παρεμβάσεων.⁹ Ο νεογνικός πόνος μπορεί να μειωθεί με διάφορες παρεμβάσεις συμπεριλαμβανομένης και της χορήγησης διαλυμάτων με γλυκιά γεύση και ΜΓ. Σε ανασκόπηση Cochrane (20 RCT εκ των οποίων μία περιλάμβανε και πρόωρα), τα νεογνά που έλαβαν ΜΓ ή διάλυμα σουκρόζης εμφάνισαν μικρότερη βαθμολογία σε κλίμακα αξιολόγησης πόνου. Ο θηλασμός παρουσίασε την ίδια αποτελεσματικότητα ως αναλγητική παρέμβαση με τα διαλύματα γλυκόζης ή σουκρόζης.¹⁰ Επίσης, σε μετα-ανάλυση με συμμετοχή 3785 πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών, διαπιστώθηκε ότι το διάλυμα γλυκόζης ήταν αποτελεσματικό ως αναλγητική παρέμβαση μετά από μεμονωμένη φλεβοκέντηση ή σκαριφισμό της πτέρνας.¹¹ Διάφορες δόσεις και συγκεντρώσεις διαλυμάτων σουκρόζης και γλυκόζης χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη και σε διάφορες μελέτες ως αναλγητική παρέμβαση και συγκρίνονται με τη χορήγηση ΜΓ ή με το θηλασμό.¹⁰ Η έναρξη της δράσης τους είναι άμεση, η μέγιστη επίδραση συμβαίνει μετά από 2 λεπτά και η διάρκεια είναι περίπου 5 -10 λεπτά.¹² Παρόλ' αυτά τα δεδομένα για τα πρόωρα νεογνά είναι ανεπαρκή. Γι' αυτό, είναι αναγκαίες μελέτες που να αναδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του ΜΓ ως μη φαρμακευτικής παρέμβασης μείωσης του πόνου σε πρόωρα νεογνά, τα οποία λόγω κατάστασης, μεγέθους και ανωριμότητας δεν μπορούν να θηλάσουν.¹⁰ Σκοπός της μελέτης μας ήταν η σύγκριση μεταξύ της αναλγητικής επίδρασης του ΜΓ και του διαλύματος γλυκόζης 10% σε πρόωρα νεογνά που υφίστανται σκαριφισμό της πτέρνας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για προοπτική μελέτη, που διενεργήθηκε στη ΜΕΝΝ του μαιευτηρίου ΙΑΣΩ από τον Ιούλιο έως τον Σεπτέμβριο 2019. Περιλήφθηκαν πρόωρα νεογνά ΗΚ < 37 εβδομάδες, χρονολογικής ηλικίας έως 60 ημερών, τα οποία σιτίζονταν από το στόμα εν μέρει ή εξολοκλήρου. Εξαιρέθηκαν νεογνά με καρδιοαναπνευστική αστάθεια, κατασταλτική αγωγή το τελευταίο 48ωρο, Apgar<5 στα 5 λεπτά, νευρομυϊκή δυσλειτουργία, συγγενείς ανωμαλίες, περιγεννητική ασφυξία ή τραύμα κατά τον τοκετό. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του μαιευτηρίου. Τα νεογνά που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια, εντάχθηκαν στη μελέτη, μετά από έγγραφη δήλωση συναίνεσης των γονέων τους. Έγινε καταγραφή του βάρους γέννησης, της ηλικίας κύησης, του φύλου, και του χρόνου που μεσολάβησε από τη γέννηση μέχρι την παρέμβαση. Η διαδικασία γινόταν τουλάχιστον 1 ώρα πριν το γέυμα του νεογνού. Καρδιακές σφύξεις, SatO₂ και η βασική κατάσταση – συμπεριφορά του νεογνού (εικόνα 1) καταγράφηκαν πριν την παρέμβαση για διάστημα 30 δευτερολέπτων. Στο στόμα του κάθε νεογνού χορηγήθηκαν με σύριγγα 0,2-0,5ml/kg ΜΓ και η ίδια ποσότητα διαλύματος γλυκόζης 10% σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και με τυχαία σειρά. Δύο λεπτά μετά την ενστάλαξη, ακολούθησε σκαριφισμός της πτέρνας του νεογνού από το μαιευτικό προσωπικό, με μεταλλικό σκαριφιστήρα, με σκοπό την αιμοληψία στο πλαίσιο της νοσηλείας. Βιντεοσκοπήθηκε το πρόσωπο του νεογνού και καταγράφηκαν καρδιακές σφύξεις και SatO₂ έως 5 λεπτά μετά το επώδυνο ερέθισμα από τον ερευνητή. Δύο ανεξάρτητοι παρατηρητές, που δεν γνώριζαν αν χορηγήθηκε ΜΓ ή διάλυμα γλυκόζης, αξιολόγησαν μέσω του βίντεο την αντίδραση του νεογνού στο επώδυνο ερέθισμα, με βάση την κλίμακα PIPP σε διαφορετικές περιόδους (0-1°, 1°-2°, 2°-3°, 3°-4° και 4°-5° λεπτό μετά το επώδυνο ερέθισμα). Οι παρατηρητές είχαν εκπαιδευτεί με βίντεο στην αξιολόγηση του πόνου με την κλίμακα PIPP. Στη συνέχεια υπολογίστηκε η βαθμολογία PIPP τόσο μετά τη χορήγηση ΜΓ όσο και διαλύματος γλυκόζης 10% για κάθε νεογνό και καθεμία από τις πέντε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Η κλίμακα PIPP είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη για την εκτίμηση του οξέος πόνου σε πρόωρα. Περιλαμβάνεται στις κλίμακες που έχουν αξιολογηθεί με εκτεταμένη ψυχομετρική ανάλυση, με τους ασθενείς να χρησιμεύουν και ως ομάδα ελέγχου, κατά τη μέτρηση των φυσιολογικών παραμέτρων και των αντιδράσεων συμπεριφοράς.¹³ Η κλίμακα PIPP ενσωματώνει την καταγραφή της ΗΚ, της βασικής κατάστασης, των καρδιακών σφύξεων, του SatO₂ και της έκφρασης του προσώπου των νεογνών (συνοφρύωση βλεφάρων, σφίξιμο οφθαλμών, επίταση ρινοχειλικής αύλακας) (εικόνα 1). Καθένας από τους επτά δείκτες αξιολογείται από το 0 έως το 3. Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από μηδέν έως 21.¹⁴ Βαθμολογίες ≤ 6 αντιπροσωπεύουν ελάχιστο ή καθόλου πόνο. Ο αριθμός των νεογνών της μελέτης καθορίστηκε, ώστε η στατιστική ισχύ της μελέτης να είναι 90% με επίπεδο σημαντικότητας 5%, υπό την προϋπόθεση ότι η βαθμολογία στην κλίμακα PIPP θα ήταν μειωμένη κατά τουλάχιστον 2 μονάδες μετά τη χορήγηση ΜΓ συγκριτικά με το διάλυμα γλυκόζης σε κάθε νεογνό. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό

