

НАРЕДБА № /**за приемане на фармако-терапевтично ръководство по неонатология**

Член единствен. С тази наредба се приема фармако-терапевтично ръководство по неонатология, съгласно приложението.

Преходни и заключителни разпоредби

§1. Приложението се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

§2. Тази наредба се приема на основание чл. 259, ал. 1, т. 4 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.

§3. Указания по прилагането на тази наредба се дават от Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

§4. Наредбата е приета с Решение № на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

Фармако-терапевтично ръководство по неонатология

I. ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ДИХАТЕЛНАТА СИСТЕМА

1. Апнеи на недоносеното

1.1. Дефиниране на заболяването:

1.1.1. Критерии за диагноза

Апнеи на недоносеното (АН)

Спиране на дишането за повече от 20 s, ако са налице брадикардия (сърдечна честота <100/min) и/или хипоксемия, която се извява клинически с цианоза и се обективизира чрез пулсоксиметрия ($SpO_2 < 80\%$).

Стойността за документиране на хипоксемия при АН е съобразена с долната целева граница за SpO_2 , която в различните неонатологични клиники варира между 85-90%, т.е. стойностите, под които се отчита хипоксемия са поставени малко под тази граница. Установена е зависимост между внезапните епизоди на интермитентна хипоксия (с $SpO_2 < 80\%$) и развитието на тежка ретинопатия на недоносеното. Границата за брадикардия е избрана с оглед на това, че при сърдечна честота (СЧ) <80/min се наблюдават нарушения в скоростта на мозъчния кръвоток и перфузия.

1.1.2. Продължителност:

Колкото по-незряло е едно новородено, толкова по-чести са проявите на нарушено и неритмично дишане, вкл. АН. В постнаталния период АН обикновено отзвучават след 37 г.с, но при деца, родени преди 28 г.с. АН могат да персистират и след термина – до към 43 г.с.

Апнеите при доносени или близки до термина новородени винаги са вторични и асоциирани със сериозна причина: асфиксия, интракраниални хеморагии, гърчове, депресия на дишането вследствие прилагани на майката лекарствени продукти.

1.1.3. Класификация:

Базира се на причината за прекъсване на въздушния поток в горните дихателните пътища (ГДП)

- Централни апнеи – при липсващи инспираторни усилия/движение на гръдния кош
- Обструктивни апнеи – инспираторни усилия + обструкция на ГДП
- Смесени апнея – обструкцията на ДП с инспираторни усилия предшества или следва централната апнея.

В последно време има отлив от това диференциране на АН, тъй като в практиката то често е невъзможно, а по правило прекъсването на въздушния поток е свързано и с колапс на ГДП.

1.2. Етиопатогенеза / патофизиология

- Незрялост на ЦНС, съответно на дихателния център в мозъчния ствол
- Незрял хеморецепторен отговор на хипоксия/хиперкарбия
- Незрялост на рефлекторния отговор при стимулация на задна фарингеална стена, течност в ларинкса, раздуване на гръдния кош
- Нарушена координация в работата на дихателната мускулатура – бърза умора на диафрагмата, намален тонус на мускулатурата на ларинкса и фаринкса, особено по време на REM-фазата на съня и при положение по гръб с флексия на врата
- Нестабилна, податлива гръдна стена, малки дихателни обеми
- Склонност към обструкция на ГДП – колапс, секрети, трудно „превключване” към орално дишане при обструкция на носа
- Гастроезофагеален рефлукс – чест при недоносени, но участието му в патофизиологията на АН е минимално.

1.3. Диагноза:

Поставя се на базата на клиничното наблюдение и перманентно мониториране (пулсоксиметрия). Поради риск от АН с хипоксемични епизоди се мониторираат всички деца под 35 г.с. поне през първата седмица от живота. Мониторирането се прекратява при липса на апнеи за период от 5 дни.

1.4. Диференциална диагноза (ДД):

АН могат да бъдат **вторични** като следствие на:

- майчино заболяване (миастения, прием на опиати),
- инфекции в пренаталния период,
- гърчове,
- метаболитни нарушения (хипогликемия, хипокалцеция, хипонатремия),
- анемия,
- хипо/хипертермия.

