

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ЦИРКУЛАТОРНА ПОДДРШКА НА
НОВОРОДЕНО ДЕТЕ

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при циркулаторна поддршка на новородено дете.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при циркулаторна поддршка на новородено дете е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при циркулаторна поддршка на новородено дете по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2555/1

27 февруари 2015 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

ЦИРКУЛАТОРНА ПОДДРШКА¹

- Вовед
- Ехокардиографски мерки на системскиот крвен проток
- Патогенеза на нискиот системски крвен проток
- Зачестеност и ризик фактори
- Клиничка дијагноза
- Упатство за детекција на низок системски крвен проток
- Праг за интервенирање при низок системски крвен проток
- Лекување на нискиот системски крвен проток
- Упатство: што да се користи во ОИИТ
- Поврзани извори
- Референци

ВОВЕД

Новородените деца имаат потреба од циркулаторна поддршка кога доставувањето на кислородот до органите на телото е компромитирано поради нискиот крвен проток. Причините за ова се комплексни и варираат зависно од зрелоста на новороденото дете. Оваа област е конфузна поради клиничките критериуми кои се користат за да се дефинира циркулаторното компромитирање. Традиционално, крвниот притисок се користи како „златен стандард“ за циркулаторната стабилност. Сепак, неодамнешните податоци го потенцираат ограничувањето за користење на крвниот притисок на овој начин (1-5).

Доставувањето на кислород до органот е предодредено од кислородната содржина во крвта и од волуменот на крвниот проток (повеќе отколку притисокот со кој крвта е доставена). Притисокот претставува производ од протокот и отпорот. Според тоа, ако отпорот (резистенцијата) е висок, можно е притисокот да биде висок, додека протокот да биде низок. Ако отпорот е низок, притисокот може да биде низок, а протокот нормален. Двете овие сценарија се појавуваат кај новородените деца. Општо земено, вкрстените односи помеѓу ехокардиографските мерки на системскиот крвен проток (СКП) и крвниот притисок се слаби (1,2). Кај многу недоносени деца има силна асоцијација помеѓу нискиот СКП и последователниот морбидитет и морталитет (2). Од таа причина, во неонаталните единици се прават обиди да се насочи циркулаторната поддршка врз основа на ехокардиографските мерки повеќе отколку да се користи крвниот притисок самостојно.

ЕХОКАРДИОГРАФСКИ МЕРКИ НА СИСТЕМСКИОТ КРВЕН ПРОТОК (СКП)

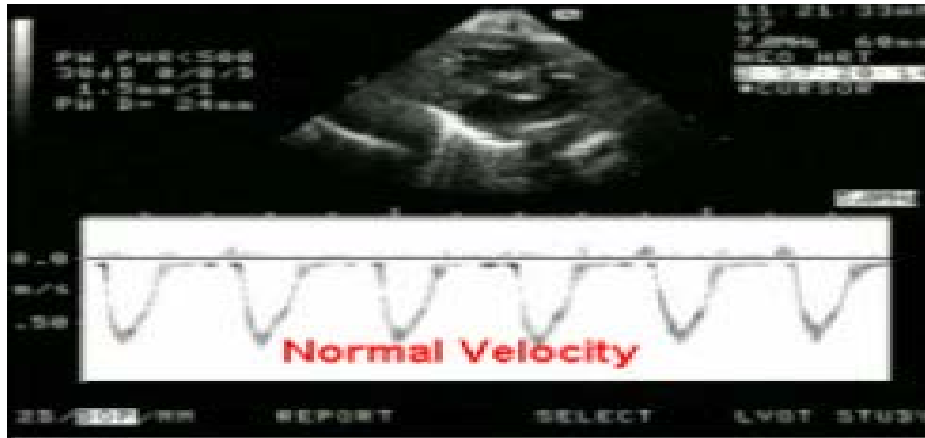
Протокот на течност преку крвните садови се дефинира од формулата:

Проток = средната брзина X пресечната регија

Средната брзина на крвта во склоп на крвниот сад може да биде измерена со користење на Доплер техниката, а пресечната област на поголемите крвни садови може да биде измерена со

¹ Клиничките упатства во Royal Prince Alfred Hospital се развиени како дел на мултидисциплинарните напори на Комитетот за развој на упатства во неонаталната грижа наречен GRIP (Getting research into Practice), кој ги користи најновите информации во литературата (Cochrane Library, CENTRAL Library, MEDLINE, PREMEDLINE и други) за да се синтетизираат препораките, базирани на докази во неонаталната грижа. Структурата на сите упатства е стандардна, со презентирање на клучни точки кои вклучуваат ниво на доказ (ннд) и користена литература, како составен дел на препораките за нега и терапија на новородените деца.

