

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 ПЕРЗИСТЕНТНАТА**  
**ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЈА КАЈ НОВОРОДЕНЧЕ**

**Член 1**

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при перзистентната пулмонална хипертензија кај новороденче.

**Член 2**

Начинот на медицинското згрижување при перзистентната пулмонална хипертензија кај новороденче 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 перзистентната пулмонална хипертензија кај новороденче 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**

Со денот на влегувањето во сила на ова упатство престанува да важи Упатството за практикување на медицина заснована на докази при медицинско згрижување на перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденче („Службен весник на Република Македонија“ бр. 49/14).

**Член 5**

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

Бр. 17-2575/1  
27 февруари 2015 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Тодоров**

---

**ПЕРЗИСТЕНТНА ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЈА КАЈ НОВОРОДЕНЧЕ**

- Вовед
- Изјава
- Дефиниција
- Зачестеност
- Ризик фактори
- Патофизиологија
- Клиничка дијагноза
- Ехокардиографска дијагноза
- Интервенции
- Исходи
- Поврзани извори
- Референци

**ВОВЕД**

Ризици кои се поставени со ова упатство: Потенцијалната сериозност на морбидитетот и mortalitetot поврзани со недоволното препознавање на перзистентната пулмонална хипертензија кај новороденчето (ППХН).

Целите/очекуваните исходи на ова упатство: перзистентната пулмонална хипертензија ќе биде рано препознаена, дијагностицирана и соодветно водена.

**ИЗЈАВА**

Оваа изјава ќе обезбеди насоки до целиот персонал и јасно ќе се одговори на потребите на соодветните законска/статутарна регулатива и/или потреби на службата.

**ДЕФИНИЦИЈА**

За време на феталниот живот, постелката служи како орган за размена на гасови. Крвниот проток во пулмоналната циркулација останува високо ограничен со хипоксичната пулмонална вазоконстрикција на малите пулмонални артерии. Ова се пренасочува на раѓањето проади ненадејниот пораст во белодробната оксигенација кога новороденото дете ќе го вдише првиот воздух. Првите неколку вдишувања индуцираат брзо намалување на белодробната васкуларна резистенција и пораст во белодробниот васкуларен проток со експанзијата на белите дробови (1).

Класично, перзистентната пулмонална хипертензија кај новороденчето (ППХН) се дефинира како неуспех на нормалниот постнатален пад на пулмоналниот васкуларен отпор кој води до перзистентни десно-леви шантирања низ феталните комуникации со последователна хипоксија (2). Ова е упростен приказ на една комплексна кондиција. Значајно е дека кај многу новородени деца главниот шант се случува на интрапулмонално ниво (2). Важно е да се размислува за ППХН како примарна или секундарна болест (3)<sup>1</sup>.

- **Примарна ППХН** е онаа форма на ППХН која најблиску одговара на класичната дефиниција, вообичаено презентирајќи се по раѓањето со хипоксемија кај новороденче со клинички и радиолошки нормални бели дробови. Оваа состојба, веројатно, се должи на примарната дисфункција на пулмоналните ендотелни вазодилаторни механизми (2).

---

<sup>1</sup> Веднаш штом ќе се претпостави или дијагностицира ППХН, новороденото дете треба да се испрати во установа каде се спроведува терциерно ниво на здравствена заштита.

- **Секундарна ППХН** настанува како последица на болест на паренхимот на белите дробови. Оваа состојба е прекумерно дијагностицирана, затоа што повеќето новородени со белодробна болест имаат пулмонални артериски притисоци над нормалата. Само најболните (индекс на оксигенација >25 кај термински новородени (2) или >15 кај недоносените новородени деца (4) имаат константно пулмонални притисоци блиски до или над системскиот притисок. Кај овие новородени, пулмоналната вазоконстрикција, веројатно, е секундарна, настаната како последица на хипоксија, ацидоза и високи вентилаторни притисоци.

## ЗАЧЕСТЕНОСТ

ППХН е невообичаена состојба и главно ги зафаќа доносените и посттерминските новородени деца; но, може да се сретне и кај недоносени деца. Зачестеноста објавена во Велика Британија се движи од 0,4-0,68/1000 живородени деца. Во една студија кај 12 големи северноамерикански центри, зачестеноста изнесувала 1,9/1000 (5).

## РИЗИК ФАКТОРИ

**Примарната ППХН** најчесто има идиопатско потекло, иако може да биде асоцирана со различни компликации во текот на бременоста (3), вклучувајќи матернален дијабет, матернална хипертензија, пролонгирана гестација и матернална употреба на индометацин. Исто така е опишана и во асоцијација со полицитемија, фетална анемија (2) и предвремено затворање на дуктусот.

