

Врз основа на член 114-а од Законот за здравствената заштита ("Службен весник на Република Македонија", бр. 38/91, 46/93, 55/95, 10/04, 84/05, 111/05, 65/06, 5/07, 77/08, 67/09 и 88/10), министерот за здравство донесе

Упатство за начинот на вршење на неонатолошката здравствена дејност која се однесува на водење и третман на асфиксијата

Член 1

Со ова упатство се пропишува начинот на вршење на неонатолошката здравствена дејност која се однесува на водење и третман на асфиксијата.

Член 2

Начинот на вршење на неонатолошката здравствена дејност која се однесува на Водење и третман на асфиксијата е даден во Прилог 1, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

За секој поединечен случај, по сопствена оценка, докторот може да отстапи од одредбите на ова упатство во секоја фаза од третманот на пациентот, со соодветно образложение за потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот.

Потребата за отстапување и оценката од став 1 на овој член од страна на докторот соодветно се документира во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“, а ќе се применува две години од денот на неговото влегување во сила.

МИНИСТЕР
д-р Бујар ОСМАНИ

Водење и третман на асфиксија

ВОВЕД

Ова упатство ја покрива перинаталната асфиксија. *(Да се видат протоколите за конвулзии и енцефалопатија, за дијагноза и водење на овие сродни состојби).*

Дефиницијата за асфиксија е контроверзна. Извештајот од експертскиот панел на Комитетот за здравствена грижа за перинатален морбидитет (Австралија) ја дефинирал 'перинаталната асфиксија' како „состојба кај новороденото дете каде се среќава следната комбинација:

- Настан или состојба за време на перинаталниот период кога веројатно силно е редуцирано доставувањето на кислородот и води до ацидоза; и
- Слабост на функцијата на најмалку два органи (може да бидат вклучени белите дробови, срцето, црниот дроб, мозокот, бубрезите и хематолошкиот систем) конзистентни со ефектите на акутната асфиксија.”¹

ЗАЧЕСТЕНОСТ И РИЗИК ФАКТОРИ

Зачестеноста на неонаталната енцефалопатија најверојатно лежи меѓу 0,3 и 1,8%.¹⁻³ Во 1995 година во Австралија зачестеноста на антенатално настанатата феталната смрт изнесувала 3,5/1000 живородени; зачестеноста на интрапартум настанатата фетална смрт била 1,0/1000, и зачестеноста на неонаталната смрт била 3,2/1000. Апгар скор од 1-3 во првата минута бил забележан кај 2,8%, а во петтата минута кај 0,3% од родените живородени деца во Австралија (не е вклучена Викторија) во 1995 година.²

Ризик фактори: Зачестеноста на антенаталната и интрапарталната асфиксија е повисока при компликуваните бремености, особено оние кои се асоцирани со ослабени плацентарни резерви, вклучувајќи ги:¹

- Хипертензивна болест во бременост или пре-еклампсија;
- Интраутерина рестрикција на растот;
- Абрупција на постелката;
- Фетална анемија (како на пример при резус инкомпатибилитет);
- Преносеност;
- Нефизиолошко раѓање (како на пример индукција) и
- Малпозиција, вклучително vasa previa.

ДЕТЕКЦИЈА НА НОВОРОДЕНИ ДЕЦА СО РИЗИК ОД ПЕРИНАТАЛНА АСФИКСИЈА

Со антенаталната анамнеза или знаците за време на раѓањето можат да се предвидат само околу половина од децата за кои ќе биде потребна реанимација.^{1,4} Направена е проценка на следните индикатори за нивната способност да ги предвидат ниските Апгар скорови:⁴

1. Регистрирање на феталните движења (типична сензитивност е 12-50%, специфичност 91-97%);
2. Нон-стрес тестот (типична сензитивност е 14-59%, специфичност 79-97%);
3. Феталниот биофизички профил (типичниот сооднос на позитивната веројатност изнесува 2,5 до 27,4; соодносот на негативната веројатност изнесува 0,2 до 0,9);
4. Абнормалната фетална срцева фреквенција (ФСФ) на кардиотокографскиот запис (КТГ) (типична сензитивност е 70%, специфичност 80%);
5. рН од скалпот на фетусот (во однос на мониторингот на ФСФ, се намалува сензитивноста до 31%, а се зголемува специфичноста до 93%).