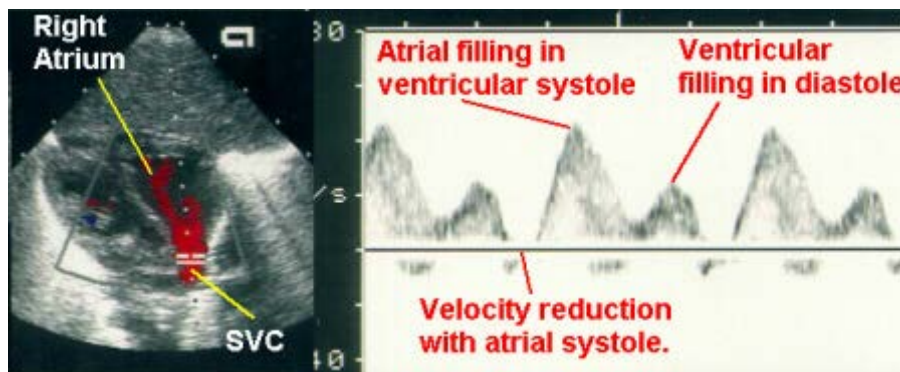
2Д имицинг техника. Со користење на овој метод, излезните параметри (output) од десната и левата комора можат да бидат измерени соодветно во пулмоналната артерија и во асцендентната аорта.



Слика 1. Нормален контраст со мала брзина во главната пулмонална артерија кај недоносени деца

Традиционално, левиот коморен (или срцевиот аутпут) се зема како мерка за СКП. Ова не е точно при транзиторната циркулација кај новороденото дете, затоа што постојат шантови низ феталните канали (ductus arteriosus и foramen ovale), кои можат да бидат широки дури и во раниот постнатален период, особено кај недоносеното дете. Со десно-лев шант на дуктусот, левиот вентрикуларен излез претставува збир на СКП и дукталниот шант. Лево-десен шант преку foramen ovale причинува десниот вентрикуларен излез да стане збир на СКП и шантот на отворот (foramen ovale). Кој било вентрикуларен излез може да го прецени СКП за толку многу, дури и 100%, а повремено и повеќе.

Поради сето ова, развиени се мерки на протокот во vena cava superior (VCS) за да се олесни студијата на СКП во раниот постнатален период. Протокот на VCS го мери СКП од горниот дел на телото и мозокот. Тој мора да биде ист како крвниот проток до оваа област на телото. Тоа е крвниот сад кој се покажува добро на Доплер проточни студии во раниот постнатален период и тоа е мерка која се користи за да се опише природната историја и патогенеза на нискиот СКП кај недоносените деца (2,6).



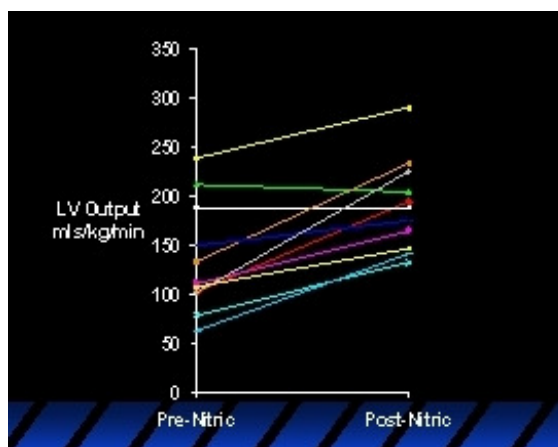
Слика 2. Приказ на имицинг и нормален модел на брзината на крвта на VCS

ПАТОГЕНЕЗА НА НИСКИОТ СИСТЕМСКИ КРВЕН ПРОТОК (СКП)

1. Хиповолемија: Хиповолемијата е невообичаена причина за низок СКП. Студиите на крвниот волумен кај недоносените деца не покажале поврзаност помеѓу крвниот волумен и нискиот крвен притисок. Хиповолемијата во непосредниот постнатален период може да се должи на:
 - Фетално крвање, кое може да биде видливо од антенатална или перипартална хеморагија.
 - Акутна фето-матернална или фетоплацентарна хеморагија. Втората причина може да се појави во состојби кога папочната врвца е под притисок и треба да биде пресечена пред раѓањето, особено кога врвцата е затегната околу вратот или при карлично породување (7).
 - Подоцнежна постнатална хиповолемија може да се појави при хеморагија од кое било место или орган или, пак, во асоцијација со сепса.
 - Акутни абдоминални хируршки проблеми.
2. Сепса: има многу малку податоци во литературата за хемодинамиката на сепсата кај новороденото дете, но некои од следниве фактори можат да бидат важни.
 - Губиток на васкуларниот тонус. Опсервациите покажале дека во раната фаза, новородените деца често се со релативно висок статус на СКП. Септичниот шок може да биде присутен во кое било време, но треба да се земе во предвид падот на крвниот притисок или друг доказ на циркулаторно компромитирање подоцна кај децата (по 48 часа).
 - Зголемен васкуларен тонус особено во пулмоналната васкулатура со пнеумонија, но исто и во системската циркулација.
 - Хиповолемија поради капиларно излевање во екстраваскуларниот простор.
 - Примарна миокардијална дисфункција, како што напредува инфекцијата.
3. Асфиксија. Новородените деца со тешка перинатална асфиксија можат да развијат рано циркулаторно компромитирање (8-10). Ова, најверојатно, има две компоненти, директниот ефект на хипоксично-исхемичното оштетување на миокардот и губитокот на васкуларниот тонус. Очигледната миокардијална дисфункција може да биде видена на ехокардиографија во најтешките случаи (8). Потешка група се новородените деца кои имаат губиток на васкуларниот тонус, што особено е видливо кај недоносените деца кај кои може да се појави тешка резистентна хипотензија (11). Ако е асоцирана уште и белодробна болест, уште поверојатно е циркулаторното компромитирање (види подолу) (12).
4. Проблеми со транзиторната циркулација. Ова, најверојатно, е најчестата причина за нискиот СКП. Има мултифакториелно потекло кое вклучува шантови надвор од системската циркулација, вентилација со позитивен притисок, незрел или дисфункционален миокард и висока системска и пулмонална резистенција (2,13). Релативната важност на секој од овие фактори ќе варира во зависност од зрелоста на новороденото дете.
 - **Транзиторно компромитирање кај многу незрелите недоносени деца (<30 гестациски недели).** Во сериска ехокардиографска серија кај деца родени < 30-та гестациска недела, многу нискиот проток во VCS (под 40 ml/kg/min) бил мерен кај 36% (2). Нискиот проток во VCS, најверојатно, бил мерен во првите 12 часа од животот со подобрување во протокот скоро секаде до 48 часа возраст. Така, СКП паѓа по раѓањето во хипоперфузиона фаза, следена од реперфузија. Нискиот проток во VCS бил сигнификантно поврзан со недостатокот на антенатални стероиди, пониската гестациска возраст, повисоките вентилаторни притисоци и поширокиот дијаметар на отворениот дуктус. Врската помеѓу протокот на VCS и средниот крвен притисок била слаба, но има блиска обратно-пропорционална врска помеѓу протокот на VCS и пресметаната васкуларна резистенција. Се сугерира дека основниот проблем се однесува на незрелиот миокард кој се бори да се адаптира на повисоката екстраутерина васкуларна резистенција. Кога ова е надополнето со вентилацијата со позитивен притисок и широките шантови на крв надвор од системската циркулација, како резултат се јавува критично низок СКП. Овој низок СКП бил силно поврзан со