**Секундарната ППХН** е поврзана со широк спектар на респираторни нарушувања, особено меконијална аспирација, пневмонија, тешка хијалино-мембранска болест, дијафрагмална хернија и други форми на пулмонална хипоплазија.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Патофизиологијата на ППХН е комплексна и поврзана со причините за зголемената белодробна васкуларна резистенција во перинаталниот период (5). Некои од факторите вклучуваат:

1. Вазоконстрикција
2. Белодробно васкуларно ремоделирање
3. Пулмонална васкуларна хипоплазија
4. Опструкција
5. Белодробна паренхимна патологија
6. Јатрогени фактори
7. Десна вентрикуларна миокардијална дисфункција

## КЛИНИЧКА ДИЈАГНОЗА

**Примарната ППХН** се презентира во раниот постнатален период како цијаноза, често со одреден степен на респираторен дистрес и може да наликува по презентацијата на конгенитална срцева маана. Може да постои разлика во цијанозата меѓу горната и долната половина на телото, клинички, и според резултатите од гасовите во крвта. Белодробните полиња се чисти или минимално засенчени на радиограмот. Степенот на хипоксија е варијабилен, а  $pCO_2$  е нормален или понекогаш низок.

### **Секундарна ППХ**

- **респираторна:** меконијална аспирација, респираторен дистрес синдром, транзитрна тахипнеа кај новороденчето, пневмонија, бронхопулмонална дисплазија, конгенитална дијафрагмална хернија, капиларна алвеоларна дисплазија, дефициенција на сурфактант, пулмонална интерстицијална лимфангиектазија
- **нереспираторна:** сепса, хипоксично-исхемична енцефалопатија, лекови (SSRI), вената на Galen.

## ЕХОКАРДИОГРАФСКА ДИЈАГНОЗА (5)

Ехокардиографската<sup>2</sup> метода овозможува прецизна дијагноза на ППХН и треба да се направи што побргу во текот на клиничкото следење. Со ехокардиограмот може:

- Да се исклучи конгенитална срцева маана.
- Да се дефинира пулмоналниот артериски притисок, користејќи ги трикуспидалната инкомпетентност или вредностите на дукталниот шант.
- Да се дефинира присуството, степенот и насоката на шантот низ дуктусот и форамен овале. Овие шантови обично се поретки одошто се претпоставува, прво заради тоа што пулмоналните притисоци се супсистемски и второ, заради тоа што двата фетални канали, особено дуктусот, се затвора бргу во текот на болеста (2).

Да се дефинираат вентрикуларните аутпути. Тие, вообичаено, се многу ниски во раниот тек на болеста (2). Sehgа (8) и сор покажале глобална миокардијална дисфункција кај деца со пулмонална хипертензија со ниски десен и лев коморен аутпут кај поголем број од децата. Левиот коморен аутпут < 100 ml/kg/min укажува на висок ризик од морталитет (41)

Од гледна точка на ехокардиографија, следното е индикативно за пулмонална хипертензија:

- Пулмонални притисоци еквивалентни или поголеми од системските притисоци мерени на TR-цет користејќи Доплер со бранови (43)
- Пулмонално артериско време со сооднос на највисокиот velocитет со Rv ежекционо време < 0,2
- Редуциран LPA velocитет-ниски velocитети се предиктивни за добар одговор кон iNO
- Насоката и velocитетот на дукталниот шант: десно-лев шант за повеќе од 30% од срцевниот циклус покажува дека PAP е повисок отколку системскиот притисок (42)

## ИНТЕРВЕНЦИИ

Целта на третманот е одржување на нормално ниво на артериски кислород и нормален дотур на кислород кон органите во телото. Двата најпотентни природни пулмонални вазодилататори се кислородот и белодробната инфлација (вентилација).

### 1. Кислород

Тој ќе помогне во одржување на нивото на артерискиот кислород и ќе дејствува како пулмонален вазодилататор. Сепак, податоци од анималните студии сугерираат дека оптимална пулмонална вазодилатација се случува при  $pO_2$  околу 100 mmHg, но сепак зависи од тоа дали постои асоцирана ацидоза (9). Не може да се очекува поголема корист од повисоко ниво на инспириран кислород, а истиот може да придонесе и за секундарно пулмонално оштетување. Затоа, треба да се одржува нормална сатурација од 95-100%, со цел да се постигне одржување на  $PaO_2$  помеѓу 60-100 mmHg кај доносени новородени деца (48)

### 2. Конвенционална вентилација

Претставува основен столб на респираторната поддршка, принципите се исти како оние кои се опишани кај вентилација на предвреме родени новородени деца, но со следниве разлики:

- Мускулните релаксанти треба да се чуваат за новородени деца за состојби каде што постои потешкотија да се воспостави соодветна вентилација и покрај добрата седација (5)
- За одржување на крвните гасови во нормални граници. Понекогаш е неопходно да се постигне повисок од вообичаено тајдал волумен (до 6 ml/kg). Оксигенацијата покажува осетливост и на мали редуции на минутниот волумен кои, на пример, можат да се случат при ретенција на секретот.
- Целта е одржување на нормални вредности на  $pCO_2$  во граници од 35-40 mmHg, затоа што  $pCO_2$  понизок од овие вредности може да предизвика церебрална вазоконстрикција. Сепак, ако  $pCO_2$  не се намали и покрај добрата минутна вентилација на респираторот,

---

<sup>2</sup> Само во неколку центри може да се поставува прецизна ехокардиографска дијагноза, што бара транспорт на новородените деца со претпоставена дијагноза на ППХН во развиен центар каде постои можност за ваква дијагноза.

зголемувањето на вентилаторните притисоци често се покажало бескорисно. Хиперкарбијата води до белодробна вазоконстрикција и треба да се избегнува (5)

### 3. Високо фреквентна осцилаторна вентилација-ВФОВ (High frequency Oscillatory Ventilation HFOV)

Рандомизирани студии, споредувајќи ја ВФОВ со конвенционалната вентилација кај новородени со тешка хипоксична респираторна слабост, не покажала сигнификантни разлики во морталитетот, хроничната белодробна болест или истекување на воздухот („air leak”) (10). ВФОВ покажала дека ВФОВ дава подобра белодробна инфлација и „белодробно вклучување“ („регрутација”) (11,12). Најдобар ефект се постигнува кај новородени со секундарна ППХН и предлежечки белодробни паренхимни болести, затоа што, веројатно, ВФОВ во оваа состојба овозможува подобрување на оксигенацијата и го редуцира десно-левото екстрапулмонално шантирање поради агресивното белодробно вклучување (1). Без консултација и супервизија од страна на постар специјалист да не се започнува примена на ВФОВ.

### 4.Инотропни лекови

Улогата на инотропните лекови кај ППХН е слабо поткрепена со докази. Ниските вентрикуларни аутпути се чести кај овие новородени, но сепак не е јасно дали се резултат на примарна слабост на срцевата пумпа. Опсервациски студии сугерираат дека нискиот аутпут може да ја одразува десната вентрикуларна борба со висок афтерлоад за да ја спроведе крвта низ белите дробови, што, од друга страна, предизвикува низок лев вентрикуларен аутпут (7,13). Во анималните студии допаминот покажува вазоконстрикторен ефект врз пулмоналниот крвоток, сличен на ефектот на системскиот крвоток и затоа емпириски добутаминот е претпочитаниот инотропен лек со почетна доза од 10 $\mu$ г/кг/мин. Норадреналинот ја подобрува оксигенацијата кај децата со ППХН преку намалување на соодносот на притисокот во системските и пулмоналните артерии и подобрените срцеви перформански (14).

Инотропни лекови	Ефекти	Дозирање	Несакани ефекти
Добутамин (Прва линија)	Го подобрува срцевиот аутпут Мал периферен васкуларен ефект	2.5-20 $\mu$ г/кг/мин	
Адреналин (Втора линија)	Го подобрува срцевиот аутпут преку инотропен ефект Го покачува крвниот притисок (алфа ефект)	0.05-1 $\mu$ г/кг/мин	
Норадреналин (Втора линија)	Го подобрува срцевиот аутпут преку инотропен ефект Го покачува крвниот притисок (алфа ефект) Подобрување во пулмоналниот крвен проток секундарно на ослободувањето на ендотелијален NO	0.05-1 $\mu$ г/кг/мин	
Допамин (Трета линија)	ги покачува миокардната контрактибилност, крвниот притисок и срцевиот аутпут зголемен васкуларен отпор	1-20 $\mu$ г/кг/мин	При високи дози пораст на системскиот и пулмоналниот притисок