В тези случаи терапията е насочена към основното заболяване и не е предмет на настоящия алгоритъм.

ДД и изясняване на причината е необходимо в случаите, когато нарушенията в дишането започват при първоначално асимптоматично дете, след предшестващо подобрение, или при засилване на тежестта и честотата на апнеите.

1.5. Мерки за прекратяване на апноичния пристъп:

Целят скъсяване периода на десатурация и евентуалните й последици

- **Тактилна стимулация** – прекратява повечето апноични епизоди. При липса на ефект →

- **Аспирация на ГДП** за отстраняване на секрети и евентуална обструкция →
- **Обдишване с маска и балон**, като се започва с FiO_2 еднакво с това преди апнеята, за да се избегнат резки промени в SpO_2 и PaO_2
- Изясняване на евентуална **подлежаща причина**

1.6. Терапевтично поведение при АН:

1.6.1. Позиция на тялото

- Според последни метаанализи позицията (гръб, корем, странична) не оказва съществено влияние върху АН.
- Повдигането на горната част на тялото (с наклон 15°) намалява честотата на апнеите при деца, при които не се прилага кофеин или CPAP (continuous positive airway pressure)
- При деца на кофеин или CPAP този ефект е минимален

Оценка на ефективността: препоръчва се повдигане на горната част на тялото (позиция гръб или корем) при деца, които не са на CPAP или кофеин.

1.6.2. Кислород:

При деца на кислородотерапия целевите стойности на SpO_2 са **91-95%**.

Механизъм на действие: преодоляване депресията на дишането вследствие хипоксия. Често е достатъчно минимално повишение на FiO_2 с 0.01-0.03.

Необходимо е да се прецени рискът от ретинопатия (ROP). В първите 4-6 седмици рискът от ROP е повишен при PaO_2 над 80mmHg. След този период по-високите PaO_2 имат вероятно протективен ефект за ROP (до момента няма категорични доказателства за това)

Оценка на ефективността: балансира се между потенциалния риск от относително високи PaO_2 -нива и резки промени в PaO_2 вследствие хипоксична депресия на дишането. По-високи целеви стойности на SpO_2 (91-95%) при много незрели недоносени намаляват честотата на АН.

1.6.3. Назално подпомагане на дишането (CPAP, IMV, IPPV, VIPAP)

Механизъм на действие: поддържане на проходими ДП, повишаване на функционалния остатъчен капацитет, подобрене на оксигенацията. При активните CPAP системи (с променлив поток) допълнително се намалява работата за дишане.

Оценка на ефективността: биназалната CPAP-система намалява апноичните епизоди в по-голяма степен в сравнение с моноазалната (приложена през назофарингеален тубус). При недостатъчен ефект се препоръчва преминаване към синхронизираната назална вентилация (nIPPV, nIMV) или приложение на активна CPAP-система с променлив поток. Реинтубация и механична вентилация се налага в случаите, когато всички останали методи за повлияване на АН остават без ефект.

1.6.4. Лекарствена терапия:

1.6.4.1. Лекарствени продукти

- Антагонисти на аденозиновите рецептори → централна стимулация на дишането,
- Повишават чувствителността на хеморецепторите
- Подобряват контрактилитета на диафрагмата
- Като неселективни инхибитори на фосфодиестеразите разграждат цАМФ и цГМФ до 5'АМФ и 5'ГМФ, и водят до релаксация на гладката мускулатура на бронхите.

Странични ефекти: повишаване на обмяна и кислородната консумация, тахикардия, свръхвъзбудимост, повишена гърчова готовност, диуретично действие,

A) Caffeine amp. 20mg/ml, АТС: N06BC01

Дозировка: насищаща доза 20 mg/kg i.v. за 30 min еднократно през I ден,
Поддържаща доза 5 mg/kg i.v. за 10 min или p.o. еднократно
При недостатъчен ефект увеличи до 10 mg/kg i.v. или p.o.

