

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 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
МЕДИЦИНСКИОТ ТРЕТМАН НА ИНФЕКЦИИ СО КАНДИДА КАЈ
НОВОРОДЕНОТО ДЕТЕ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинскиот третман на инфекции со кандида кај новороденото дете.

Член 2

Начинот на медицинскиот третман на инфекции со кандида кај новороденото дете е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицински третман на инфекции со кандида кај новороденото 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 медицинскиот третман на инфекции со кандида кај новороденото дете, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2963/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ИНФЕКЦИИ СО КАНДИДА¹

- Вовед
- Зачестеност
- Ризик фактори
- Последици
- Дијагноза
- Превенција
- Лекување
- Поврзани извори
- Референци

ВОВЕД

Во 1996 година во Одделението за интензивна нега и терапија (ОИИТ) при Кралската болница Принц Алфред во Сиднеј (Royal Prince Alfred Hospital Sydney-RPAH) била воведена профилакса со орален нистатин против инвазивната кандида (*Candida albicans*). Таа се состоела од три пати дневно давање на 0,5 ml нистатин на сите новородени деца, породени под 27-та гестациска недела, или со родилна тежина помала од 750 грама, или со одлука на одговорниот неонатолог. Оваа интервенција била само една од многуте мерки дизајнирани да се подобри интегритетот на кожата, стапката на сепса и другите несакани ефекти кај екстремно недоносените деца (опишано во Упатството за водење на мало недоносено дете). Нистатинот бил продолжуван, сè додека централните линии не биле отстранети.

Одлуката да се користи оралниот нистатин како профилакса била доста под влијание на рандомизираните контролирани студии (РКС) од Sims и сор. (1) и недостаток на сериозни несакани ефекти од нистатинот. Ретроспективната анализа на новородените деца, родени со родилна тежина помала од 1500 грама во период од три години пред воведувањето на профилаксата, покажал зачестеност на инвазивна (вклучувајќи ја реналната и пулмоналната) кандидијаза од 3,5%. Ако дијагнозата е ограничена било на крвна и/или инфекција на цереброспиналната течност (ЦСТ), стапката била 1,5%. Во следните 10 години имало четири случаи на крвна и/или цереброспинална инфекција кај 1099 обработени пациенти (зачестеност од 0,36%); тоа е четирикратна редукција. Еден од овие четири случаи бил рана (конгенитална) инфекција.

Од воведувањето на профилаксата во оваа единица, имало голем број на публикации за режимот на профилакса и два систематични прегледи, кои се основа за ревизијата на ова клиничко упатство.

ЗАЧЕСТЕНОСТ

Од сите новородени деца со многу ниска родилна тежина при раѓањето, 27% биле колонизирани со кандида во една проспективна серија (2). Од нив, 1/3 развиле мукокутана кандидијаза, а 7,7% развиле инвазивна кандидијаза. Неодамнешната мултицентрична кохорта од новородени деца со под 1000 грама родилна тежина покажала стапка од 7%. (3)

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.

Во Велика Британија, објавените стапки за инвазивна кандидијаза се 1% за децата под 1500 грама и 2,1% за тие под 1000 грама (4).

Во Нов Јужен Велс и Единиците за интензивна неонатална нега, стапката на инфекции на крвта и ЦСТ кај децата со многу ниска родилна тежина изнесувала 1% во периодот 1992-1996. Оваа стапка паднала на 0,57% во периодот 1997-2006. Овие графикони се добиени со љубезност на Barbara Bajuk, Координатор на ОИИТ, Нов Јужен Велс, мрежата за бременост и неонаталната служба.

Неодамнешната проспективна мултицентрична студија во неонаталните единици во Австралија и во Нов Зеланд од 1993 до 2005 година, ги даваат следниве резултати за зачестеноста на инвазивните фунгални инфекции во единциите кои користат орален нистатин како профилакса, компарирано со тие кои не користат (19). Графиконите ги споредуваат новородените деца со родилна тежина под 1000 грама и тие со родилна тежина под 1500 грама.

	Под 1000 грама	Под 1500 грама
Со орален нистатин како профилакса	1,23%	0,54%
Без профилакса	2,67%	1,23%

РИЗИК ФАКТОРИ

Во период од 8 години на клиничка евалуација во оваа единица, во 1996 година, само децата под 27 гестациски недели и/или под 750 грама биле дијагностицирани со системска кандидијаза (необјавено). Неодамна, немало дијагностицирано случаи кај децата над 1000 грама родилна тежина, освен тие од 32-та гестациска недела кои биле близнаци со конгенитална инфекција (10).

Системската кандидијаза е поврзана со многу ниската родилна тежина, интубацијата и механичката вентилација, антибиотската употреба, парентералната исхрана, аминофилинот, венските линии, антагонистите на H2 рецепторите и вагиналните, наспроти раѓањата со царски рез (2,3,5,6,7). Најсилна асоцијација е покажана, во контрола на случаи, со траењето на антибиотската терапија (7). Мултиваријантната анализа, сепак, покажала дека само пролонгираната антибиотска терапија и времетраењето на ендотрахеалната интубација биле сигнификантно поврзани со инвазивната болест (6). Неодамнешната проспективна студија кај екстремно ниската родилна тежина покажала дека независните ризик фактори на третиот ден се пониската родилна тежина (под 750 грама наспроти тежина од 750-1000 грама), недостатокот од ентрална исхрана и употребата на третата генерација на цефалоспорини (3).