## 5. Вазодилататори

### А-Азотен оксид (NO)

- Азотниот оксид (Nitric oxide-NO) е природен вазодилататор кој е присутен во васкуларниот ендотел на сите ткива на телото. На клеточно ниво функционира преку активирање на guanylate cyclase што води до пораст во продукцијата на цикличен GMP, што за возврат ги релаксира васкуларните мазни мускули. Многу брзо е инактивиран во крвниот проток со продукција на метхемоглобин и неоргански нитрати и нитрити. Поради овие особини, кога се дава преку инхалација (iNO), ги дилатира пулмоналните крвни садови во вентилираните бели дробови, редуцирајќи го пулмоналниот васкуларен отпор, покачувајќи го пулмоналниот крвен проток, и така подобрувајќи го вентилационо-перфузионото несовпаѓање без да има било какви значителни ефекти врз ситемската васкулатура. Тој е вазодилататор од избор кај термински новородени со ППХН.
- Има брз ефект, вообичаено за една минута. Безбедноста и ефикасноста на iNO за ППХН кај доносени новородени деца е студирани во рандомизирани контролирани студии и е покажано дека:
  - iNO сигнификантно ја подобрува оксигенацијата (15-21).
  - NO сигнификантно ја намалува потребата за примена на ЕКМО (16,17).
  - Употребата на iNO кај ППХН не го редуцира морталитетот, должината на хоспитализација, хроничната белодробна болест или променува невдоразвојниот исход.
- Улогата на iNO кај недоносени деца не е јасна. Еден систематичен Cochrane преглед изработен од Barrington&Finer вклучил 9 студии кои биле категоризирани во: ран целно спроведен третман, ран профилактичен третман и група со подоцнежна терапија. iNO внесен како ран целно спроведен третман кај многу болни недоносени деца бил неефективен и ако се употреби рано за РДС не го подобрува преживувањето; сепак, не бил штетен (немало пораст во невдоразвојните попречености или ИВХ). Постојат некои докази кои сугерираат дека подоцнежната употреба на iNO во превенција на БПД може да биде од корист, но сепак потребни се повеќе студии да се спроведат (34).
- Препишување на iNO: iNO е регистриран во Австралија и може да биде препишан во медицинска терапевтска листа. Времето на започнување на терапија, прекинот, исто така и промените во дозирањето треба да бидат многу прецизно внесени во листата.

### Како индикации за азотен оксид можат да се земат предвид:

Доносени деца	Недоносени деца
Хипоксично-исхемична слабост со $PaO_2 < 60$ mmHg или сатурација $<90\%$ и покрај максимална респираторна поддршка и $FiO_2 >80\%$	Хипоксично-исхемична слабост со $PaO_2 < 50$ mmHg или сатурација $<90\%$ и покрај максимална респираторна поддршка и $FiO_2 >80\%$ со ехокардиографска потврда за пулмонална хипертензија и низок срцев аутпут
Вентилирано новороденче со сигнификантна потреба од кислород ( $>50\%$ ) и ехокардиографски доказ за пулмонални хипертензија +/- низок срцев аутпут	

Обсервациони студии имаат покажано дека недоносените деца со респираторна слабост родени после пролонгирано прскање на околуплодовите обвивки со олигохидрамнион имаат корист од раната употреба на iNO (33,35)

### Б- Контраиндикации

- Големи срцеви аномалии
- Летални конгенитални аномалии

iNO не треба да се користи рутински кај деца со конгенитална дијафрагмална хернија (40). Претходните студии покажале дека иамаало пораст во потребите за ЕКМО без редукција во морталитетот кај децата на iNO.

- Дозирање
  - Доносени новородени деца почнуваат со 10 ppm до 20 ppm зависно од одговорот;
  - Недоносените деца почнуваат со 5 ppm и се зголемува дозата до 10 ppm зависно од дозата.

Нема конзистентни докази за дозно зависен одговор при давање на iNO и затоа напорите треба да се направат за да се редуцира дозата на минимална ефективна доза. Ако обидот со зголемена доза немал ефекти во оксигенацијата или хемодинамиката, тогаш треба да се редуцира дозата.

- Компликации
- Метхемоглобинемија

iNO може да причини метхемоглобинемија иако не е веројатно при доза од 20 ppm. Недоносените деца се посклони проади релативното ниските нивоа на ензимот метхемоглобин редуктаза. Нивоата на метхемоглобинот треба да бидат проверувани секои 24 часа ( $\leq 20$  ppm); секои 12 часа ако се на повисоки дози. Сите деца треба да бидат мониторирани (метхемоглобински монитор). Ако нивоата се  $> 5\%$  iNO треба да биде редуциран или стопиран.

- Одвигнување

Има малку докази кои би дале насоки за најдобриот метод на одвигнување од iNO (40). Целта треба да биде да се даде најниската доза компатибилна со нормалната оксигенација и хемодинамика.

Кај доносени новородени деца има предност во одржувањето на ниска доза на iNO (1-2 ppm) додека е во тек одвигнување од кислороден и вентилаторен притиок, особено ако има ехокардиографски докази за зголемен улмонален артериски притисок (37,40). FiO<sub>2</sub> треба да биде зголемено пред прекинувањето на iNO терапијата (38).