Дополнително, следните клинички фактори можат да бидат поврзани со нискиот Апгар скор:

1. Редукција на волуменот на околуплодовата течност;
2. Меконијалното пребојување на околуплодовата течност.⁵

ПОСЛЕДИЦИ

Перинаталната асфиксија може да резултира со губиток на плодот, неонатална смрт, или период на закрепнување во кој има органска дисфункција со можни долгорочни ефекти, особено во невролошката функција.¹ Клиничките манифестации на перинаталната асфиксија вклучуваат:⁶

1. Депресија на новороденото на раѓањето со низок Апгар скор и ацидоза;
2. Хипоксично исхемична енцефалопатија (ХИЕ);
3. Мултиорганска системска дисфункција (% на децата со ХИЕ):
 - Компромитирање на бубрежната функција со олигурија и зголемени нивоа на креатинин (40%);
 - Хипоксична кардиомиопатија (абнормалности на ултразвучен преглед и на електрокардиограмот-ЕКГ) (25%);
 - Пулмонални компликации вклучувајќи респираторен дистрес и перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденото дете (ППХН) (25%);
 - Дисеминирана интраваскуларна коагулација (ДИК);
 - Црнодробна слабост и
 - Некротизириачки ентероколит.

4. Абнормалности на течностите, електролитите и метаболизмот, вклучувајќи:
- преоптоварување со течности, хиперкалемија, хипогликемија, и ацидоза.

Една третина или повеќе од децата со ХИЕ ќе имаат засегнато најмалку два система, каде можат да бидат вклучени белите дробови, срцето, црниот дроб, мозокот, бубрезите и хематолошкиот систем.⁶

ПРЕДВИДУВАЊЕ НА ИСХОДОТ

Нема единечен клинички фактор кој може со апсолутна сигурност да го предвиди исходот на перинаталната асфиксија или ХИЕ (смрт или невноразвојна абнормалност). Следните прогностички фактори можат да бидат искористени како водечки во водењето и советувањето:

1. За време на реанимацијата

а. Апгар скорови:

- Иако Апгар скоровите во 1-вата и 5-тата минута се слаби предиктори за неонаталната ацидоза, Апгар скор од ≤ 3 го зголемува ризикот за низок рН од папочната крв 4,8 пати.⁶
- Одлуката да се прекине кардиопулмоналната реанимација треба да се заснова на причината за застојот, одговорот на реанимацијата, и факторите кои може да се третираат. Смрт или тешка невролошка абнормалност се предвидува со неможноста да се добие срцева акција после 10 минути (Апгар скор 0 во 10-тата минута) и покрај соодветната реанимација и неможноста да се даде одговор на адреналинот.⁷⁻⁹
- Jain⁷ следел 613 доенчиња со Апгар скор 0 во првата минута (очигледна мртвороденост). Обид за реанимација бил направен кај 124, од кои 93 биле успешно реанимирани, а 31 не дале договор. Дваесет и две егзигирале во неонаталниот период, а 36 преживеани деца се испишани дома. Од следените 23 деца, 14 биле нормални, 6 биле со абнормален развој, а 3 со сомневање за отстапувања.
- Nelson и Ellenberg⁸ ги испитувале Апгар скоровите кај 49.000 деца. Од децата со Апгар скор 0-3 во 20-тата минута, 59% од преживеаните умреле пред да навршат една година, а 57% од преживеаните имале церебрална парализа.

б. Гасови во умбиликалната крв: ја документираат ацидозата, хипоксијата и хиперкарбијата на раѓање. Во серија од 30.000 деца, Goldaber¹⁰ нашол дека зачестеноста на неонатална смрт и неонатални конвулзии не се зголемила се додека рН вредноста на умбиликалната артерија (UapH) не достигнала рН=7,05. Апсолутната зачестеност на необјаснетите конвулзии била 1,1% за UapH <7,05 и 9,2% за UapH

<7,00. Морталитетот се зголемил до 1,1% за UapH <7,05 и до 8% за UapH <7,00.

в. Времето потребно за спонтани респирации: вкупниот ризик од смрт или хендикеп изнесувал 72% во екстрахирана серија со >30 минути потребни да се одржи спонтана респирација⁶.

2. Клиничка проценка на енцефалопатијата:

Клиничката практика бара точно да се документира клиничкиот степен на ХИЕ и да се документира прогресијата или повлекувањето на знаците на ХИЕ. Електроенцефалограм (ЕЕГ) се прави кај децата со Степен 2 или 3 на ХИЕ, кај кои постои сомневање за конвулзии без клиничка сигурност, и кај деца кај кои не е можно да се направи испитување (како на пример со мускулна релаксација).

а. Степенот на енцефалопатијата: вкупниот ризик од смрт или тежок хендикеп во екстрахирана серија кај децата изнесувал:⁶

- ХИЕ степен 1: 1,6%
- ХИЕ степен 2: 24%
- ХИЕ степен 3: 78%
- Повеќе пролонгирана енцефалопатија (односно >6 дена од степен 2)¹¹ исто така е високо предиктивна за тешка невролошка абнормалност.