πρόγραμμα SPSS statistics 25. Τα βασικά χαρακτηριστικά των νεογνών παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση για συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή και διάμεση τιμή με ενδοτεταρτημοριακό εύρος για μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή. Στατιστική επεξεργασία με ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (ANOVA) έγινε για την αξιολόγηση των 2 παρεμβάσεων (ΜΓ vs διάλυμα γλυκόζης) ως προς τη βαθμολογία PIPP σε 5 περιόδους (0-1°, 1°-2°, 2°-3°, 3°-4° και 4°-5° λεπτό). Διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις έγινε με το Bonferroni test. Οι εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις έγιναν χρησιμοποιώντας το t-test για εξαρτημένα δείγματα, για όλους τους πιθανούς συνδυασμούς. Η αξιοπιστία της αξιολόγησης του PIPP από τους δύο παρατηρητές ως προς την επαναληψιμότητα έγινε με την ανάλυση intraclass correlation coefficient (ICC) ($0 \leq ICC \leq 1$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά για 31 πρόωρα νεογνά λάβαμε γραπτή συναίνεση των γονέων τους για συμμετοχή στη μελέτη. Από αυτά εξαιρέθηκαν 8 νεογνά (εικόνα 2). Τα βασικά χαρακτηριστικά των νεογνών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η τιμή του ICC (δείκτης συμφωνίας μεταξύ των παρατηρητών) μετρήθηκε 0.920 (95% CI=0.863 – 0.961) ($p < 0.001$). Η μέση τιμή του PIPP στην περίπτωση χορήγησης ΜΓ (4,896, 95%CI = 4,245-5,546) ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με το διάλυμα γλυκόζης (7,417, 95%CI=6,363-8,472) ($p < 0,001$). Η επιμέρους αξιολόγηση των δύο παρεμβάσεων στις πέντε περιόδους, έδειξε ότι η μέση τιμή της βαθμολογίας PIPP κατά τη χορήγηση ΜΓ ήταν μικρότερη συγκριτικά με το διάλυμα γλυκόζης στις περιόδους 1°- 2°, 2° -3°, 3°- 4° και 4° -5° λεπτό μετά το επώδυνο ερέθισμα ($p < 0,05$). Μικρότερη ήταν χωρίς όμως σημαντική διαφορά και για την περίοδο 0-1° λεπτό ($p > 0,05$) (πίνακας 2). Στην εικόνα 3 απεικονίζεται η μεταβολή της βαθμολογίας του PIPP ανάλογα με τον χρόνο καταγραφής και το είδος της παρέμβασης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη μας έγινε σύγκριση δύο παρεμβάσεων χωρίς ομάδα ελέγχου. Κι αυτό, διότι η αναλγητική δράση των γλυκών διαλυμάτων σε ελάχιστον επώδυνες πράξεις σε νεογνά είναι αδιαμφισβήτητη.¹⁵ Δεν παρουσιάστηκαν προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής κατά την παρέμβαση. Το διάλυμα γλυκόζης επιλέχθηκε αντί της σουκρόζης, χάριν της εύκολης διαθεσιμότητας του. Με βάση την ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας χρησιμοποιήθηκε διάλυμα 10% λόγω της χαμηλότερης ωσμωτικότητας. Κι αυτό γιατί, διαλύματα αυξημένης ωσμωτικότητας μπορεί να προκαλέσουν βλάβη του ανώριμου εντερικού βλεννογόνου.¹⁶ Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση της σουκρόζης για την αντιμετώπιση του νεογνικού πόνου είναι 0,1 ml διαλύματος 24% και αντιστοιχεί σε 0,024 γραμμάρια σουκρόζης.¹⁷ Στη μελέτη μας χορηγήθηκε 0,2 - 0,5ml/Kg διαλύματος γλυκόζης 10%, που αντιστοιχεί σε 0,02-0,05 gr /Kg γλυκόζης. Αν και συγκρινόμενη με τη σουκρόζη η γλυκόζη είναι 0,75 φορές γλυκιά,¹⁸ γίνεται αντιληπτό ότι το διάλυμα που χορηγήθηκε μπορεί να θεωρηθεί αποτελεσματικό. Ωστόσο, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής η συνιστώμενη δόση είναι