Кај недоносените деца одвигнувањето колку е можно побрзо.

- Систем за доставување на iNO<sup>3</sup>

## В. Силденафил

- Силденафил претставува фосфодиестераза 5 инхибитор кој резултира со вазодилатација, преку селективна редукација на пулмоналната васкуларна резистенција. Силденафилот е безбеден и лесен за администрирање; достапен е во ИВ инфузија и како орален препарат и е релативно евтин. Ентералната администрација и гастроинтестиналната абсорпција може да биде нарушена кај критично болните деца. Пилот студија на ИБ даден силденафил покажала дека ил добро толериран со подобрување на оксигенацијата кај некои деца (22, 39). Рандомизирана контролирана студија која ја евалуирала ефикасноста на ИВ силденафил моментално е во тек.
- Има недостаток на докази кои ја поддржуваат употребата кај ППХН кај недоносени деца
- Да се размисли за силденафил во следните состојби:
  - Докажана тешка ППХН која не дава одговор на соодветна вентилација и iNO (ограничени податоци од обсервациони студии сугерираат дополнителна корист (22)
  - Неуспешен обид да се одвикне од iNO
- Дозирање
  - 0,5-2 mg/kg/доза на секои 6 часа

## Г. Милриноне

Милриноне причинува пулмонална вазодилатација преку инхибиција на фосфодиестеразата (3). Објавено е дека Милриноне го намалува ризикот од ребаунд пулмонална хипертензија кога iNO е прекинат. Има инотропен ефект и исто така е ефективен во редукација на афтерлоуд преку подобрување на десностраниот срцев аутпут. Милриноне водел до подобра оксигенација и подобрување во пулмоналната и системската хемодинамика кај пациенти со субоптимален одговор на iNO (23). Безбедноста и ефикасноста не биле потврдени во РКС и затоа не се користат рутински во РПА болницата (23,24).

<sup>3</sup> Внесен е системот (апаратот за iNO користен во РПА болницата во Сиднеј

Д. Магнезиум сулфат

Има инсуфициентни докази кои ја поддржуваат неговата употреба при ППХН.

Ѓ. Босентан

Босентан е орален активен дуален антагонист на ендотелниот рецептор кој ја редуцира ПВР и пулмоналната хипертензија кај возрасни. Неодамнешна РКС покажала дека босентан бил супериорен во однос на плацебо ( $p < 0.0001$ ) како адјувантна терапија на ППХН кај новородени деца (26,27). Сите студии биле направени во земји во развој каде iNO и ЕКМО не се спремни и достапни во секое време. Босентан не е употребен во РПА болницата.

### **6. Екстракорпорална мембранска оксигенација (ЕКМО)**

По воведувањето на азотен оксид и ВФОВ намалена е потребата за ЕКМО.

Сепак, една колаборативна студија од Велика Британија покажала значителна редукција во морталитетот со ЕКМО терапија кај децата со оксигенациски индекс  $>40$  (28). Кај децата со оксигенациски индекс  $>40$  и покрај iNO и ВФОВ, треба да се размисли за префрлање во единиците за педијатриска интензивна нега за ЕКМО. Сите потенцијални упатувања треба да бидат дискутирани со педијатар интензивист трениран за овој метод.

#### **Селекциони критериуми (43):**

1. Респираторна слабост
2. ОИ  $> 40$  во тек на 4 часа ( $\text{ОИ} = (\text{МАР} \times \text{FiO}_2 \times 100) / \text{PaO}_2$ )

#### **Критериуми за исклучување (апсолутни) (43)**

1.  $< 2,5$  кг за V-V ЕКМО и  $< 1,8$  кг за V-A ЕКМО
2. Назначена интракранијална хеморагија (Степен 3 или 4)
3. Тешко невролошко оштетување
4. Летални малформации

#### **Критериуми за исклучување (релативни) (43)**

1.  $< 34$  гестациски недели
2. Механичка вентилација  $> 14$  дена
3. Неконтролирана коагулопатија
4. Интравентрикуларна хеморагија степен 1/2
5. Назначена сепса
6. Синдром со лоша прогноза
7. Конгенитална дијафрагмална хернија со предуктална сатурација  $< 90\%$  за време на реанимацијата или стабилизацијата
8. Малигна болест