интравентрикуларната хеморагија (ИВХ) која се појавила откако се подобрил протокот, што сугерира дека ИВХ е резултат на хипоперфузионо-реперфузионо оштетување.

- **Транзитивно циркулаторно компромитирање кај позрели деца.** Циркулаторното компромитирање е поретко кај позрелите деца, но ниските вентрикуларни аутпути се појавуваат кај околу 60% од децата со тежок респираторен дистрес синдром (РДС) или перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденото (ППХН)(12). Причината за ова е помалку студирана отколку кај недоносените деца, но негативните ефекти од вентилацијата со позитивен притисок веројатно е еден од факторите. Друг фактор кој често не е разгледуван е ефектот на многу високата пулмонална васкуларна резистенција на целата циркулација. Ако десната комора се бори да испрати крв преку белите дробови, особено ако дуктусот е затворен или е мал (што често се случува), тогаш левата комора може само да ја пумпа крвта која ја прима и така целата циркулација е засегната. Ова сценарио субјективно се гледа кај новородени деца со примарна ППХН. Азотниот оксид често продуцира драматичен ефект не само на оксигенацијата, туку исто така резултира со зголемен вентрикуларен аутпут. Графиконот покажува податоци (непубликувани) за непосредниот ефект на азотниот оксид врз аутпутот на левата комора. Очигледен е трендот за тие со најнизок аутпут да покажуваат најголемо подобрување.



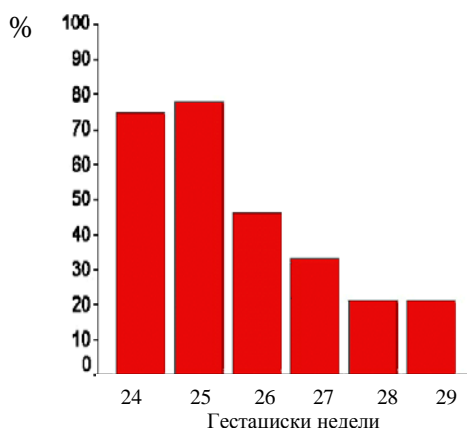
5. Нема докази дека состојбите на низок проток кај овие позрели новородени деца се поврзани со несаканите долгорочни исходи, но тие се опишани како предиктори на потребата за екстракорпорална мембранска оксигенација (ЕКМО) (14).

ЗАЧЕСТЕНОСТ И РИЗИК ФАКТОРИ

Главните клинички ризик фактори за нискиот системски крвен проток се:

- Кај многу недоносени деца (< 30 гестациски недели) (2)
- Ниска гестациска возраст.
- Недостаток на антенатални стероиди.
- Потреба од вентилација.
- Недостаток на спонтанa констрикција на ductus arteriosus во првите 6 часа постнатално.

Гестациската возраст најверојатно е доминантниот ризик фактор за нискиот СКП кој е виден кај најголем број од новородените деца, породени пред 27 гестациски недели. Вкупно 36% од децата породени пред 30-та гестациска недела имаат период на низок СКП во првите 24 часа.



Слика 3. Хистограм на низок проток, во зависност од гестацискијата (n=249)

Кај позрелите новородени деца

Ова е похетерогена група отколку недоносените деца, но причините вклучуваат:

- Тешки респираторни проблеми. Во кохорта од доносени новородени деца со високи потреби од кислород (FiO_2 поголемо од 0,8), ниски вентрикуларни аутпути биле забележани кај 79% со респираторни проблеми и 53% со примарна ППХН (12).
- Асфиксија.
- Сепса.

