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 СУРФАКТАНТ КАЈ ПРЕМАТУРНИ НОВОРОДЕНИ ДЕЦА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при сурфактант кај прематурни новородени деца.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при сурфактант кај прематурни новородени деца 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 сурфактант кај прематурни новородени деца 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 администрација на сурфактант кај прематурни новородени деца („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. 17-2570/1 **МИНИСТЕР**

27 февруари 2015 година **Никола Тодоров**

Скопје _______________

Прилог

СУРФАКТАНТ КАЈ ПРЕМАТУРНИ НОВОРОДЕНИ ДЕЦА

- Вовед
- Упатство за егзогена администрација на сурфактант
- Несакани реакции
- Референци

ВОВЕД

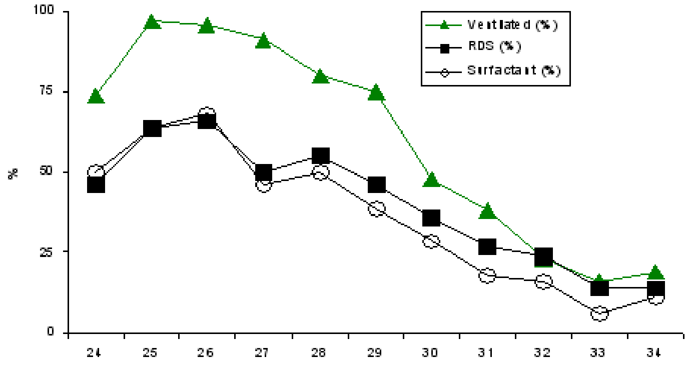
Белодробниот сурфактант е комплексна мешавина на фосфолипиди и протеини кои се потребни за да ја редуцираат алвеоларната површинска тензија (напнатост). Се создава од страна на пнеумоцитите тип II, почнувајќи од околу 20 гестациски недели па натаму. Сурфактантот го креира и континуирано го реформира површинскиот слој преку алвеолите, со тоа што ја редуцира површинската наптаност, превенира ателектаза и ја одржува алвеоларната стабилност. Дефицит или дисфункција во пулмоналниот (белодробниот) сурфактант предизвикува респираторен дистрес синдром (РДС). Ризик факторите, поврзани со РДС, се прикажани на Табела број 1, а инциденцата на РДС во RPAH на Слика број 1.

Покажано е дека надворешниот сурфактант го редуцира неонаталниот морталитет, смртноста воопшто, бронхопулмоналната дисплазија (БПД) и истекувањето на воздухот (airleak)(1,2). Принципот на администрација е да се даде сурфактант што е можно најрано кај новородените деца со висока веројатност дека имаат дефицит на сурфактантот.

Табела 1. Фактори кои влијаат врз развојот на РДС

Го зголемуваат ризикот од РДС	Го намалуваат ризикот од РДС
Ниската гестациска возраст (3) Намалување на родилната тежина (3) Машки пол (3) Напредната матернална возраст (3) Мултипна бременост (3) Елективен и итен царски рез (3,5)	Антенатални стероиди (4) Спонтано раѓање(3) Породување по 38 г.н.(5) Хистолошки хориоамнионит (6)

Слика 1. Инциденца на РДС и потреби за сурфактант во RPAH–неонатална нега 1992-8



Гестациска возраст во недели

Докази за примената на сурфактантот кај недоносени деца.

Следниве информации ги сумираат доказите за егзогено дадениот сурфактант кај недоносените деца.

- **Природен, наспроти синтетски сурфактант**

  Како синтетските, така и природните препарати на сурфактант, се ефикасни ако се дадени во профилактички или со тераписки цели кај недоносени деца со ризик за РДС. Тие го намалуваат ризикот од појава на airleak, бронхопулмонална дисплазија и неонатален морталитет (1, 2). Природниот сурфактант води до поголемо рано подобрување на потребите од респираторна поддршка и намалување на инциденцата на пнеумоторкс и помала смртност (7).