б. ЕЕГ абнормалност: стапките на смрт или тежок хендикеп според степенот на ЕЕГ абнормалности од екстрахирани студии се:

- Тешка абнормалност (супресија на празнење, нисковолтажен или изоелектричен запис) = 95%,
- Умерена абнормалност (бавна бранова активност) = 64% и
- Лесна или отсутна абнормалност = 3,3%.

3. Имиџинг техники и евоцирани потенцијали:

Раните имиџинг испитувања се релативно нечувствителни во детекцијата на абнормалностите. Компјутерската томографија (КТ), и магнетната резонанција (МР) ги дијагностицираат доцните структурни проблеми. Тие НЕ се користат рутински.

а. Ултразвучни абнормалности: Можат да детектираат хеморагија. Децата со мали или тешко визуелизирани комори, и хипоехогеност се со зголемен ризик за абнормален невролошки развој. Ултразвукот има тенденција да ги потценува кортикалните оштетувања.⁶ Потребни се 2-3 дена за да се развијат лезиите.

б. Компјутрерска томографија: за да се развие хиподензитет потребни се најмалку 10-14 дена. Абнормалностите вклучуваат хеморагии и хиподензитет. Ризик за смрт или тешка невролошка попреченост е одреден кај 82% од децата со тежок хиподензитет или хеморагија во 4 екстрахирани студии.⁶

а. Нуклеарна магнетна резонанција и протон нуклеарна магнетна резонанција: НМР и пНМР обезбедуваат информации за мозочната структура и функција која е високо предиктивна за исходот. Тие не се рутински достапни во Република Македонија.

б. Соматосензорни евоцирани потенцијали (СЕП): постои тесна корелација меѓу исходот и СЕП. Децата со нормален исход имале нормален СЕП на возраст од 4 дена, додека тие со абнормален или отсутен одговор после четири дена имале абнормалности при следењето (follow up).

ДИЈАГНОЗА

Врз базичните принципи, проценката треба да вклучува историја на матеарналните и интрапарталните ризик фактори за проблемите кои би можеле да го засегнат новороденото, каде се вклучени пре-егзистирачки медицински состојби кај мајката, проблеми во бременоста, абнормалности идентификувани антенатално кај фетусот, присуство на меконијално пребоена околушподова течност, абнормалности на кардиотокографскиот запис (КТГ), рН од скалпот, матеарнални индикатори за инфекција, презентација и начин на раѓање.

ДОКУМЕНТИРАЊЕ

1. Апгар скор: (види: *Реанимација-Апгар скор*) во 1 и 5 минути и секои 5 минути додека не се постигне Апгар >7 ,
2. Умбиликални артериски и венски крвни гасови (од постелката ако нема умбиликална крв-артериите поминуваат над вените на плацентарната површина),
3. Време за постигнување на спонтанa респирација,
4. Невролошки статус (да се степенува ХИЕ),
5. Мултиоргански системски функции, вклучувајќи ги:
 - респираторниот статус;
 - срцевиот статус (хипотензија, ехокардиограм);
 - бубрежно оштетување-уринарен аутпут (output), креатинин и електролити (да се следат течностите и преоптоварувањето со течности и хиперкалемијата);
 - Дисфункција на црниот дроб, црнодробните функционални тестови;
 - ДИК-профилот (дисеминирана интраваскуларна коагулација) (активирано протромбинско време-АПВ, фибриноген деградационите продукти и нивото на фибриногенот);
 - Гастроинтестинални - интолеранција кон храна и некротизирачки ентероколит (НЕК).

• Оваа метода не е достапна во република Македонија

НЕВРОЛОШКО ИСПИТУВАЊЕ

Перинаталната асфиксија може да резултира во хипоксичко-исхемичка енцефалопатија. Таа е степенувана според класификацијата на Сарнат и Сарнат¹¹:

Степен 1: лесна енцефалопатија кога детето е будно, иритабилно, и пречувствително на стимулација. Има докази за прекумерна симпатичка стимулација со тахикардија, дилатирани зеници и тресење. ЕЕГ е нормален.

Степен 2: умерена енцефалопатија кога детето покажува летаргија, хипотонија и проксимална слабост. Има прекумерна стимулација на парасимпатикус со послабо чујна срцева акција и не толку брза фреквенција, мали зеници, и обилни секреции. ЕЕГ е абнормален, а 70% од децата ќе имаат ковулзии.