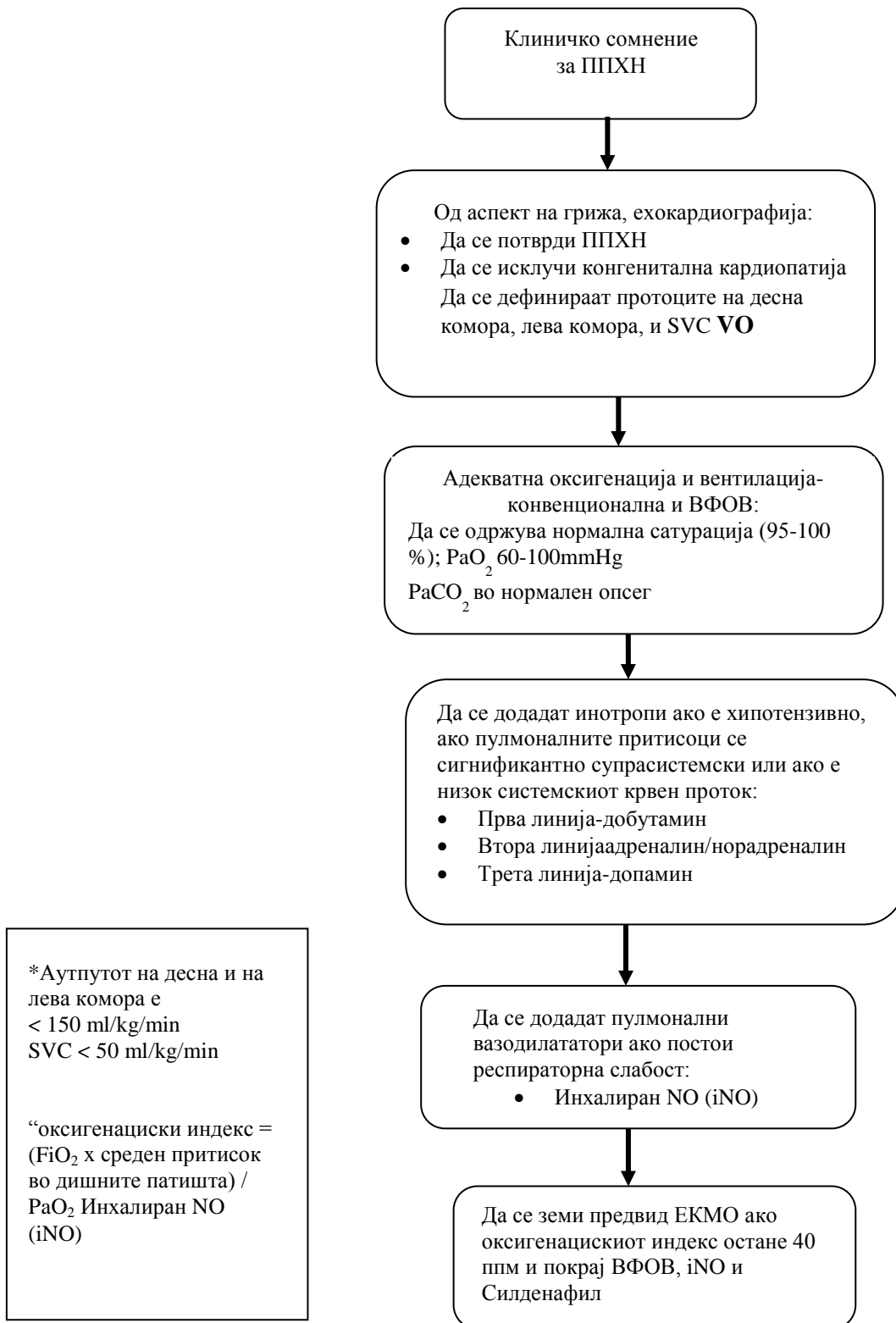
Ацидоза, прематуритет и продлабочена хипоксија се независни поврзани фактори со зголемена стапка на морталитет (29)

### **Исходи**

ППХН има ризик од морталитет во 10-20%. Преживеаните имаат сигнификантен морбидитет, вклучувајќи го и когнитивниот застој, губење на слухот, и ризик за рехоспитализација (30,31). Употребата на iNO и ЕКМО не го променуваат невrorазвојниот и социјално/емоционално/бихејвиоралниот исход споредено со децата кои не биле експонирани на iNO (32).