Терапевтични серумни нива: 5-20 mcg/ml

Caffeine е с по-голяма терапевтична ширина, по-ефективен при АН и с по-малко странични ефекти спрямо теофилиновите препарати. При начало на терапията до 10-и ден се понижава честотата и тежестта на бронхопулмоналната (БПД) и се подобрява неврологичния изход (CAP-study).

Оценка на ефективността: препарат на избор за третиране на АН.

- При недоносени деца ≤ 29 г.с. и/или ≤ 1250 g, които имат нужда от подпомагане на дишането (CPAP, апаратна вентилация) да се започне в първите 3 дни, т.е. преди прояви на АН.
- При недоносени със спонтанно дишане приложението започва след настъпване на АН.
- Терапията се прекратява след 5 дневен период без АН, най-често към 34 г.с.

Б) Aminophylline – АТС: R03DA05,

Дозировка: 3 mg/kg/24 h през 12 ч. интервал,

! Малка терапевтична ширина

2. ХИАЛИННО - МЕМБРАННА БОЛЕСТ ХМБ (Респираторен Дистрес Синдром - РДС)

2.1. Етиология

1959 г. Avery & Mead доказват ключовата роля на сърфактанта. Дължи се на недостиг или дефицит на сърфактант (първичен - вследствие незрялост; вторичен - вследствие увреждане пневмоцити тип II или инхибиране или/и деструкция на сърфактанта).

СЪРФАКТАНТ - повърхностно активно вещество, антиателектатичен фактор; комплекс от фосфолипиди и специфични протеини. Основна функция - намалява повърхностното напрежение на междуфазовата граница въздух-течност и стабилизира алвеолите при малки обеми.

2.2. Епидемиология

Белодробната зрялост е гарантирана при лецитин/свингомиелин (L/S) >2 и наличие на фосфатидилглицерол в амниотичната течност.

Честота на РДС:

- 1-2% от всички новородени
- 14% от недоносените деца
- 60% от родените преди 30 г.с.
- 60-80% от родените 26-28 г.с.

2.3. Рискови фактори

2.3.1. Фактори, свързани с развитието на белите дробове

- а) Недоносеност
- б) Диабет
- в) Мъжкият пол
- г) Многоплодна бременост

2.3.2. Фактори, компрометиращи продукцията, освобождаването или функцията на СФ

- а) Асфиксия
- б) Хеморагии при раждащата
- в) Елективно Цезарово сечение преди 32 г.с.

2.4. Протективни фактори

- Пукнат околоплоден мехур над 24 ч.
- "Стрес" при родилката - прееклампсия; хронична хипертония
- Интраутеринна ретардация

2.5. Пренатална предикция - Определяне белодробна зрялост.

2.6. Критерии за поставяне на диагноза

- Клинични симптоми - напрегнати ноздри, тахидиспнея, експираторно стенене, цианоза
- Рентгенографски критерии - характерен рентгенографски образ
- Лабораторни изследвания - хипоксемия и/или хиперкарбия и/или ацидоза от алкално-кисело състояние (АКС)
- Shake тест

2.7. Диференциална диагноза

- влажен бял дроб
- пневмония, особено причинени от стрептококи група В
- вродени аномалии на белия дроб (Wilson Mickity)

2.8. Патогенеза и патофизиология

- Недостигът на сърфактант води до повишено повърхностно напрежение, колапс на алвеолите, дилатация и деформация на дисталните бронхиоли.
- Уврежда се епителът, освобождават се медиатори, настъпват интерстициален едем, ексудация на плазма в алвеолите —>• протеинът заедно с клетъчен детрит образуват т. нар. хиалинни мембрани —> I къмлайнсът до 25 % от нормата —> | мъртво пространство —> I работа на дишането —> тежка хиповентилация с хипоксемия —> белодробна вазоконстрикция, хипоперфузия, респираторна ацидоза -> дясно – ляв шънт —> хиповентилация, нарушено Ю —> анаеробен механизъм
- повишен риск интерстициален емфизем и дори пневмоторакс.