Степен 3: тешка енцефалопатија со сопор, млитаво дете, и отсутни рефлекси. Детето може да има конвулзии и има абнормален ЕЕГ со намалена базална активност и/или супресија на волтажата.

ИНТЕРВЕНЦИИ

Да се ограничи изложувањето на новородените деца на перинатална асфиксија бара употреба на соодветно акушерско мониторирање во бременоста и раѓањето за рана детекција на ризиците. Сепак, нема податоци дека интервенциите за следење на знаците за фетал дистрес го менуваат исходот во смисла на долгорочниот морбидитет.⁵⁻⁶ Соодветната и навремената реанимација на новороденото е логична (*види Упатство за реанимација*).

Принципи: клиничкото водење е насочено кон соодветна и брза реанимација, и кон превенција од хипоксија, хиперкарбија и ацидоза. Раното одредување на артериските крвни гасови и крвниот шеќер треба да се изведе и да се третираат ацидозата и хипогликемијата. Кардиореспираторната состојба на детето треба да биде следена и знаците на мултиорганската системска дисфункција да бидат воочени и лекувани кога е соодветно.

- 1. Корекција на хипогликемијата:** рано да се одреди шеќер во крвта (гликемијата) и да се корегира хипогликемијата-*види упатство за хипогликемија*;
- 2. Корекција на ацидозата:** рано да се одреди ацидобазниот статус во артериската крв и да се корегира респираторната ацидоза (хиперкарбија и ацидоза) со соодветна вентилаторна поддршка. Да се корегира перзистентната тешка метаболна ацидоза со бикарбонати во тек на 30-60 минути. Да не се даваат бикарбонати кај дете кое не е соодветно вентилирано (било спонтано или механички), бидејќи тоа може да предизвика хиперкарбија и парадоксална ацидоза (*види упатство за ацидоза*)

3. **Терапија на конвулзиите:** иницијално да се третираат конвулзиите со фенобарбитон. Ако не е можно да се контролираат со фенобарбитон, да се додаде фенитоин. При перзистентни конвулзии да се додаде клоназепам (на бебето ќе му биде потребна вентилација - *види Упатство за конвулзии*);
4. **Температура:** да се одржува внатрешната температура $36-37^{\circ}\text{C}$, кожната температура $36-36,3^{\circ}\text{C}$. Да се избегнува хипертермија.
5. **Респираторниот статус:** да се мониторира за хипоксија, ацидоза и хиперкарбија. Респираторниот дистрес може да има мултипла етиологија која вклучува ацидоза, меконијална аспирација, сепса или перзистентна пулмонална хипертензија. Цел е да се одржува нормокарбија ($\text{pCO}_2=35-45 \text{ mmHg}$). Да се избегнува хипоксија и хипокарбија.
6. **Срцевиот статус:** крвниот притисок е лош предиктор на лошиот срцев аутпут. Ехокардиограмот може да идентификува хиповолемија или лоша миокардна контрактибилност и состојба со низок проток – (*види Упатство за хипотензија*). Рано да се употребат инотропни лекови (добутамин или допамин) ако хипотензијата се презентира како состојба со низок проток документиран со ултразвук;
7. **Терапијата со течности и бубрежното оштетување:** децата со анурија/олигурија треба да примаат $40-60 \text{ ml/kg/ден}$ се додека не се евидентира адекватен уринарен аутпут. Треба да се спроведува регуларна проценка на билансот на течности, електролитите и креатининот (да се внимава на преоптоварувањето со течности и хиперкалемија);
8. **ДИК:** ако има докази за крварење или петехии; да се одреди бројот на тромбоцити и коагулациониот профил (АПВ, фибриноген, деградационите продукти и нивото на фибриногенот). Да се даде витамин К и да се супституираат коагулационите фактори (односно да се даде свежо смрзната плазма).
9. **Гастроинтестинално-хранењето:** одлуката дали да се храни ќе зависи од клиничката проценка на тежината на асфиксијата и асоцираните системски дисфункции (респираторниот дистрес, енцефалопатијата, хипотензијата и бубрежното оштетување). Интолеранцијата кон храна е честа и некротичен ентероколит може да ја компликува перинаталната асфиксија. Мајчиното млеко се преферира.