## ВОДЕЊЕ НА БЕЛОДРОБНА ХИПЕРТЕНЗИЈА КАЈ НОВОРОДЕНО ДЕТЕ



## ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- Оптималното алвеоларно вклучување треба да биде воспоставено пред да се започне со NO терапија. Ниво на доказ 1 б. Јачина на препорака А.
- Азотен оксид (NO) е вазодилататор од избор кај термински новородени. (15-21) Ниво на доказ 1 б. Јачина на препорака А
- Интравенски силденафил е добро толериран и ја подобрува оксигенацијата кај ППХН (22). Ниво на доказ 1 б. Јачина на препорака А
- ЕКМО треба да се земе предвид кај новородени кои не одговараат на ВФОВ и NO.(28,29) Ниво на доказ 1 б. Јачина на препорака А

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Steinhorn. Neonatal pulmonardz hdzpertension. *Pediatr Critical Care Med*; 2010: volume 11 (2) S79-S84
2. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophdysiologdz and treatment of persistent pulmonardz hdzpertension of the nenjborn. *J Pediatr* 1995; 126:853-64.
3. Fodzh NjNj, Duara S. Persistent pulmonardz hdzpertension in the neonate: diagnosis and management. *J Pediatr* 1983; 103:505-14.
4. Evans N, Kluckonj M. Earldz determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child* 1996; 74:F88-94.
5. Cabral J and Belik J. Persistent pulmonardz hdzpertension of the nenjborn: recent advances in pathophdysiologdz and treatment. *Journal of Pediatrics* 2013 89: 226-242
6. Evans N, J. Echocardiographic assessment of the nenjborn infant njith suspected persistent pulmonardz hdzpertension. *Seminars in Neonatologdz* 1997; 2:37-48.
7. Evans N, Kluckonj M, Currie A. Range of echocardiographic findings in term and near term babies njith high odzhdzgen reljuirements. *Arch Dis Child* 1998; 78: 105-111
8. Sehgal A, Athikarisamdz S and Adamopoulos M. Global mdzocardial function is compromised in infants njith pulmonardz hdzpertension. *Acta Paediatrica* 2012; 101: 410-413
9. Rudolph A, Dzuan S. Response of the pulmonardz vasculature to hdzpodzhia and H<sup>+</sup> ion concentration changes. *Journal of Clinical investigation*; 1966: volume 45: 399-411
10. De Paoli A, Clark R, Bhuta T, Henderson-Smart D. High freljuencdz oscillatordz ventilation versus conventional ventilation for infants njith severe pulmonardz ddzsfuntion born at or near term. *The Cochrane Librardz*. 2009
11. Kinsella JP, Truog NjE, Njalsh NjF, Goldberg RN, Bancalari E, Madzock DE, Redding GJ, deLemos RA, Sardesai S, McCurnin DC, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric odzhide and high-freljuencdz oscillatordz ventilation in severe, persistent pulmonardz hdzpertension of the nenjborn. *J Pediatr* 1997; 131:55-62.
12. Clark RH, Dzoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-freljuencdz oscillation and conventional ventilation in candidates for edzhtracorporeal membrane odzhdzgenation Shsee commentsKj. *J Pediatr* 1994; 124:447-54.
13. Skinner JR, Hunter S, Hedz E. Haemoddznamic features at presentation in persistent pulmonardz hdzpertension of the nenjborn and outcome. *Arch Dis Child* 1996; 74:F26-32.
14. Tourneudzh P, Rakza T, Bouissou A et al. Pulmonardz circulatordz effects of norepinephrine in nenjborn infants njith persistent pulmonardz hdzpertension. *Journal of Pediatrics* 2008: 153: 345-349
15. Finer NN. Inhaled nitric odzhide in neonates. *Arch Dis Child* 1997; 77:F81-4.
16. Roberts JD, Jr., Fineman JR, Morin FC, 3rd, Shaul PNj, Rimar S, Schreiber MD, Polin RA, Znjass MS, Zadzek MM, Gross I, et al. Inhaled nitric odzhide and persistent pulmonardz hdzpertension of the nenjborn. The Inhaled Nitric Odzhide Studdz Group. *N Engl J Med* 1997; 336:605-10.
17. Clark R, Kueser T, Njalker M et al. Lonj-dose nitric odzhide for persistent pulmonardz hdzpertension of the nenjborn. *The Nenj England Journal of Medicine*, 1997; 342: 469-474.
18. Porta N, Steinhorn R. Pulmonardz vasodilatordz therapdz in the NICU: inhaled nitric odzhide, sildenafil and other pulmonardz vasodilating agents. *Clinics Perinatologdz* 2012 39: 149-154