ПОСЛЕДИЦИ

Нелекуваните деца имаат стапка на морталитет која надминува 80% (5). Кај лекуваните, пак, стапката на морталитет е во опсег 20-60% (5). Морбидитетот е потежок ако има засегање на централниот нервен систем (ЦНС) или ендоталмична локализација.

ДИЈАГНОЗА

Системската кандидијаза вообичаено е инфекција со доцен почеток (од 9-28+ дена во една австралиска серија) (8). Клиничката слика е неспецифична: летаргија, респираторен дистрес и НЕК, како болест со интолернација кон шеќери, абдоминална дистензија, аспириати со жолчка и крв во столицата, но без пнеуматози. Тромбоцитопенија е скоро неодминлив знак, но може да биде присутен кај 50% од епизодите на бактериските сепси, па затоа не е дијагностички знак (5). Доцната дијагноза е причина за морталитет и морбидитет. Во некои серии, дијагнозата се поставува на обдукција. Задоцнувањето на дијагнозата е во опсег од 2-11 дена (5). Кандидата може само да расте полека во култури кои учествуваат за задоцнување на дијагнозата (5, 9).

Вистинската конгенитална форма се препознава и е поврзана со кандидијална вагиноза и вагиналното раѓање кај екстремно мало недоносено дете. Кожен исип е проминентен знак во оваа состојба (9), но може да биде и отсутен (10).

Дијагнозата е поставена со изолација на специесот *Candida* од место кое нормално треба да е стерилно. Најчестото место на инфекција е бубрегот и реналниот систем (9). Бидејќи е тешко

да се разликува реналната кандидијаза од контаминацијата, во некои публикации дијагнозата на инвазивната кандидијаза е ограничена на изолација на *Candida* од крвта и/или од ЦСТ (11). Во една серија, скоро половина од новородените деца со менингит, предизвикан од *Candida*, имале негативна хемокултура (7).

ПРЕВЕНЦИЈА

Бидејќи пролонгираната антибиотска терапија е најпостојаната состојба која корелира со системската кандидијаза, индициран е рационален антибиотски режим (6), избегнување на антибиотици од третата генерација на цефалоспорини (3,11). Исто така, емпириски е индицирано да се екстубираат децата колку што е можно побргу. Раното ентерално хранење исто така е индицирано (3,11).

Профилактика

Системски антифунгални средства

Систематичен преглед покажал дека профилактиката со флуконазол е ефективна во редуцијата на инвазивната фунгална болест (12,13). Кај 3 од 4 вклучени студии лекот бил даван интравенски во текот на 6 недели. Дополнителна студија (14), која користела интравенски и/или интрагастричен лек, не ја променила вкупната големина на ефектот. Имало несигнификантна редуција во морталитетот. Бројот, потребен за третирање (number needed to treat-NNT) за да се превенира еден случај на инвазивна фунгална болест кај децата со многу мала родилна тежина изнесувал 9. Ако истиот параметар, редуција на ризикот, е екстраполиран на популацијата во Велика Британија (слично на оваа единица), NNT пораснал до 130 (12,13). Понатамошното згрижување било изразено во врска со цената на флуконазолот, споредено со оралниот нистатин (11), несаканите ефекти, како холестатска жолтица (11,15) и појавата на резистенција на лекот (11).

Орални или интрагастрични антифунгални лекови

Систематичен преглед заклучил дека нема доволно податоци и докази за да се препорача орална профилактика со антифунгални лекови кај децата со многу ниска родилна тежина (15). Има три вклучени студии. Индивидуално, миконазолот немал ефект врз морталитетот или инвазивноста на фунгалната болест каде што нистатинот покажал сигнификантна редуција во колонизацијата (6% наспроти 44%) и реналната кандидијаза (6% наспроти 32%) (1). Студијата била многу мала за да детектира ефект на морталитетот, но сепак, еден случај на смрт се појавил во плацебо групата. Немало корист од оралниот флуконазол над нистатинот (15).

Неодамнешна студија, во која се обработени скоро 4000 деца сместени во ОИИТ биле рандомизирани, покажала дека профилактичниот нистатин сигнификантно ја редуцира инвазивната кандидијаза (1,8%), споредено со отсутството на терапија (14,2%) и нистатин целно даван кај колонизираните деца (5,6%) (17). Иако оваа студија била рандомизирана, не била слепа, немало стриктна плацебо контролирана група и вклучувала деца од сите гестациски возрасти и родилни тежини. Од добиените податоци, стапките на инфекција на крвта и ЦСТ кај децата со многу ниска тежина на раѓањето, изнесувале 4,7% во групата со профилактика, 16% кај таргетираната група и 40% кај групата без терапија.

