

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

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ МЕДИЦИНСКО ЗГРИЖУВАЊЕ НА ПЕРЗИСТЕНТНА ПУЛМОНАЛНА
ХИПЕРТЕНЗИЈА КАЈ НОВОРОДЕНЧЕ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување на перзистентната пулмонална хипертензија кај новороденче.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување на 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 на 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 медицинското згрижување на перзистентната пулмонална хипертензија кај новороденче, 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 објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-8964/2
30 ноември 2013 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ПЕРЗИСТЕНТНА ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЈА КАЈ НОВОРОДЕНЧЕ

- Дефиниција
- Инциденца
- Ризик фактори
- Клиничка дијагноза
- Ехокардиографска дијагноза
- Интервенции
- Поврзани извори
- Референци

ДЕФИНИЦИЈА

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. 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).

- **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 вазодилататорни механизми².
- **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.

ИНЦИДЕНЦА

ППХН не е честа состојба и вистинската инциденца не е позната поради проблемите на дефиниција и класификација на болеста. Во RPAH за две години (1995/96) биле примени 24 деца со клинички и ехографски доказ за примарна или за секундарна ППХН, односно по едно новородено дете месечно.

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.

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 $p\text{CO}_2$ е нормален или понекогаш низок.

Секундарната ППХН се презентира примарно како респираторен дистрес, а ППХН станува јасна како што се влошува пулмоналната болест со појава на зголемени потреби за оксигенација и повисоки вентилаторни притисоци. Има јасни паренхимски пулмонални засенчувања на радиограмот.

И во двете групи може да се претпостави ППХН според проминентниот прекордијален импулс, низок парастернал шум на трикуспидална регургитација и голема срцева сенка на радиограмот.

ЕХОКАРДИОГРАФСКА ДИЈАГНОЗА (5)

Ехокардиографската 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 foramen ovale. 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).

ИНТЕРВЕНЦИИ

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

1.Кислород

Тој ќе помогне во одржување на нивото на артерискиот кислород и ќе дејствува како пулмонален вазодилатор. Сепак, податоци од анималните студии сугерираат дека оптимална пулмонална вазодилатација се случува при $p\text{O}_2$ околу 120mmHg. Не може да се очекува поголема корист од повисоко ниво на инспириран кислород, а истиот може да придонесе и за секундарно пулмонално оштетување. Според тоа, целта е одржување на $p\text{O}_2$ помеѓу 100-120mmHg.

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:

- Седација и парализа на терминско или блиску до термин новороденче за да се обезбеди оптимална вентилаторна ефикасност.
- Да се користи монитор за мерење на респираторната функција за да се измерат вентилаторните протоци и волумени.

- За одржување на крвните гасови во нормални граници, често е неопходна вентилација со висок минутен волумен (>300ml/kg). Оксигенацијата покажува осетливост и на мали редукции 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 35-40mmHg, 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, зголемувањето на вентилаторните притисоци често се покажало бескорисно.

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, покажале дека ВФОВ дава подобра оксигенација кај одреден дел од новородените(6,7). Најдобар ефект се постигнува кај новородени со секундарна ППХН, затоа што, веројатно, ВФОВ во оваа состојба овозможува подобра белодробна инфлација и “регрутирање на алвеолите“(6). 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 afterload за да ја спроведе крвта низ белите дробови, што, од друга страна, предизвикува низок лев вентрикуларен аутпут (2,8). Во една студија е регистриран сигнификантен пораст на вентрикуларните аутпути кај доносени новородени деца со употреба на азотен оксид и ова е, можеби, порационален пристап на циркулаторната поддршка, во споредба со инотропните лекови. 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 μ g/kg/min.

5. Вазодилататори

Азотен оксид (NO)

NO е вазодилататор од избор кај термински новородени со ППХН (9). Сепак, не постојат докази за негова употреба кај недоносените новородени деца. Рандомизирани студии кај доносени новородени со примарна и секундарна ППХН покажаа дека:

- NO сигнификантно ја подобрува оксигенацијата (10,1).
- NO сигнификантно ја намалува потребата за примена на ЕКМО (11).
- Одговорот на NO зависи од основната патофизиологија. Значително подобрување е забележано само при користење на NO кај новородени со примарна ППХН. Кај новородени со секундарна ППХН, ефектите на NO се потенцирани од ВФОВ(6).