- **Дози на сурфактант**
  Три РКС покажале дека 200 mg/kg од Poractant, компарирано со 100 mg/kg Poractant или 100 mg/kg Beractant, сигнификантно го намалуваат неонаталниот морталитет, со NNT (Numbers needed to treat) од 13 за да се превенира една смрт, исто како и 200 mg Poractant, компарирано со 100 mg/kg Poractant (8-10). Редукцијата во морталитетот се гледа предоминантно кај новороденитe деца помали од 32 г.н. Исто така, најдена е редукција на потребите од дополнителни дози на сурфактант од 59% во групата со 100 mg/kg до 36% во групата со 200 mg/kg (9).

- **Рана, наспроти одложена (селективна) апликација на сурфактант**
  Систематичен преглед во Cochrane библиотеката кој ги компарирал ефектите на раната апликација на сурфактантот кај деца со знаци на РДС, споредено со одложената, селективна апликација, покажува редуциран ризик од airleak, неонатален морталитет и хронична белодробна болест (11). Во овој случај на рана администрација на сурфактантот загрижува непотребната интубација кај новородените деца кои немаат потреба од тоа. На пример, Gortner и соработниците (12) студирале 317 новородени деца меѓу 27-32 г.н., споредувајќи ги ефектите на раната терапија со сурфактант кај секое дете кое имало потреба од интубација со одложената селективна терапија кај децата со знаци на РДС. Во секоја група, една третина од новородеденчињата немале потреба од интубација, а во групата со одложена селективна терапија, 58% од пациентите немале потреба од сурфактант.

- **Профилактички даден ("во родилна сала"), наспроти селективен сурфактант**
  Профилактичка апликација на сурфактант кај новородени со ризик од појава на РДС (со гестациска старост <30-32 гестациска недела) докажано ја намалува инциденцата на airleak, интерстицијален белодробен емфизем и неонатален морталитет кога ќе се спореди со одложено давање на сурфактант кај тие што ќе развијат знаци на РДС (14).

  Постојат одредени проблеми во интерпретацијата на овие резултати кои се вклучени во мета-анализата, во врска со строгите критериуми за давање на сурфактант и разбирливото одложување на терапијата. Помеѓу 19%-68% од новородените во контролните групи никогаш немале потреба од интубација и имале ниска стапка на антенатална примена на стероиди (4-48%). Имајќи го предвид високиот процент на антенатална стероидна терапија во сегашната пракса на болницата (на пример кај >90% од новородените во Кралската болница во Сиднеј-RPAH), процентот на новородени кои непотребно би биле интубирани и добиле сурфактант може да биде дури и поголем.

- Студијата на недоносени новородени деца со гестација <29 недели одбрани за непосредна болус апликација (пред вентилацијата), наспроти апликација по започната вентилација (по реанимација, но пред 15 минути возраст) нема докажан ефект врз морталитетот кај

новородените до исписот (17). Останува како преферирана метод прво адекватно да се стабилизира новороденото дете во родилната сала пред да се администрира сурфактантот.

- **Дополнителна апликација на сурфактант (ретретман)**
  Кај новородените деца повеќекратната апликација на природен сурфактант резултира со поголемо подобрување во поглед на оксигенацијата и потребата од респираторна поддршка, намален ризик од пневмоторакс и тренд кон подобрено преживување (18). Но, сепак, има ограничени докази во врска со критериумите кои треба да се користат за давање на повеќекратни дози на сурфактант. Kattwinkel и соработниците(19) студирале 1267 новородени деца и ја споредувале стратегијата на давање следна доза на сурфактант при ниски ($FiO2 > 0,3$), во споредба со повисоки критериуми ($FiO2 > 0,4$ и MAP >7cm H2O), за потребите од кислород. Не покажале бенефит од примена на ниските критериуми за мултипно дозирање на сурфактант кај некомплицирани состојби кај децата, но при комплицираните состојби (со докажана сепса или перинатално страдање) се постигнала пониска стапка на морталитет кога биле третирани со пониски критериуми.