μεγαλύτερη και αντιστοιχεί σε 0,2-0,5ml/Kg (0,1-1ml) διαλύματος σουκρόζης 24%.¹³ Στη μελέτη μας επιβεβαιώθηκε η αξιοπιστία της κλίμακας PIPP ως προς την επαναληψιμότητα της βαθμολογίας μεταξύ των παρατηρητών που εκτίμησαν την αντίδραση των πρόωρων νεογνών. Η τιμή του ICC (0.920) υποδηλώνει εξαιρετική αξιοπιστία μεταξύ των παρατηρητών, εύρημα που συμφωνεί με άλλες μελέτες.¹⁹⁻²¹ Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε την υπεροχή του ΜΓ. Τόσο το συνολικό επίπεδο πόνου, όσο και τα επίπεδα πόνου στις τέσσερις από τις πέντε χρονικές περιόδους, ήταν σημαντικά μικρότερα μετά τη χορήγηση ΜΓ σε σύγκριση με το διάλυμα γλυκόζης. Εξαιρέση αποτέλεσε το διάστημα 0-1° λεπτό, κατά το οποίο το ΜΓ πλεονεκτούσε μεν αλλά όχι σε σημαντικό βαθμό. Η ευνοϊκή αυτή επίδραση του ΜΓ έχει αποδοθεί στην τρυπτοφάνη. Πρόκειται για πρόδρομη ουσία της μελατονίνης, που αυξάνει τη συγκέντρωση των β-ενδορφινών.²² Ενδεχομένως η αναλγητική επίδραση σχετίζεται ακόμη και με την έκθεση στην οσμή του ΜΓ.²³ Η σύγκριση του ΜΓ με το διάλυμα γλυκόζης 10% ως αναλγητική παρέμβαση έχει εξετασθεί σε προηγούμενες μελέτες, αν και συχνά χρησιμοποιούνται πυκνότερα διαλύματα και σε σχετικά μεγαλύτερη δόση. Όπως στη μελέτη μας, αν και χωρίς σημαντικότητα, η χορήγηση ΜΓ σε πρόωρα νεογνά πριν το σκαριφισμό της πτέρνας φάνηκε να πλεονεκτεί, έναντι του διαλύματος γλυκόζης 10%, ως προς τη βαθμολογία PIPP (δόση 1 ml /kg).²⁴ Ίσως η αυξημένη δόση δικαιολογεί τη διαφοροποίηση του αποτελέσματος στη συγκεκριμένη μελέτη. Αντίθετα, το ΜΓ και το διάλυμα γλυκόζης 10% όταν χορηγήθηκαν πριν το σκαριφισμό της πτέρνας είχαν παραπλήσια αναλγητική επίδραση σε τελειόμηνα νεογνά ως προς τη μεταβολή σφύξεων και SatO₂, την αξιολόγηση της έκφρασης προσώπου και τη συνολική διάρκεια κλάματος.²⁵ Και τα δύο υπερέτησαν έναντι του απεσταγμένου νερού, αλλά υστέρησαν έναντι του διαλύματος γλυκόζης 25% και 50%.²⁵ Παρομοίως, όταν συγκρίθηκε το ΜΓ με διαλύματα γλυκόζης 10% και 30% (120 νεογνά εκ των οποίων 66 πρόωρα), πριν από σκαριφισμό της πτέρνας, το αποτέλεσμα ήταν ότι μόνο το διάλυμα γλυκόζης 30% είχε ευνοϊκή επίδραση ως προς τη μεταβολή των σφύξεων και τη διάρκεια κλάματος.²⁶ Κατ' αντιστοιχία, όταν αυξήθηκε η συγκέντρωση του χορηγούμενου διαλύματος γλυκόζης σε 25% σε νεογνά με HK 34-36 εβδομάδες, που υπέστησαν σκαριφισμό της πτέρνας, η ομάδα που έλαβε το διάλυμα γλυκόζης εμφάνισε χαμηλότερη βαθμολογία PIPP σε σύγκριση με το ΜΓ.²⁷ Στη συγκεκριμένη μελέτη χορηγήθηκε και μεγαλύτερη δόση γλυκού διαλύματος (δόση 2ml) σε σύγκριση με την παρούσα μελέτη. Επίσης, το ΜΓ σε δόση 2ml παρουσίασε αναλγητική επίδραση με βάση τη βαθμολογία PIPP μετά από φλεβοκέντηση σε νεογνά με HK ≥ 34 εβδομάδες, αν και σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με το διάλυμα γλυκόζης 25%.¹⁸ Εντούτοις, σε ακόμη μεγαλύτερη δόση (5ml) σε πρόωρα νεογνά δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ του ΜΓ και του διαλύματος γλυκόζης 25% ως προς τη βαθμολογία της κλίμακας πόνου N-PASS, τις καρδιακές σφύξεις και το SatO₂.²⁸ Παρομοίως κατά την χρήση διαλύματος σουκρόζης μεγαλύτερης συγκέντρωσης (12,5%) και αυξημένης ποσότητας σε σύγκριση με τη μελέτη μας, το ΜΓ υστέρησε ως προς τη ελάττωση της διάρκειας του