Флуконазолот е поскап и има повеќе несакани ефекти отколку нистатинот, но не е покажано дека е поефективен при профилактика (11). Затоа треба да се продолжи со претходниот режим кој се покажал дека е ефективен.

Резиме

- Да се рационализираат антибиотиците и да се избегнат цефалоспорините.
- Да се екстубираат новородените деца побргу.
- Рано ентерално хранење.
- Сите новородени деца, родени пред 28-та недела и под 1000 грама, да примаат 0,5 ml суспензија нистатин три пати дневно, од првиот ден, сè додека не се отстранат венските линии.

- Децата кои од специјалист се проценети дека се со висок ризик, можат да примаат профилактичен орален или интрагастричен нистатин.

ТЕРАПИЈА

Мукокутана кандидијаза

Се третира локално со клотримазол или со миконазол и ентерално со суспензија на нистатин. Тешката, инвазивна форма, која се гледа кај екстремно иматурните новородени деца, треба да се лекува со системски антифунгални агенси.

Системска кандидијаза

Централните линии треба да се отстранат, бидејќи одложувањето е поврзано со зголемен морталитет (3), но може да бидат повторно внесени со одлука на специјалистот неонатолог по еден период со антифунгалната терапија.

Терапијата е со амфотерицин ± флуцитозин (особено со засегање на ЦНС). Сериозните несакани ефекти на амфотерициноот се поретки кај новороденото дете и почетните дози се 1 mg/kg/ден, до вкупно 20-30 mg/kg/ден (9). Централните линии се отстранети. Перкутаните долги линии можат да бидат потребни за пролонгирана терапија со амфотерицин.

Неуспехот на терапијата е прикажан со имидазолите (9).

Има една мала рандомизирана студија на амфотерицин, наспроти флуконазол. Немало сигнификантна разлика во морталитетот, но флуконазолот бил полесен за администрирање (18).

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

1. Пролонгираната интубација е поврзана со системска кандидијаза. (ннд-2b)
2. Пролонгираната антибиотска терапија е поврзана со системска кандидијаза. (ннд-2b)
3. Тромбоцитопенијата е сугестивна за кандидијаза. (ннд-4)
4. Профилактичната употреба на флуконазол го редуцира ризикот од инвазивна кандидијаза кај новородени деца со многу ниска родилна тежина при раѓањето, во високо ризична популација. (ннд-1a)
5. Профилактичната употреба на нистатин го редуцира ризикот од инвазивна кандидијаза кај новородени деца со многу ниска родилна тежина при раѓањето во многу ризична популација. (ннд-2b)
6. Профилактичната употреба на нистатин го редуцира ризикот од инвазивна кандидијаза кај новородени деца со многу ниска родилна тежина при раѓањето во популација со низок ризик. (ннд-2c)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Sims ME, Yoo Y, You H, Salminen C and Walter FJ. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* 1988; 5: 33-36.
2. Baley JE, Kliegman RM and Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low birth weight infants: Clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984; 73: 144-152.
3. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117: 84-92.
4. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W. Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F188-92.
5. McDonnell M and Isaacs D. Neonatal systemic candidiasis. *J Pediatr Child Health* 1995; 31: 490-492.
6. Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR and Johnson RV. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight infants in intensive care nurseries: A prospective study. *Pediatrics* 1989; 83: 101-107.

7. Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RT and Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in neonatal intensive care unit: A case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 190-196.
8. Isaacs D, Barfield CP, Grimwood K, McPhee AJ, Minutillo C and Tudehope DI. Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. *Medical J Aust* 1995; 162: 198-201.
9. Isaacs D and Moxon ER. *Handbook of Neonatal Infections; a practical guide.* (1999) WB Saunders, London.
10. Carmo KB, Evans N, Isaacs D. Congenital candidiasis presenting as septic shock without rash. *Arch Dis Child.* 2007 92(7): 627-8.
11. Isaacs D Fungal prophylaxis in very low birth weight neonates: nystatin, fluconazole or nothing. *Curr Opin Infect Dis.* 2008 Jun; 21(3): 246-50.
12. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Systemic antifungal prophylaxis for very-low-birth-weight infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 May; 93(3): F198-200.
13. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
14. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007; 356: 2483-95.
15. Aghai ZH, Mudduluru M, Nakhla TA, Amendolia B, Longo D, Kembler N, Kaki S, Sutsko R, Saslow JG, Stahl GE. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: association with cholestasis. *J Perinatol* 2006 Sep; 26(9): 550-5.
16. Austin NC, Darlow B. Prophylactic oral antifungal agents to prevent systemic candida infection in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4.
17. Ozturk MA, Gunes T, Koku E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in Neonatal Intensive Care Unit. *Mycoses* 2006; 49: 484-92.
18. Driessen-M; Ellis-JB; Cooper-PA; Wainer-S; Muwazi-F; Hahn-D; Gous-H; De-Villiers-FP. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr-Infect-Dis-J* 1996; 5:1107-12.
19. Howell AJ, Isaacs D, Halliday R. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; Mar 25.

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.