Интервенции за да се намали тежината на хипоксично-исхемичната енцефалопатија

Веројатно ефективни

- **Хипотермија:** досега има 4 публикувани рандомизирани контролирани студии за хипотермијата како неврозаштита после ХИЕ. Двете најголеми од овие студии се CoolCap студијата на селективно ладење на главата и NICHD испитувањето на системска хипотермија.²⁰ CoolCap²¹ студијата следела 218 деца до 18-месечна возраст и објавува дека нема значајна разлика во примарниот исход на смрт или тежок хендикеп кај децата лекувани со селективно ладење на главата со лесна системска хипотермија после неонатална енцефалопатиска

хипотермија (неприлагодено: 55% наспроти 66%, $p=0,1$ OR 0,61 [95% CI 0,34-1,09]), или на спроведените мерки за било кој друг секундарен исход. Анализата на предефинираните подгрупи заснована на прерандомизациска основа за ЕЕГ амплитуда на абнормалностите покажала дека нема ефект од одложената церебрална хипотермија врз исходот кај децата со тешки ЕЕГ абнормалности, но има значителна корист кај децата со интермедиерна (умерена) аЕЕГ абнормалност ($n=172$: 48% наспроти 58%, $P=0.021$, OR 0.47 [95% CI 0.26-0.87]; adjusted $P=0.009$, OR 0.42 [95% CI 0.22-0.88]). Во втората студија, NICHD, следени се 205 деца до 18-22 месеци, и објавена е редукација на примарниот исход, смрт или умерен/тежок хендикеп кај децата третирани со хипотермија на целото тело (44% наспроти 62%, RR 0.72 [95% CI 0.54-0.95]; $p=0.01$).

- Најновите податоци на Cochrane ситематичниот преглед на литературата на оваа тема покажуваат статистички значајна ($p=0,0006$) терапевтска корист од хипотермија после ХИЕ за смрт и невноразвојна попреченост со релативен ризик од 0,76 (95%CI, 0.65 - 0.89)²²

Потреба од понатамошна евалуација

- **Алопуринол:** единечна рандомизирана контролирана студија за алопуринол кај недоносени деца не успеала да покаже никаква корист во редукацијата на зачестеноста на перивентрикуларната леукомалација.¹⁶ Има докази од анимални модели дека алопуринолот може да биде адитивен на мозочното ладење како невропротекција.¹⁷ Понатамошни студии се потребни пред да се препорача оваа терапија кај новородени со ХИЕ.
- **Стероиди:** анималните податоци покажуваат зголемен морталитет и нема корист во ширината на невролошкото оштетување. Стероидите немаат корист кај возрасни студии за траума на главата, удар или ХИЕ. Нема рандомизирано испитување кое е спроведувано кај новородени деца. Серии на случаи и кохортни студии покажуваат привремено опаѓање на интракранијалниот притисок и нема подобрување на исходот кај новородени со ХИЕ. Понатамошните студии се бараат пред да се препорача оваа терапија кај новородени со ХИЕ.
- **Манитол:** нема доволно податоци за да се препорача употребата на Манитол.⁵
- **Магнезиум сулфат:** студија со компарација на една доза е спроведена кај новородени деца која покажува дека $MgSO_4$ (400 mg/kg) има неприфатлив ризик од хипотензија; 250 mg/kg $MgSO_4$ не е поврзано со хипотензија иако респираторната депресија може да се појави.¹² Потребни се студии кои го компарираат $MgSO_4$ со плацебо пред да биде препорачан лекот.

• OR -Odds ratio (статистички параметар)

• CI-confidence interval (статистички параметар)

Доказано дека се неефективни

- **Барбитурати:** нема податоци кои ќе ја поддржат употребата на профилактички барбитурати за ХИЕ (една РКС).¹³
- **Налоксон:** нема податоци кои ќе ја поддржат употребата на профилактички Налоксон за ХИЕ (една РКС).¹⁴

КЛУЧНИ ТОЧКИ

Клучни точки	Ниво на докази
‘Перинаталната асфиксија’ е “состојба кај новороденото дете каде се среќава следната комбинација: Настан или состојба за време на перинаталниот период кои веројатно тешко го редуцирале доставувањето на кислород и водат до ацидоза; и Слабост на функцијата на најмалку два органи (можат да бидат вклучени белите дробови, срцето, црниот дроб, мозокот, бубрезите и хематолошкиот систем) конзистентни со ефектите на акутната асфиксија.” ¹	★ ¹
Степенот на ХИЕ (Сарнат и Сарнат) обезбедува најдобро предвидување на исходот.	★ ⁵
Хипотермија меѓу 33°C и 34°C почната колку што е можно побрзо после раѓањето, го редуцира морталитетот и попреченоста кај децата со ХИЕ.	★★★★★ ²⁰⁻²²
Налоксонот и барбитуратите се неефективни во терапијата на ХИЕ.	★★★★ ¹²⁻¹³
Allopurinol, MgSO ₄ , Манитол и стероиди бараат понатамошно испитување во терапијата на ХИЕ.	★