κλάματος σε υγιή τελειόμηνα νεογνά.²⁹⁻³⁰ Κατά τη σύγκριση του ΜΓ με ακόμη πυκνότερα διαλύματα σουκρόζης 24-25%, το ΜΓ είτε δεν υπερέχει ως προς τη βαθμολογία RIPP σε πρόωρα νεογνά (ΗΚ = 32 -36⁺⁶) μετά από σκαριφισμό πτέρνας²⁰ ή φλεβοκέντηση³¹ είτε υπολείπεται σε εξαιρετικά πρόωρα (ΗΚ < 28 εβδομάδες).³¹ Όμως, υπάρχουν κενά σχετικά με την ασφάλεια των επαναλαμβανόμενων δόσεων των γλυκών διαλυμάτων σε άρρωστα και πρόωρα νεογνά, που νοσηλεύονται για μεγάλο διάστημα. Σε μελέτη που συμμετείχαν 107 πρόωρα (ΗΚ<31 εβδομάδες), διαπιστώθηκε χειρότερη νευροανάπτυξη στα νεογνά που έλαβαν περισσότερες από 10 δόσεις σουκρόζης 0,1 ml διαλύματος 24% σε χρονικό διάστημα 24 ωρών κατά την 1η εβδομάδα ζωής.³²⁻³³ Επίσης, η σουκρόζη είχε ποικίλη επίδραση σε φυσιολογικές παραμέτρους (σφύξεις, SatO₂) ως δεικτών πόνου.³⁴ Η άμβλυση των αντιδράσεων συμπεριφοράς χωρίς αντίστοιχη εξομάλυνση στους φυσιολογικούς δείκτες μπορεί να αφήνει τα πρόωρα εκτεθειμένα στην επίδραση του πόνου και στις ορμόνες του στρες.³⁵⁻³⁶ Η σουκρόζη μπορεί να δρα ως υπνωτικό αντί για αναλγητικό.³⁷ Επομένως, δεν βελτιώνεται ο πρώιμος αρνητικός προγραμματισμός από τα επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα πόνου. Ακόμη και μια μεμονωμένη δόση σουκρόζης αυξάνει δείκτες οξειδωτικού στρες σε πρόωρα νεογνά.³⁸ Αντιθέτως τα οφέλη του ΜΓ στα πρόωρα είναι αναμφισβήτητα. Η χορήγηση του ως αναλγητικού, μπορεί να ενισχύσει την απόφαση των μητέρων να αντλήσουν γάλα ή να θηλάσουν.²² Επίσης, το ΜΓ διευκολύνει το δεσμό μητέρας-παιδιού και παρέχει ψυχολογικό πλεονέκτημα, χωρίς επιβάρυνση του συστήματος υγείας. Εκτός από την ευεργετική επίδραση της επαφής δέρμα με δέρμα όπως συμβαίνει στο θηλασμό, η γλυκιά γεύση (λακτόζη ή άλλο συστατικό) καθώς και άλλα συστατικά του μητρικού γάλατος (πχ τρυπτοφάνη) του προσδίδουν αναλγητική δράση.³⁹⁻⁴² Πρόκειται για φυσικό προϊόν, εύκολα διαθέσιμο, που χορηγείται χωρίς κίνδυνο.⁴³ Αν και η κλίμακα RIPP που χρησιμοποιήθηκε, θεωρείται το πλέον έγκυρο εργαλείο μέτρησης του πόνου, μπορεί να μην καταγράφει επαρκώς τον πόνο, καθώς οι παράμετροι καταγραφής δεν είναι παθογνωμονικές για τον πόνο και μπορεί να σχετίζονται με αναστάτωση ή δυσφορία του νεογνού.² Η εξομάλυνση των φυσιολογικών παραμέτρων και των αντιδράσεων συμπεριφοράς, δεν σημαίνει απαραίτητα την απουσία επεξεργασίας του επώδυνου ερεθίσματος στον εγκέφαλο.⁴⁴ Όμως, στη μελέτη μας ισχύει η παραδοχή ότι η αναλγητική επίδραση ορίζεται ως η εξασθένηση των παραμέτρων συμπεριφοράς (έκφραση προσώπου, κλάμα) και η άμβλυση της μεταβολής των φυσιολογικών παραμέτρων (σφύξεις και SatO₂), που σχετίζονται με επώδυνα ερεθίσματα. Ο αριθμός των νεογνών της μελέτης καθορίστηκε έτσι ώστε η στατιστική ισχύ της μελέτης να είναι 90% με επίπεδο σημαντικότητας 5%, υπό την προϋπόθεση ότι η βαθμολογία στην κλίμακα RIPP θα ήταν μειωμένη κατά τουλάχιστον 2 μονάδες μετά τη χορήγηση ΜΓ συγκριτικά με το διάλυμα γλυκόζης σε κάθε νεογνό. Η συγκεκριμένη διαφορά των 2 μονάδων δεν είναι βέβαιο ότι έχει κλινική σημασία. Ο μικρός αριθμός του δείγματος αυξάνει τον κίνδυνο για σφάλμα τύπου I. Άλλο μειονέκτημα είναι ότι οι αιμοληψίες έγιναν με τη χρήση σκαριφιστήρα, οπότε ενδεχομένως το βάθος της τομής στο δέρμα δεν ήταν σταθερό. Αν και όλα τα νεογνά ήταν πρόωρα, υπήρχε σημαντικό εύρος της