- **Рано даден сурфактант со кратка вентилација, наспроти селективен сурфактант со континуирана механичка вентилација ("влез-излез сурфактант")**
  Систематичен преглед во Cochrane од 6 студии на новородени деца со знаци за РДС, каде што рано е даден сурфактант во период пократок од 1 час од вентилацијата, го споредувале со одложено селективно даден сурфактант, следен од континуирана механичка вентилација и екстубација по ниска вентилаторна поддршка. Покажано е дека има помала потреба од механичка вентилација и има пониска инцидеинца на РДС и airleak синдром кај децата на коишто им е даден сурфактант со "влез-излез"(20). Има бројни проблеми во интерпретацијата на овие резултати. Повторно, овие студии се работени во ерата на ниска стапка на антенатално дадени стероиди (меѓу 43-93%, со само една студија која покрива над 62% антенатално дадени стероиди), што ја прави споредбата несоодветна со поголем број на други популации. Студиите не ги компарирале само сурфактантот и екстубацијата, туку и раниот, наспроти одложениот сурфактант, со што е комплицирано специфичното прашање, поставено во овие студии.

  Последователните вентилациони критериуми за давање на сурфактант варирале меѓу студиите, но се смета дека биле високи според моменталните стандарди. Иако немало реферирани компликации од интубацијата и апликацијата на сурфактантот, друг голем недостаток на овој пристап е непотребното изложување на овие деца на интубација и вентилација, дури и ако е со кратко времетраење. Меѓу 30-57% од пациентите во контролната група никогаш немале потреба од сурфактант, особено позрелите и поголемите новородени деца (21). Во студиите предоминантно се вклучени деца постари од 28 г.н. и овој пристап не е доволно адекватно студиран кај екстремно незрелите новородени деца. Затоа, моментално се преферира да се екстубираат децата што е можно побргу од механичка вентилација, веднаш штом ќе стане вентилаторната поддршка минимална, без екцесивна работа на дишењето и кога детето има регуларни респираторни напори.

УПАТСТВО ЗА ЕГЗОГЕНА АДМИНИСТРАЦИЈА НА СУРФАКТАНТ

Новородени деца помали од 27 г.н.
Да се интубира во родилната сала и да се даде сурфактант колку што е можно побргу по стабилизацијата, освен ако новороденото дете има низок ризик (предвремено прснати околуплодови обвивки) или е многу витално со минимални знаци за РДС.

Новородени деца со 27-32 г.н.
Ако има потреба од интубација во родилната сала, да се аплицира сурфактант по интубацијата и реанимацијата. За децата кои нема да се интубираат во родилна сала,

сурфактантот треба да биде даден во кое било време кога ќе се појави потреба од интубација и вентилација. Сурфактант би требало да се даде ако детето има РДС и покрај адекватниот CPAP и ако бара FiO2>0,35. Сепак, пониски критериуми треба да се земат предвид кај понезрелите деца, кај тие со умерена до тешка форма на РДС, или ако има зголемување на потребите од кислород во првите неколку часа од животот.
Овие упатства се сумирани во Слика број 2.

Ако се има доволно искуство, "клик тестот" треба да се изведува кај интубираните деца пред да се даде сурфактант, особено кај позрелите деца или ако дијагнозата на РДС е сомнителна. Ова резултира од порана и редуцирана употреба на сурфактант отколку стандардната тераписка шема кога се користат критериуми според рентгенграфија на белите дробови (22). Изведувањето на рентгенграфија на белите дробови не треба да го одложува давањето на сурфактант.

Сурфактантот треба да се даде колку што е можно побргу, односно уште пред да се воспостави венска линија, освен ако тоа не е потребно за реанимација. Екстубацијата по сурфактантот треба да се направи што е можно најбргу штом новороденчето клинички е стабилно со минимални вентилаторни потреби и со соодветни респираторни напори.

Дози

Сурфактант од избор во RPAH е Poractant (Curosurf, Chiesi Pharmaceuticals).

- *Деца помали од 32 г.н.*
  Дозата е 200 mg/kg за првото давање на сурфактант кај новородени деца помали од 32 г.н. Следните дози изнесуваат 100 mg/kg.

- *Деца постари од 32 г.н.*
  Првата и следните дози кај деца постари од 32 г.н. изнесуваат по 100 mg/kg.