2.9. Патоморфология

- колапс и неравномерно разгънати алвеоли със задебелени септи
- разширени и прераздути алвеоларни дуктуси и бронхиоли
- терминални бронхиоли с некротичен епител и хиалинни мембрани

- белодробен едем (конгестивни капиляри, едемни лимфни и интерстициални пространства)

Епителиалното увреждане е налице 30 минути след отключване на дишането; хиалинните мембрани - 3 часа след раждането.

2.10. Клинична картина

- Диспнея
- Тахипнея
- Ноздрено дишане
- Експираторно стенене
- Тираж
- Цианоза
- Системна хипотензия

Добавят се характерният рентгенографски образ, хипоксемия от АКС; ацидоза и хиперкарбия
Допълнителни суспектни симптоми - фини инспираторни хрипчета; хипотермия; периферни едеми

Профилактика

- Намалване честотата на прематурните раждания
- Кортикостероидна профилактика 48 - 72 ч. преди раждането при бременни под 32 г.с.
- Прилагане на екзогенен сурфактант веднага след раждането - преди първото поемане на въздух

2.11. Терапевтично поведение

- а) подсушаване и осигуряване топлинен комфорт
- б) Адекватна и навременна дихателна реанимация, при нужда - инвазивна или неинвазивна апаратна вентилация
- в) Първа линия -
Екзогенен сурфактант (синтезиран от свински бял дроб) с трахиално приложение инхалаторно.
Дозирание I прием -200 мг/кг, при необходимост II прием след 8-12 часа от първия в доза 100 мг/кг
 При вторичен сурфактант дефицит - дозирание x 100 мг/кг трахиално
- г) Стабилизиране и мониториране на основните жизнени функции. Осигуряване на адекватни парентерални вливания.
- д) Антибиотична терапия - според антибиограмата
- е) Рутинни изследвания (ПКК с диференциално броене и С реактивен протеин, общ белтък, кръвна захар, микробиологични посявки вкл. трахеален аспират, рентгенография, АКС, биохимични изследвания, ехография на ЦНС)
- ж) **МИНИМАЛНО ДРАЗНЕНЕ И ОГРАНИЧАВАНЕ НА МАНИПУЛАЦИИТЕ ДО МИНИМУМ**

3. Поведение при синдром на мекониална аспирация (МАС)

3.1. Мекониум

- Открива се във феталния гастроинтестинален (ГИ) тракт от 3-ти лун.месеца
- Плътна зелено-черна субстанция, състояща се от:
 - детрит от десквамирани клетки от храносмилателния тракт и кожата
 - секрети от ГИ тракт,
 - жлъчни пигменти (зелен цвят)
 - лануго - косми,

- верникс, погълната амниотична течност

- Биохимичен състав: мукополизахариди с кръвно групова специфичност, малки количества липиди и протеини.

3.2. Мекониални околоплодни води – МОВ

Индикатор за **фетален дистрес**:

- Асфиксия “ин утеро”,
- Но често децата с МОВ са с високи Apgar и рН. Това вероятно се дължи на преходни епизоди на фетално страдание, водещи до интраутеринно отделяне на мекониум, последвани от възстановяване на газообмена на плода
- Зависимост от гестационната възраст: засегнати са предимно неврологично зрели плодове, при които парасимпатикусът се стимулира от нарушен газообмен или притискане на пъпната връв
- Преносеност – пасажът на мекониум е феномен, свързан със съзряването на ГИ тракт

3.3. Честота на МОВ: средно 10% (8-25%)

Налице е зависимост от гестационната възраст

- < 37г.с: < 2%;
- рядко преди 34 г.с.
- ≥ 42 г.с: до 44%

3.4. Патофизиология

3.4.1. Физиологично фетално дишане:

- повърхностни дихателни движения => движение на белодробна течност от дихателните пътища(ДП) към амниотичното пространство
- “тренировка” за дишането post partum.