19. Barr F, Macrae D. Inhaled Nitric oxide and related therapies. *Pediatric Crit Care Med*, 2010; volume 11 (2): S30-S36
20. Denjhurst C, Ibrahim H, Gothberg S. Use of inhaled nitric oxide in the newborn period: results from the European inhaled nitric oxide registry. *Acta Paediatrica*. 2010; 99: 854-860
21. Steinhorn R. Pharmacotherapy of pulmonary hypertension. *Pediatric Clinics North America*. 2012 59 (5): 1129 – 1146
22. Steinhorn R, Kinsella J, Pierce C et al. Intravenous Sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *The Journal of Pediatrics*. 2009 155: 841-847
23. McNamara P, Shivananda S, Sahni M et al. Pharmacology of Milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to Inhaled nitric oxide in full-term and near full-term infants with respiratory failure. *Paediatric critical care medicine*. 2013 14; number 1: 74-83
24. Bassler D, Kreutzer K, McNamara P and Kirpalani H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *The Cochrane Library*. November 2010
25. Ho J, Rasa G. Magnesium sulphate for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *The Cochrane Library*. July 2007
26. Mohamed Nj and Ismail M. A randomized, double-blind, placebo controlled prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Journal of perinatology* 2012 32 (8): 608- 613
27. Nakanjan N, Choksuchat D, Saksanjad R et al. Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan. *Acta Paediatrica* 2009, 98: 1683-1685
28. UK Collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK collaborative ECMO Trial Group. *Lancet* 1996; 348: 75-82
29. Lazar D, Cass D, Darrell L et al. The use of ECMO for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a decade of experience. *The Journal of Surgical Research*, 2012; 177(2): 263-267
30. Rohana N, Boo J, Chandran V et al. Neurodevelopmental outcomes of newborns with persistent pulmonary hypertension. *Malaysian journal of Medical Science* 2011; 18 (4): 58-62
31. Rosenberg A, Lee N, Vaver K et al. School-age outcomes of newborns treated for persistent pulmonary hypertension. *Journal of perinatology* 2010: 30 (2): 127-134
32. Lipkin P, Davidson D, Spivak L et al. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *Journal of Pediatrics* 2002 140: 306-310
33. Pelionjski A, Finer N, Etches et al. Inhaled nitric oxide for premature infants after prolonged rupture of membranes. *Journal of paediatrics* 1995; 126: 450-453
34. Barrington K, Finer N. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
35. Chock V, Van Meurs K. Inhaled nitric oxide for premature prolonged rupture of membranes, oligohydramnios and suspected pulmonary hypoplasia: PiNO Trial Results. *American Journal of Perinatology*; 2009: 26 (4) 317-322
36. Askie L, Ballard R, Cutter G et al. Inhaled Nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomised trials. *Pediatrics* 2011; 128: 729-739
37. Christenson J, Lavoie A, O Connor M, Bhorade S et al. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterioration after abrupt discontinuation of inhaled nitric oxide. *Am Journal of Resp Crit Care Med* 200: 161 (5): 1443-1449
38. Aldz H, Sahni R, Njung J. Neonatal strategies with inhaled nitric oxide treatment in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997; 76 (2): F118-F122
39. Shah P, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *The Cochrane Library*; 2011
40. DiBlasi R, Mizers T and Hess D. Evidence based clinical practice guideline: Inhaled Nitric Oxide for Neonates with Acute Respiratory Failure. *AARC Clinical Practice Guideline*. *Respiratory Care*, December 2010; volume 55 no 12
41. Skinner J, Hunter S, Herd EN. Haemodynamic features at presentation in persistent pulmonary hypertension of the newborn and outcome. *Archives Disease in Childhood* 1996; 74 F 26-32
42. Skinner J, Alverson D, Hunter S. Echocardiography for the neonatologist. 2000.

43. Edzhtracorporeal Membrane Odzhdzgenation in PICU. Practice Guideline. The Children's Hospital Njstmead.
44. Musenje N, Poppe Delores, Smallhorn J. Doppler Echocardiographic measurement of pulmonardz arterdz pressure from ductal Doppler velocities in the nenjborn. J Am Coll Cardiologdz 1990; 15: 446-456
45. Legislative Compliance: Organisation, Management and Staff Obligations – Governing Boddz and Management manual, Policdz Number 2.7.1
46. Code of Conduct – Governing Boddz and Management Manual, Policdz Number 1.1
47. Governing Boddz and Management Manual Section 4: Human ResourcesManagement – <http://intranet.cs.nsnj.gov.au/SSNjPolicies/default.htm>
48. Lakshminrusimha S, Snjartz D, Gugino S et al. Odzhdzgen concentration and pulmonardz hemoddznamics in nenjborn lambs njith pulmonardz hdzpertension. Pediatric Research 2009; volume 66, no 5.

- 1. Royal Prince Alfred Hospital, [www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal](http://www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal), ажyрирано февруари 2014**
- 2. Упатството треба да се ажyрира еднаш на 3 години.**
- 3. Предвидено е следно ажyрирање до февруари 2017 година.**

Упатството го ажyрирала: вонр проф д-р Е. Зисовска  
 Координатор: Проф д-р К. Зафировска