Како индикации за азотен оксид можат да се земат предвид:

- Секое новороденче со тешка хипоксична респираторна слабост кое не може да одржува вредности на pO_2 над 80mmHg и покрај максималната респираторна поддршка.
- Секое вентилирано новороденче со сигнификантна потреба од кислород (>50%) и ехокардиографски доказ за пулмонални артериски притисоци блиски до или над системскиот притисок, особено ако има доказ за слаб кардијален аутпут (<150ml/kg/min).

Толазолин и Простациклин

Овие лекови биле широко користени кај ППХН, иако нема рандомизирани студии за поддршка на нивната употреба. Двата лека имаат сличен вазодилаторен ефект на системската и пулмоналната циркулација и можат да предизвикаат системска хипотензија. Кај новородени со примарна ППХН и предоминантно екстрапулмонално десно-лево шантирање можат да предизвикаат драматичен пораст во оксигенацијата. Меѓутоа, кај почестото хемодинамско сценарио, каде шантот е интрапулмонален, нивните општи вазодилаторни карактеристики можат да го зголемат интрапулмоналниот десно-лев шант. Азотниот оксид е поспецифичен лек и има повеќе докази за поддршка на неговата употреба, па затоа во голема мерка ги има потиснато овие лекови.

Во критични ситуации кога нема време за подготовка на NO, бавен интравенски болус на Толазолин (0,5-1mg/kg) може да го спаси животот.

6. Екстракорпорална мембранска оксигенација (ЕКМО)

По воведувањето на азотен оксид и ВФОВ намалена е потребата за ЕКМО. Сепак, има докази кои покажуваат сигнификантна редукција на морталитетот при третман со ЕКМО кај новородени со оксигенациски индекс >40. Значи, кај новородени со оксигенациски индекс >40 (12) и покрај азотен оксид и ВФОВ (доколку е на располагање), треба да се размислува за ЕКМО.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- ППХН треба да се класифицира како примарна или секундарна белодробна болест (Ннд-4).(2)
- Ехокардиографскиот преглед прецизно ја дефинира хемодинамиката на болеста (Ннд-4).(5)
- Главниот десно-лев шант вообичаено е интрапулмонален (Ннд-4).(2)
- Адекватната оксигенација и конвенционалната вентилација се главниот столб на терапијата (Ннд-5).
- Азотен оксид (NO) е вазодилатор од избор кај термински новородени. Најдобар ефект се забележува кај примарна ППХН (Ннд-1).(6)
- ВФОВ + NO е главниот спасоносен третман кај новородени со ППХН (Ннд-1).(6)
- ЕКМО треба да се земе предвид кај новородени кои не одговараат на ВФОВ и NO (Ннд-1).(12)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 1995; 126:853-64.
2. Evans N, Kluckow M, Currie A. Range of echocardiographic findings in term and near term babies with high oxygen requirements. Arch Dis Child 1998; in press
3. Fox WW, Duara S. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management. J Pediatr 1983; 103:505-14.
4. Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. Arch Dis Child 1996; 74:F88-94.
5. Evans N, J. Echocardiographic assessment of the newborn infant with suspected persistent pulmonary hypertension. Seminars in Neonatology 1997; 2:37-48.
6. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, Redding GJ, deLemos RA, Sardesai S, McCurnin DC, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 1997; 131:55-62.

7. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation [see comments]. *J Pediatr* 1994; 124:447-54.
8. Skinner JR, Hunter S, Hey E. Haemodynamic features at presentation in persistent pulmonary hypertension of the newborn and outcome. *Arch Dis Child* 1996; 74:F26-32.
9. Finer NN. Inhaled nitric oxide in neonates. *Arch Dis Child* 1997; 77:F81-4.
10. Roberts JD, Jr., Fineman JR, Morin FC, 3rd, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, Polin RA, Zwass MS, Zayek MM, Gross I, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:605-10.
11. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:597-604.
12. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trial Group. *Lancet* 1996; 348:75-82.

- 1. Royal Prince Alfred Hospital, www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal, ажурирано на 24.08. 2009**
- 2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
- 3. Предвидено е следно ажурирање до август 2014 година.**