КЛИНИЧКА ДИЈАГНОЗА

Има голем број различни сугерирани клинички знаци на циркулаторно компромитирање. Општо земено, кога кој било од овие знаци ќе стане абнормален, тие секогаш се вистински одраз на циркулаторната состојба на новороденото дете, но во друг случај, точноста на најголем број од овие знаци е ограничена.

1. Крвен притисок. Нормалниот крвен притисок тешко е да се дефинира кај недоносените деца, група на пациенти која, по дефиниција, не е вообичаена. Watkins и соработниците (15) го дефинирале 10-от центил за средниот крвен притисок во текот на првите 24 часа, зависно од родилната тежина. Од ова корисно „правило на палецот“, може да биде изведено дека нормалниот крвен притисок е над гестациската возраст во недели.

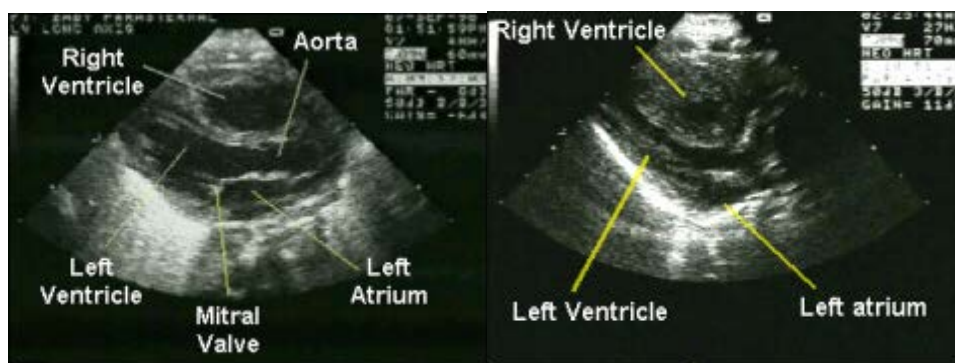
| Родилна тежина | 10-ти центил на средниот крвен притисок |
|-----------------|---|
| 500-750 грама | 26 |
| 750-1000 грама | 28 |
| 1000-1250 грама | 29 |
| 1250-1500 грама | 30 |

2. Крвниот притисок е најмногу користен во неонатологијата како „златен стандард“ за хемодинамската добра состојба. Нашироко е распространет концептот дека системскиот притисок се изедначува со системскиот проток. Базичната физика докажува дека тоа не е случај, бидејќи протокот е производ на притисокот и резистенцијата. Некои студии сугерираат дека пресечните врски помеѓу средниот крвен притисок и крвниот проток е слаба (1-5). Многу новородени деца имаат низок крвен притисок и нормален проток и, за поголемо загрижување е тоа што децата можат да имаат многу низок СКП со нормален крвен притисок. Многу од оваа, последна група на деца, ќе имаат евентуално понизок крвен притисок, но често само откако тие ќе бидат во состојба со низок проток во текот на

неколку часа. Податоците од студиите, направени кај новородени деца породени пред 30-та гестациска недела, покажуваат дека средниот крвен притисок е помал од гестациската возраст во недели и има позитивна предиктивна вредност од 34% и негативна предиктивна вредност од 85%. Од ова може да се заклучи дека крвниот притисок не е бескорисен тест, но тој треба да биде интерпретиран во светлината на неговата ограничена точност.

3. Фреквенција на срцевата акција (пулс). Не е најдена поврзаност помеѓу срцевата фреквенција и нискиот СКП кај новородените деца кои биле испитувани (2). Субјективно, сепак, секогаш треба да се помисли на хиповолемија ако има тахикардија (над 160 удари/минута).
4. Капиларно полнење: Ова повторно е многу широко користен клинички знак со малку податоци кои ја поткрепуваат неговата точност. Студиите кај недоносени деца и кај другите во педијатриските единици за интензивна нега (17) покажуваат на ограничената точност. Капиларното полнење над 3 секунди има позитивна предиктивна вредност (ППВ) од само 33% и негативна предиктивна вредност (НПВ) од 91%, така што има сигнификантно лажно позитивни резултати и лажно негативна стапка. Капиларното полнење над 5 секунди вообичаено ја одразува состојбата на низок проток.
5. рН или базен екцес: Повторно широко цитиран маркер за кој нема најдено поврзаност со мерките на системскиот крвен проток. Има само ограничени податоци за нивоата на лактатите, што сугерира дека лактатите повеќе укажуваат за состојбата на низок проток во текот на следните 12 часа повеќе, отколку во времето на крвниот тест.
6. Низок уринарен аутпут и хиперкалемија: Има силна асоцијација помеѓу нискиот СКП и нискиот уринарен аутпут на првиот ден и хиперкалемијата (18). Повторно се јавува истиот проблем со овие два маркери, а тоа е што во времето кога тие ќе се препознаат, новороденото дете веќе е во состојба со низок проток.
7. Ехокардиографија². Ехокардиографијата е ограничена со потребата за скапа технологија, вештините кои се потребни и со тоа што ова е интермитентна мерка на протокот. Иако се дискутира дека мерењата на протокот со Доплер ехокардиографијата се подобар „златен стандард“ отколку крвниот притисок, овие мерења исто така имаат ограничувања во нивната точност. Дијаметарот на мерењата е главниот извор на неточноста, особено ако ова е магнифицирано со конверзијата на пресечната област. Најголем број од валидационите студии покажале добра корелација со поинвазивните мерења на протокот, но тука има и интер-опсерверски варијабилности од околу 20% (8). Па така, овие мерења исто така бараат интерпретација во правец на точност и ако се направат сериски за истражување, треба да бидат направени од истото лице. Вообичаено се мери протокот на VCS и аутпутот на десната комора (раните преткоморни шантови вообичаено се мали), како вкрстена проверка една кон друга. Ако многу се разликуваат, треба да се најде причината за тоа.