ηλικίας κύησης και του βάρους γέννησης. Η μελέτη μας έδειξε την υπεροχή του ΜΓ ως αναλγητικό μετά από μεμονωμένο ερέθισμα, όμως άγνωστο παραμένει αν υπερέχει και στην περίπτωση επαναλαμβανόμενων επώδυνων ερεθισμάτων. Τέλος τα αποτελέσματα μας αφορούν άμεσες βραχυπρόθεσμες επιδράσεις του ΜΓ. Σημαντικό πλεονέκτημα της μελέτης είναι το γεγονός ότι η αξιολόγηση του RIPP έγινε από δύο παρατηρητές, οι οποίοι δεν γνώριζαν το είδος της παρέμβασης. Η μελέτη ενισχύει τη χρήση του ΜΓ ως αναλγητικού στα πρόωρα νεογνά. Η επίδραση αυτή προστίθεται στα αποδεδειγμένα οφέλη του ΜΓ για τα πρόωρα, όπως είναι ο μειωμένος κίνδυνος για όψιμη σήψη, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, επανεισαγωγή στο νοσοκομείο κατά τον 1^ο χρόνο ζωής, μεταβολικό σύνδρομο, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και δυσμενή νευροανάπτυξη.⁴⁵ Συμπερασματικά, το ΜΓ είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για την πρόληψη του πόνου στα πρόωρα νεογνά, ανώτερο από το διάλυμα γλυκόζης 10% στη δόση που χρησιμοποιήθηκε. Χρήσιμο είναι να προσδιορισθεί η βέλτιστη δόση του ΜΓ, που αμβλύει την αντίδραση σε επώδυνα ερεθίσματα. Η αναλγητική επίδραση του ΜΓ, ειδικά σε εξαιρετικά πρόωρα, καθώς και η σημασία της χορήγησης του, όχι μόνο πριν αλλά και κατά τη διάρκεια ή και μετά το τέλος της επεμβατικής πράξης, παρουσιάζουν ενδιαφέρον ως αντικείμενα μελέτης. Σημαντικό επίσης είναι να αξιολογηθούν οι μακροπρόθεσμες συνέπειες της χρήσης του ως αναλγητικού και η επίδραση του σε επαναλαμβανόμενα επώδυνα ερεθίσματα σε πρόωρα νεογνά.