Процедура

- *Да се обезбеди соодветна позиција на тубусот*
  Прво клинички да се потврди правилната положба со увид во поминувањето на ендотрахеалниот тубус низ гласните жици на околу 2 cm, со користење на CO_2 детектор, аускултација на двете белодробни крила и клиничкото подобрување (пораст на срцевата фреквенција и сатурацијата) по интубацијата. Да се внесе (да се документира) растојанието до гласниците и устата (оротрахеално) или носот (назотрахеално) и да се провери должината во табелата за должина на ЕТТ (ендотрахеален тубус).

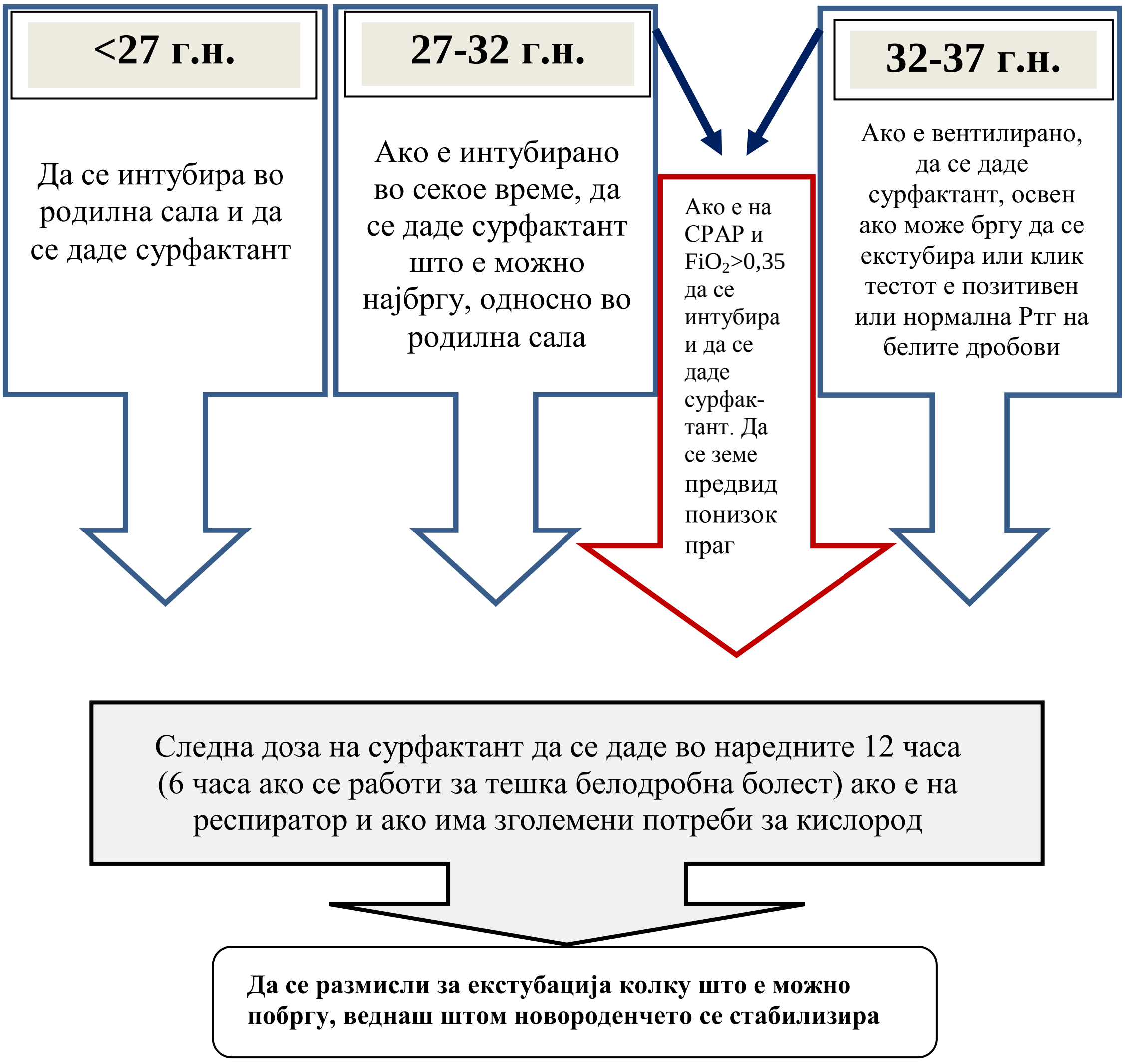
- *Метод*
  Со користење на асептични техники, да се извлече Curosurf. Треба да се пресече катетер за хранење со големина 5 Fr на должината која е одредена за соодветниот пациент. Се внесува катетерот во ендотрахеалниот тубус и се става сурфактантот во 1-2 болус дози ако детето го толерира тоа. FiO2 и горниот инспираторен притисок можеби ќе треба привремено да се зголемат по инстилирањето на сурфактантот.
- *Критериуми за дополнителни дози*
  Да се земе предвид повторување на дозата по 12 часа (6 часа ако има тешко белодробно заболување), ако новороденото дете има потреба од кислород и ако не е способно да биде екстубирано во блиска иднина.

НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ

- Блокирањето на ЕТТ е потенцијална компликација од администрацијата на сурфактантот. Транзиторна брадикардија и десатурација можат да се појават за време на процедурата.

Може да помогнат следниве постапки: покачување на горниот исниператорен притисок и FiO_2, мануелно додавање на респирации преку вентилаторот или вентилација со балон.
Ретка компликација на терапијата со сурфактант е пулмоналната хеморагија (1, 23). Ризикот е мал во споредба со користа од сурфактант терапијата. Поверојатно е дека тоа е последица од зголеменото шантирање преку отворениот (перзистентен) ductus arteriosus (ПДА) и резултантниот хеморагичен белодробен едем. Се советува поголемо внимание за соодветна вентилација и водење на ДАП по администрацијата на сурфактантот.

Слика 1. Резиме на препораките за администрација на сурфактант кај недоносени деца



РЕФЕРЕНЦИ

1. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000(2): CD001079.
2. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000(2): CD000511.
3. Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. Eur Respir J 1999; 14(1): 155-9.

4. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2000(2): CD000065.
5. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102(2): 101-6.
6. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 94(1): F13-6.
7. Soll RF. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2000(2): CD000144.
8. Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkotter E, Roll C, Hanssler L, et al. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995; 72(1): F8-13.
9. Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS. J Perinatol 2006; 26 Suppl 1: S51-6; discussion S63-4.
10. Malloy CA, Nicoski P, Muraskas JK. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. Acta Paediatr 2005; 94(6): 779-84.
11. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2000(2): CD001456.
12. Gortner L, Wauer RR, Hammer H, Stock GJ, Heitmann F, Reiter HL, et al. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. Pediatrics 1998; 102(5): 1153-60.
13. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. Pediatrics 1999; 103(2): E24.
14. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001(2): CD000510.
15. Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, Maniscalco WM, Notter RH, Guillet R, et al. Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: a multicenter randomized trial. Pediatrics 1998; 101(6): 1006-12.
16. Egberts J, de Winter JP, Sedin G, de Kleine MJ, Broberger U, van Bel F, et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks' gestation: a randomized trial. Pediatrics 1993; 92(6): 768-74.
17. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. Pediatrics 1993; 92(1): 90-8.
18. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2000(2): CD000141.
19. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Glick C, Brown D, Lopez S, et al. High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. Pediatrics 2000; 106(2 Pt 1): 282-8.
20. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007(4): CD003063.
21. Escobedo MB, Gunkel JH, Kennedy KA, Shattuck KE, Sanchez PJ, Seidner S, et al. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized trial. J Pediatr 2004; 144(6): 804-8.
22. Osborn DA, Jeffery HE, Bredemeyer SL, Polverino JM, Reid S. Targeted early rescue surfactant in ventilated preterm infants using the click test. Pediatrics 2000; 106(3): E30.
23. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. J Pediatr 1993; 123(4): 603-10.

1. **Royal Prince Alfred Hospital, www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal, 08.7.2014**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до јули 2018 година.**