Ехокардиографските слики на хиповолемија се прилично субјективни и во основа го одразуваат слабото коморно полнење. Во екстремни случаи, тешко можат да се видат срцевите шуплини и тогаш ехографијата веројатно е недоволно сензитивна за да ги детектира граничните степени на хиповолемија.



Слика 4. Вентрикуларно енд-дијастолно полнење со контраст кај нормално срце (лево) со срце со критична хиповолемија кај новородено дете (десно)

УПАТСТВО ЗА ДЕТЕКТИРАЊЕ НА НИСКИОТ СИСТЕМСКИ КРВЕН ПРОТОК

1. **Ако ехокардиографските вештини се достапни²:** Ехокардиограмот треба да биде направен помеѓу 3 и 5 часа по раѓањето, користејќи ги истите критериуми како тие за проценка на состојбата на констрикција на дуктусот.
 - Сите новороденчиња, породени < 28 гестациска недела.
 - Новородените деца, породени помеѓу 28-та и 30-та гестациска недела кои немаат примено антенатално стероиди и/или имаат хијалиномембранска болест која бара сурфактант.
 - Сите новородени деца (доносени или недоносени) со тежок респираторен дистрес.
 - Кое било новородено дете за кое има клинички хемодинамски сомненија и грижи.
2. **Ако ехокардиографските вештини не се достапни:** Тогаш терапијата треба да биде насочена врз база на крвниот притисок и другите клинички знаци. Наједноставниот клинички водич е да се одржува средниот крвен притисок над гестациската старост во недели. Но кај многу незрелите недоносени деца (< 26 гестациска недела), нискиот СКП е толку чест, што може да биде разумно да се почне циркулаторната поддршка на профилактиска основа.

ПРАГ ЗА ИНТЕРВЕНИРАЊЕ СО ЦИРКУЛАТОРНА ПОДДРШКА

3. **Суспектна хиповолемија:** Бидејќи ова вообичаено се појавува во непосредниот постнатален период, треба да биде предоминантно клиничка дијагноза, затоа треба да се земе во предвид раната терапија со волумен експандери кај секое новородено дете:
 - Кога има ризик фактори (антепартална хеморагија, папочната врвца околу вратот, карлична презентација).
 - Клиничките знаци на слаба перфузија се изразени (тахикардија, низок крвен притисок, лоша кожна перфузија).

Брзите тестови кои можат да помогнат во дијагнозата се нискиот хематокрит и ехокардиограмот за да се види лошото вентрикуларно полнење.

4. Кај другите болни или многу незрели недоносени деца: Да се размисли за интервенција врз основа на:

- Средниот крвен притисок постојано е помал отколку гестациската возраст во недели, особено ако има други клинички знаци на циркулаторно компромитирање.
- Ехокардиографски мерења на протокот –протокот на VCS помалку од 50 ml/kg/min, и/или аутпут на десната комора помалку од 150 ml/kg/min.
- Кај новородените деца со низок крвен притисок, но нормални мерки на ехокардиографски проток, треба да се дискутира за видот на интервенција со постар член на персоналот, според потребите на случаите.

ЛЕКУВАЊЕ НА НИСКИОТ СИСТЕМСКИ КРВЕН ПРОТОК

Исходот на интервенциите за циркулаторната поддршка потребно е да се процени според мерките и доказите за нивната ефикасност. Неонатологијата е специјалност која е фокусирана на притисокот, па најголем дел од работата во оваа област го користи крвниот притисок како влезна, така и излезна варијабла за студиите. Ова ја ограничува применливоста при истражувачките студии.

5. Волумен

- Што да се користи, кристалоидни или колоидни раствори? Ова прашање е потенцирано во една голема мета-анализа која покажала пораст на морталитетот кај пациентите кои биле лекувани со колоиди. Оваа мета-анализа вклучила пациенти од сите возрасти (вклучувајќи и новородени деца), со широка разноликост на клиничките состојби, па затоа е тешко да се

извлечат специфични заклучоци за новородените деца (20). Поради недостатокот на покажана корист од колоидите, рутински се препорачува да се користи изотоничен раствор на сол како волумен експандер.