Σύγκρουση συμφερόντων- οικονομική υποστήριξη

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν έχουν σύγκρουση συμφερόντων σχετικά με το περιεχόμενο του άρθρου. Οι συγγραφείς δεν έλαβαν οικονομική υποστήριξη για το συγκεκριμένο άρθρο.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς ευχαριστούν το προσωπικό της Μ.Ε.Ν.Ν του μαιευτηρίου "ΙΑΣΩ" για τη συνδρομή του στη διεκπεραίωση της μελέτης.

COMPARISON OF THE ANALGESIC EFFECT OF BREASTMILK VERSUS DEXTROSE SOLUTION 10% IN PRETERM NEONATE

Emmanouil Dilanas^{1,2}, Dimitrios Konstantinou¹, Tania Siahnidou³

¹NICU "IASO" Maternity Hospital

²MSc in General Pediatrics and Pediatric Subspecialties: Clinical Practice and Research

³Neonatal Unit, First Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "Agia Sofia" Children's Hospital

Abstract

BACKGROUND: The effective pain management is the desirable standard of care for preterm newborns, as it improves their clinical and neurodevelopmental outcomes. However, there is no consensus on the kind of intervention regarding pain prevention in premature neonates.

METHODS: This is a prospective clinical trial, which was carried out in NICU of IASO Maternity Hospital. Clinically steady, premature neonates, who were on oral feedings, were enrolled. Each neonate, underwent heel lancing, twice at different time during NICU hospitalization. Before heelstick, 0.2-0.5 ml/kg of breastmilk or dextrose solution 10% was given into the neonate's mouth. Two independent observers blinded to the intervention, assessed the Premature Infant Pain Profile (PIPP) at periods between 0-1st, 1st-2nd, 2nd-3rd, 3rd-4th and 4th-5th minute after the painful stimulus. The aim of the present study was to compare the effect of breastmilk versus dextrose solution on procedural pain in preterm neonates, according to PIPP score.

RESULTS: A total of 23 neonates with mean gestational age 31⁺⁵ weeks (range 26⁺¹-36⁺³) and mean birth weight 1690gr (range 900-2500) participated in the study. The neonates presented significantly lower mean PIPP score, when they received breastmilk in comparison with dextrose solution, in total (($p < 0.001$) and at periods between 1st-2nd, 2nd-3rd, 3rd-4th and 4th-5th minute after the painful stimulus ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Breastmilk seems to have an advantage over dextrose 10%, as an analgesic intervention before heel lancing in preterm neonates.

Key words: breastmilk, glucose solution, analgesia, preterm neonates.

Βιβλιογραφία

- Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008;300:60-70.
- Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res* 2014;75:584-587.
- Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8:110-124.
- Cruz MD, Fernandes AM, Oliveira CR. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *Eur J Pain* 2016;20:489-98.
- Grunau RE, Holsti L, Haley DW, Oberlander T, Weinberg J, Solimano A et al. Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain* 2005;113:293-300.
- Vinall J, Miller SP, Bjornson BH, Fitzpatrick KP, Poskitt KJ, Brant R et al. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics* 2014;133:412-21.
- Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, Synnes AR, Cepeda IL, Keidar A et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain* 2009;143:138-46.
- Walker SM, Franck LS, Fitzgerald M, Myles J, Stocks J, Marlow N. Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain* 2009;141:79-87.
- Perry M, Tan Z, Chen J, Weidig T, Xu W, Cong XS. Neonatal Pain: Perceptions and Current Practice. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2018;30:549-561.
- Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004950.
- Bueno M, Yamada J, Harrison D, Khan S, Ohlsson A, Adams-Webber T et al. A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res Manag* 2013;18:153-61.
- Blass EM, Shah A. Pain-reducing properties of sucrose in human newborns. *Chem Senses* 1995;20:29-35.
- COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20154271.
- Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996;12:13-22.
- Harrison D, Larocque C, Bueno M, Stokes Y, Turner L, Hutton B et al. Sweet Solutions to Reduce Procedural Pain in Neonates: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2017;139:e20160955.
- Willis DM, Chabot J, Radde IC, Chance GW. Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1977;60:535-8.
- 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;18:85.
- Sahoo JP, Rao S, Nesargi S, Ranjit T, Ashok C, Bhat S. Expressed breast milk vs 25% dextrose in procedural pain in neonates, a double blind randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2013;50:203-207.
- Ballantyne M, Stevens B, McAllister M, Dionne K, Jack A. Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting. *Clin J Pain* 1999;15:297-303.
- Simonsen E, Mulder PG, van Beek RH. Analgesic effect of breast milk versus sucrose for analgesia during heel lance in late preterm infants. *Pediatrics* 2012;129:657-663.
- Stevens B, Johnston C, Taddio A, Gibbins S, Yamada J. The premature infant pain profile: evaluation 13 years after development. *Clin J Pain* 2010;26:813-830.
- Shah P, Aliwalas L, Shah V. Breastfeeding or breastmilk to alleviate procedural pain in neonates: a systematic review. *Breastfeed Med* 2007;2:74-82.