- Профилактична волумен експанзија? Мета-анализите не обезбедиле докази дека профилактичната волумен експанзија го подобрува исходот кај недоносените деца (21). Затоа, нема индикација да се користат волумен експандери на овој начин.
- Терапевтска волумен експанзија? Волумен експанзијата го покачува крвниот притисок, но не толку ефективно како допаминот (22). Волуменот изгледа дека го зголемува системскиот крвен проток. Протокот во VCS бил зголемен за средно 43% по давање на 10 ml/kg од изотоничниот солен раствор во студиите (5). Дали овој ефект е одржлив, не е одговорено со оваа студија, иако има некои докази од студии со животни дека ефектот е краткотраен. Клиничката дијагноза за хиповолемија е несигурна, неточна и има некои докази за краткотрајна циркулаторна корист, така што волумен експанзијата треба да биде вклучена рано во стратегиите за циркулаторна поддршка. Волумен експанзијата од 20 ml/kg не е сигурно дека ќе причини штета, но перзистирањето на големи волумени може да причини преоптоварување со течности и може негативно да влијае врз респираторната болест (23).

6. Прва линија на инотропни лекови: Допамин или добутамин?

- Допаминот е природен прекурсор на катехоламините. Исто како и некои директни инотропни ефекти, во ниски дози (2 до 8 mcg/kg/min), тој причинува допаминергична вазодилатација на реналните крвни садови, ефект кој бил опишан кај недоносените деца. Во повисоки дози (над 10 mcg/kg/min), доминира вазоконстрикција посредувана од алфа рецепторите. Се претпоставува дека оваа вазоконстрикција може да се појави и при пониски дози кај недоносените деца (24). Кај иматурни анимални модели оваа вазоконстрикција влијае врз церебралната циркулација (25). Кај недоносени деца, изгледа дека допаминот прави констрикција на системската и на пулмоналната циркулација во сличен степен (2).
- Добутаминот е синтетски инотропен лек развиен од изопреналинот. Тоа е бета¹ агонист со појаки ефекти врз миокардијалната контрактилност отколку допаминот. Во повисоки дози, неговите бета² ефекти можат да причинат редуција на периферната васкуларна резистенција.
- Кој е подобар? Ова навистина зависи од критериумите за успех. Ако крвниот притисок се користи како критериум, мета-анализата покажува недвосмислено дека допаминот е подобар од добутаминот, што е скоро сигурно поврзано со неговите вазоконстрикторни способности (27). Сепак, има само две студии кои го истражувале ефектот на овие лекови врз системскиот крвен проток. Roze и сор. (4) покажале дека и покрај овој позитивен ефект на крвниот притисок, допаминот го редуцирал срцевиот аутпут, додека добутаминот, кој имал помалку ефекти врз крвниот притисок, го зголемил срцевиот аутпут. Рандомизирана студија во оваа област потврдила дека добутаминот продуцирал сигнификантно поголемо покачување на протокот во VCS отколку допаминот (5). Најмногу од позитивниот ефект на допаминот бил постигнат со 10 mcg/kg/min, но со зголемување до 20 mcg/kg/min, не е предизвикано понатамошно зголемување во протокот. Добутаминот продуцирал понатамошни позитивни ефекти со 20 mcg/kg/min. Сепак, ниту еден од инотропните лекови не бил убедливо ефективен и 40% од децата не успеале да одговорат на ниеден лек. Важно е да се истакне дека овие наоди се однесуваат на првите 24 часа кај многу незрелите недоносени деца. Ефектите на овие лекови можат да бидат различни по оваа временска рамка. Нема студија која е дизајнирана да ги споредува долгорочните ефекти на овие лекови врз важните клинички исходи кај популацијата од недоносени деца.

Кај позрелите деца има дури и помалку формални студии за овие два лека. Добутаминот во доза од 7,5 mcg/kg/min дал средно 20% пораст во срцевиот аутпут и 10% пораст на систолниот крвен притисок кај 13 критично болни деца (27-ма до 42-ра недела) (28). Влијанието на гестациската возраст врз овој одговор не било анализирано. Допаминот во доза 8 mcg/kg/min бил студиран кај 14 новороденчиња (27-ма до 42-ра недела), група,

главно, составена од асфиктични доносени новородени деца. Срцевиот аутпут бил мерен само кај 4 деца, но тој не се зголемил (29). Walther и сор. (30) исто така покажал пораст на срцевиот аутпут со дози од 4 до 10 mcg/kg/min кај 6 асфиктични новородени деца. Disessi и сор. (31) покажале дека допаминот со 2,5 mcg/kg/min го подобрил систолниот крвен притисок и показателите на срцевите перформанси во мала рандомизирана студија од асфиктични новороденчиња.

7. **Други инотропни лекови³.** Добри докази за ефективноста на другите инотропи кај новородените деца нема, иако изопреналинон, адреналинон и норадреналинон се користени кај некои новородени деца во Одделенијата за интензивна неонатална терапија (ОИИТ).
 - Адреналинон е природен катехоламин со широк опсег на алфа и бета рецепторни ефекти. Во ниски дози (0,1 до 0,3 mcg/kg/min) има директни хронотропни и инотропни ефекти врз срцевата фреквенција и причинува системска и пулмонална вазодилатација. Како и кај допаминот, во повисоки дози предоминантна е вазоконстрикцијата. Скоро и да нема објавени податоци за ефектите на адреналинон кај новородените деца. Една рандомизирана студија (досега има само апстракт), сугерира дека адреналинон имал супериорни ефекти врз срцевиот аутпут, споредено со допаминот (32).
 - Изопреналинон е синтетски симпатикомиметик, кој има предоминантно бета рецепторно хронотропно ефект. Нема објавени податоци во литературата за неговата употреба кај новороденото дете.
 - За норадреналинон исто така нема објавени податоци во литературата, особено за неговата употреба кај новороденото дете. Поради неговиот предоминантно вазоконстрикторен ефект, не е разумно да се користи кај новородени деца, освен ако нема добри ехокардиографски докази за вазодилататорна состојба.
8. **Кортикостероиди.** Хидрокортизонот и дексаметазонот се употребувани во терапијата на хипотензија кај недоносени новородени деца. Има конзистентни податоци дека стероидите го покачуваат крвниот притисок кај хипотензивни деца. Мали рандомизирани студии покажале дека тие се појавуваат со слична ефикасност како допаминот (33,34) и новородените деца со резистентна тешка хипотензија можат да бидат отргнати од другите инотропни лекови побргу (35). Нема податоци за ефектите на стероидите врз СКП или крвниот проток во органите. Бидејќи тие ги регулираат периферните симпатикомиметични рецептори, можно е дека овие ефекти се вазоконстрикторни. Податоци од следењето на новородените деца покажале несакани ефекти, особено кај тие кои имаат примено постнатални стероиди, што може да сугерира дека нивната рана употреба за циркулаторна поддршка треба да биде внесена со внимание (36).

УПАТСТВО: ШТО ДА СЕ КОРИСТИ ВО ОИИТ

9. Кај суспектна хиповолемија:

- Да се даде 10 ml/kg изотоничен солен раствор во текот на 20 минути, следено од други 10 ml/kg ако има клинички одговор (опаѓање на срцевата фреквенција, зголемен крвен притисок).
- Да се избегне понатамошен волумен ако нема клинички одговор, тоа може да значи дека новороденото дете веројатно не е хиповолемично.
- Да се продолжи со трансфузија на крв, ако има индикација според клиничката историја и хематокритот.

10. Кај многу малите недоносени деца (под 30 гестациски недели)

- Да се даде 10 ml/kg од изотоничниот солен раствор во текот на 20 минути и да се почне со добутамин во доза од 10 mcg/kg/min со зголемување до 20 mcg/kg/min, ако нема одговор во протокот или притисокот.
- Да се размисли за употреба на свежо смрзната плазма, ако нема доказ за сепса со дисеминирана интраваскуларна коагулација.

- Ако одговорот сè уште е неадекватен, да се додаде 5 mcg/kg/min со постепено зголемување до 10 mcg/kg/min, за да се постигне минимум прифатлив крвен притисок. Се сугерира да се избегнуваат дози преку 10 mcg/kg/min кај најнезрелите недоносени деца во текот на првите 24 часа.
- По првите 24 часа, децата со сепса, или тие кои се многу болни, можат да имаат вазодилатација, за која може да се добие и ехокардиографска потврда (низок крвен притисок, нормален проток); кај нив треба да се размисли за употреба на допамин, како прва линија, како што е опишано погоре.
- Ако нема одговор на претходните интервенции, да се размисли за употреба на адреналин во доза од 0,1 mcg/kg/min со зголемување до 0,5 mcg/kg/min, за да се постигне минимум прифатлив крвен притисок. Како и допаминот, високите дози треба да се користат со внимание.
- Кога да се прекине: Поради спонтаното подобрување на системскиот крвен проток помеѓу 12 и 24 часа, треба да се размисли за исклучување на инотропните лекови по 24 часа, со користење на мерења на протокот со ехокардиографија или минимално прифатливите вредности како водич.

11. Кај позрелите деца

- Да се даде 10 ml/kg од изотоничниот солен раствор во текот на 20 минути и да се почне со добутамин во доза од 10 mcg/kg/min со зголемување на 20 mcg/kg/min ако нема одговор од протокот или притисокот.
- Во тешка респираторна болест/перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденото дете (ППХН).
- Да се размисли за азотен оксид, особено ако рендгенографијата на градниот кош е релативно јасна и ако има добра ехокардиографска потврда за високи пулмонални притисоци.
- Субјективни опсервации се дека адреналинот веројатно дејствува добро кај овие новородени деца, како во смисол на стабилизација на оксигенацијата, така и за подобрување на срцевиот аутпут. Нема систематична студија која го докажува ова. Затоа, да се размисли за давање на адреналин во доза од 0,1 mcg/kg/min со зголемување постепено до 1,0 mcg/kg/min, за да се постигне минимум прифатлив крвен притисок.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

1. Средниот крвен притисок и другите клинички знаци корелираат сосема слабо со ехокардиографските мерки на нискиот системски крвен проток. Раната дијагноза бара висок степен на сомнение и ехокардиографија. (ннд-3) (1-5)
2. Ризикот за низок системски крвен проток се зголемува со пониската гестациска возраст, ако не се дадени антенатално стероиди и при хијалиномембранска болест. (ннд-3) (2,13)
3. Новородените деца, родени пред 30-та гестациска недела, се со најголема веројатност за низок системски крвен проток за време на првите 24 часа од животот. (ннд-3)(2)
4. Овој низок проток е силно асоциран со последователната ИВХ, смрт и друг морбидитет, штом почне да се подобрува протокот. (ннд-3) (2)
5. Кај новородените деца, родени пред 30 гестациски недели, во првиот ден од животот, добутаминот е сигнификантно подобар во подобрувањето на системскиот крвен проток отколку допаминот. Но ниеден од инотропните лекови не е убедливо ефективен. (ннд-2) (5)
6. Ограничените достапни докази сугерираат дека и двата лека, добутаминот и допаминот, го подобруваат срцевиот аутпут кај позрелите новородени деца. (ннд-4) (28-30)
7. Азотниот оксид може да го подобри системскиот крвен проток кај новородените деца со тешка ППХН. (ннд-5)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Kluckow M, Evans NJ. The relationship between cardiac output and blood pressure in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1996; **129**: 506-512.