23. Zhang S, Su F, Li J, Chen W. The Analgesic Effects of Maternal Milk Odor on Newborns: A Meta-Analysis. *Breastfeed Med* 2018;13:327-334.

24. Hsieh KH, Chen SJ, Tsao PC, Wang CC, Huang CF, Lin CM et al. The analgesic effect of non-pharmacological interventions to reduce procedural pain in preterm neonates. *Pediatr Neonatol* 2018;59:71-76.

25. Jatana SK, Dalal SS, Wilson CG. Analgesic Effect of Oral Glucose in Neonates. *Med J Armed Forces India* 2003;59:100-104.

26. Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J. Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta Paediatr* 1997;86:217-20.

27. Bueno M, Stevens B, de Camargo PP, Toma E, Krebs VL, Kimura AF. Breast milk and glucose for pain relief in preterm infants: a noninferiority randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012;129:664-70.

28. Ou-Yang MC, Chen IL, Chen CC, Chung MY, Chen FS, Huang HC. Expressed breast milk for procedural pain in preterm neonates: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Paediatr* 2013;102:15-21.

29. Ors R, Ozek E, Baysoy G, Cebeci D, Bilgen H, Türküner M et al. Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns. *Eur J Pediatr* 1999;158:63-6.

30. Ozdogan T, Akman I, Cebeci D, Bilgen H, Ozek E. Comparison of two doses of breast milk and sucrose during neonatal heel prick. *Pediatr Int* 2010;52:175-9.

31. Collados-Gómez L, Ferrera-Camacho P, Fernandez-Serrano E, Camacho-Vicente V, Flores-Herrero C, García-Pozo AM et al. Randomised crossover trial showed that using breast milk or sucrose provided the same analgesic effect in preterm infants of at least 28 weeks. *Acta Paediatr* 2018;107:436-441.

32. Johnston CC, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker CD et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics* 2002;110:523-8.

33. Johnston CC, Filion F, Snider L, Limperopoulos C, Majnemer A, Pelousa E et al. How much sucrose is too much sucrose? *Pediatrics* 2007;119:226.

34. Boyer K, Johnston C, Walker CD, Filion F, Sherrard A. Does sucrose analgesia promote physiologic stability in preterm neonates? *Biol Neonate* 2004;85:26-31.

35. Grunau RE, Weinberg J, Whitfield MF. Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics* 2004;114:e77-84.

36. Grunau RE, Haley DW, Whitfield MF, Weinberg J, Yu W, Thiessen P. Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age. *J Pediatr* 2007;150:151-156.

37. Fitzgerald M. When is an analgesic not an analgesic? *Pain* 2009;144:9.

38. Asmerom Y, Slater L, Boskovic DS, Bahjri K, Holden MS, Phillips R et al. Oral sucrose for heel lance increases adenosine triphosphate use and oxidative stress in preterm neonates. *J Pediatr* 2013;163(1):29-35.e1.

39. Blass EM, Shide DJ, Zaw-Mon C, Sorrentino J. Mother as shield: Differential effects of contact and nursing on pain responsivity in infant rats—Evidence for

nonopioid mediation. *Behav Neurosci* 1995;109:342-353.

40. Gunnar MR, Fisch RO, Malone S. The effects of a pacifying stimulus on behavioral and adrenocortical responses to circumcision in the newborn. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984;23:34-38.

41. Blass EM. Milk-induced hypoalgesia in human newborns. *Pediatrics* 1997;99:825-829.

42. Barrett T, Kent S, Voudouris N. Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone, and pain threshold? *Life Sci* 2000;66:467-476.

43. Schollin J. Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in neonates. *Acta Paediatr* 2004;93:453-5.

44. 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;376:1225-32.

45. Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:189-207.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

HK	Ηλικία κύησης
ΜΓ	Μητρικό γάλα
MENN	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
ANOVA	Analysis of Variance
CI	Confidence Interval
ICC	Intraclass Correlation coefficient
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
N-PASS	Neonatal Pain, Agitation, and Sedation
PIPP	Premature Infant Pain Profile
RCT	Randomized Controlled Trial
SatO ₂	Oxygen saturation
ANOVA	Analysis of Variance
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
PIPP	Premature Infant Pain Profile
ICC	Intraclass Correlation coefficient
CI	Confidence Interval
RCT	Randomized Controlled Trial
SatO ₂	Oxygen saturation
N-PASS	Neonatal Pain, Agitation, and Sedation

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των νεογνών

Χαρακτηριστικά	
Άρρενα [N (%)] - Θήλεα[N (%)]	14 (60,9%) - 9 (39,1%)
Ηλικία κύησης (εβδομάδες) (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση)	31 ^{+5/7} ± 2 ^{*6}
Χρονολογική ηλικία (ημέρες) (διάμεση τιμή, ενδοτεταρτημοριακό εύρος 25-75%)	19, 6 -32
Βάρος γέννησης (γραμμάρια) (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση)	1690 ± 443

Πίνακας 2. Μέσες τιμές του PIPP και 95% διάστημα εμπιστοσύνης μετά τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 10% και μητρικού γάλατος

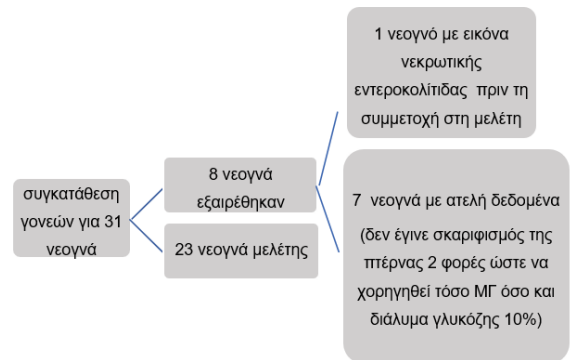
Χρονική περίοδος min	διάλυμα γλυκόζης μέση τιμή (95% CI)	μητρικό γάλα μέση τιμή (95% CI)	p value
0-1 ^ο	8,652 (7,396 – 9,908)	7,435 (6,320-8,549)	>0.05
1 ^ο -2 ^ο	8,109 (6,810 – 9,407)	4,848 (4,037-5,659)	<0.05 *
2 ^ο -3 ^ο	7,674 (6,317- 9,031)	4,783 (3,799-5,766)	<0.05 *
3 ^ο -4 ^ο	6,652 (5,505 – 7,800)	3,826 (3,176-4,476)	<0.05 *
4 ^ο -5 ^ο	6 (5,035- 6,955)	3,587 (2,921-4,253)	<0.05 *

*Σημαντική διαφορά

Εικόνα 1. Κλίμακα αξιολόγησης πόνου για νεογνά premature infant pain profile (PIPP)

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ			
	0	+1	+2	+3
Μεταβολή καρδιακών σφύξεων ανά λεπτό σε σύγκριση με τη βασική περίοδο	0-4	5-14	15-24	>24
Μεταβολή SatO ₂ σε σύγκριση με τη βασική περίοδο	0-2	3-5	6-8	>8
Συνοφρύωση βλεφάρων % χρόνου παρατήρησης	<0-9% (<6 sec)	10-39% (6-23,99 sec)	40-69% (24-41,99 sec)	≥70% (≥42 sec)
Σφίξιμο οφθαλμών % χρόνου παρατήρησης	<0-9% (<6sec)	10-39% (6-23,99 sec)	40-69% (24-41,99 sec)	≥70% (≥42 sec)
Επίταση ρινοχειλικής αύλακας % χρόνου παρατήρησης	<0-9% (<6 sec)	10-39% (6-23,99 sec)	40-69% (24-41,99 sec)	≥70% (≥42 sec)
ΗΚ εβδομάδες + μέρες	>36	32-35* ⁶	28-31* ⁶	<28
Βασική κατάσταση - Συμπεριφορά Νεογνού πριν την παρέμβαση	δραστήριο και ξύπνιο ανοιχτοί οφθαλμοί με κινήσεις προσώπου	Ήσυχο και ξύπνιο ανοιχτοί οφθαλμοί χωρίς κινήσεις προσώπου	Δραστήριο και κοιμισμένο κλειστοί οφθαλμοί με κινήσεις προσώπου	Ήσυχο και κοιμισμένο Κλειστοί οφθαλμοί χωρίς κινήσεις προσώπου

Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων στη μελέτη



Εικόνα 3. Μεταβολή της μέσης τιμής του PIPP score ανάλογα με το χρόνο καταγραφής και το είδος της παρέμβασης

(μητρικό γάλα ή διάλυμα γλυκόζης 10%)