2. Kluckow M, Evans NJ. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child* 2000; **82**: F188-194.
3. Tysczuk T, Meek J, Elwell C, Wyatt J, and Reynolds O. Cerebral blood flow measured by near infrared spectroscopy in hypotensive preterm infants. *Early Human Development* 1996; 451-53.
4. Roze JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefevre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child* 1993; **69**: 59-63.
5. Osborn DA, Kluckow M, Evans N. Randomised trial of dobutamine and dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr*, in press.
6. Kluckow M, Evans NJ. Superior vena cava flow. A novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child* 2000; **82**: 182-87.
7. Vanhaesebrouck P, Vanneste K, de Praeter C, Van Trappen Y, Thiery M. Tight nuchal cord and neonatal hypovolaemic shock. *Arch Dis Child* 1987; **62**: 1276-7.
8. Tsivyan PB, Vasenina AD. Left ventricular systolic and diastolic function in term neonates after mild perinatal asphyxia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 1991; **40**: 105-10.
9. Van Bel F, Walther FJ. Myocardial dysfunction and cerebral blood flow velocity following birth asphyxia. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1990; **79**: 756-62.
10. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA, Wu PY. Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr* 1985; **107(5)**: 781-5.
11. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001; **107**: 1070-4.
12. Evans NJ, Kluckow M, Currie A. The range of echocardiographic findings in term and near term babies with high oxygen requirements. *Arch Dis Child* 1998; **78**: 105-111.
13. Evans NJ, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular outputs in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child* 1996; **74**: F88-F94.
14. Kinsella JP, McCurnin DC, Clark RH, Lally KP, Null DM. Cardiac performance in ECMO candidates: echocardiographic predictors for ECMO. *J Pediatr Surg* 1992; **27**: 44-7.
15. Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev* 1989; **19**: 103-10.
16. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Accuracy of capillary refill time and blood pressure for detecting low systemic blood flow in preterm infants. *Pediatr Res* 2001; **49**: 376A (abstract, full paper submitted for publication)
17. Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child* 1999; **80**: 163-6.
18. Kluckow M, Evans N. Hyperkalaemia and low systemic blood flow. *J Pediatr* 2001; **139**: 227-32.
19. Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD000567, 2000.
20. So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal & Neonatal Edition* 1997; **76**: F43-6.
21. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file]. 2: CD002056, 2001.
22. Gill AB, Weindling AM. Randomised controlled trial of plasma protein fraction vs dopamine in hypotensive very low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1993; **69**: 284-287.
23. Barr PA, Bailey PE, Sumners J et al. Relation between arterial blood pressure and blood volume and effect of infused albumin in sick preterm infants. *Pediatrics* 1977; **60**: 282-9.
24. Seri I, Abbassi S, Wood DC, Gerdes JS. Regional haemodynamic effects of dopamine in the sick preterm neonate. *J Pediatr* 1998; **133**: 728-34.
25. Gleason CA, Robinson R, Harris A, Traystman RJ. Cerebrovascular Effects of IV Dopamine Infusions in Preterm and Near-Term Fetal Sheep. *Pediatr Res* 1998; Abstr 1870.
26. Roze JC, Boscher C, Liet JM et al. Pulmonary hemodynamic effect of dopamine in the sick hypotensive preterm infant. *Pediatr Res* 2000; **47**: 473A

27. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file]. (2):CD001242, 2000.
28. Martinez AM, Padbury JF, Thio S. Dobutamine pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics* 1992; **89**: 47-51.
29. Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, Ludlow JK, Polk DH, Goldblatt E, Pescetti J. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *J Pediatr* 1987; **110**: 293-8.
30. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA, Wu PY. Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr* 1985; **107**: 781-5.
31. Di Sessa TG, Leitner M, Ti CC, Gluck L, Coen R, Friedman WF. The cardiovascular effects of dopamine in the severely asphyxiated neonate. *J Pediatr* 1981; **99**: 772-6.
32. Philopos EZ, Barrington KJ, Robertson MA. Dopamine vs epinephrine for inotropic support in the neonate: A randomized double blind trial. *Pediatr Res* 1996; **39**: 238A
33. Bouchier D, Weston PJ. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1997; **76**: F174-8.
34. Ng PC, Lam LKW, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IHS, Wong E. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch. Dis. Child* 2001; **84**: F122-F124
35. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics*. 2001; **107**: 1070-4.
36. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal & Neonatal Edition* 2000; **83**: F177-81.

1. Royal Prince Alfred Hospital, www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal, 24.8.2009

2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 6 години.

3. Предвидено е следно ажурирање до август 2015 година.