3.4.2. При фетален дистрес:

- хипоксия+ацидоза → гаспове → аспирация на амниотична течност ± мекониум преди раждането
- Мекониум се открива често и в дисталните дихателни пътища на мъртвородени с МОВ (до 56%)
- ↓ продукция на фетална белодробна течност при започнало раждане → улеснена инхалация в трахеята и дисталните дихателни пътища
- При продължително фетално страдание: зелено оцветени мембрани, верникс + пъпна връв
- Аутопсионно: задебелена медия на белодробните съдове (пулмонална хипертония)

3.5. Ефекти на мекониума в белия дроб:

При започване на дишането настъпва дистална миграция на мекониума от горни дихателни пътища(ГДП) към периферията.

- **Механична обструкция на малките ДП → участъци на хиперинфлация и ателектази**
- **химичен пневмонит и интерстициален оток → “възпалителна” обструкция**
 - Инфилтрация на алвеоларните септи с Neu, некрози на ендотела на ДП и на алвеолите
 - ↑↑ Резистентност на ДП
 - ↑↑ Риск от пневмоторакс (до 20% при деца на АВ)

- ↑ **Белодробна съдова резистентност (БСР)**- (спазъм ± ↑ гладкомускулни клетки в медията на интраацинарните артериоли ± тромбоцитни “тапи”) → *per os* (ППХН - тежко усложнение при 1/3 от децата с МАС)
- Вторично инактивиране на сърфактанта

3.6. Клинична картина

- Често: преносеност,
- фетална и неонатална депресия
- Зелено оцветени верникс, пъпна връв, плацента, ципи;
- Респираторен дистрес: цианоза, пъшкане, “разперени ноздри”, тахипнея; тираж;
- Видимо прераздут гръден кош: скъсен, с ↑ предно-заднен диаметър
- Аускултация: хрипове, крепитации, експираторно стеноване, отслабено дишане (при масивни ателектази)

3.7. АКС

- хипоксемия – дясно-леви шънтове поради запазена перфузия на ателектатични участъци;
- хипокарбия - при активно дишане и тахипнея
- хиперкарбия - ↓ минутна вентилация, ↑ мърво пространство
- метаболитна/смесена ацидоза - при тежко засягане

3.8. Рентген

- Бъчвовиден гръден кош, прераздут (*air trapping*);
- Неравномерни петнисти инфилтративни засенчвания, предимно в дясно;
- Участъци на ателектази и хипервентилация
- **Често усложнение:** пневмоторакс, пневмомедиастинум

3.9. Протичане

- Прогресиране на симптомите 12-24 ч след раждане (периферна миграция на мекониума в белия дроб)
- Бавно възстановяване - мекониумът се отстранява от фагоцитите → дихателната недостатъчност песистира над 1 седмица (+ O₂-зависимост)

3.10. Лечение:

Реанимация в Родилна зала:

Обемът ѝ се определя от тежестта на асфиксията и се осъществява според алгоритъма за неонатална реанимация

- При липса неонатална депресия – наблюдение, скрининг за инфекция
- При новородени с МОВ и тежка асфиксия поведението зависи от опита на реаниматора:
 - При липса на възможност за бърза интубация – реанимация се провежда съобразно общия алгоритъм;
 - При наличие на реаниматор с опит в неонаталната интубация реанимацията цели: първоначално максимално изчистване на дихателните пътища от мекониума, след което – на адекватна вентилация и оксигенация

3.11. Лечение в интензивно неонатално отнеление

- При липса неонатална депресия – наблюдение, скрининг за инфекция при неясна причина

- **Инфузионна терапия:** започва се с разтвор 10% глюкоза с Са глюконат 10%, от 2-ия ден се добавят аминокиселинни разтвори за парентерално хранене. Поради риск от мозъчен и белодробен оток е необходима рестрикция на течности - 50-60 ml/kg през 1-ви ден, при постепенно увеличение след това.
 - Инфузия на NaHCO_3 – само при декомпенсирана метаболитна ацидоза
 - Кардиотонична терапия с Dорamine - при хипотония с нисък ударен обем на лява камера.
 - При персистираща белодробна хипертония на новороденото(ППХН) – поддържане на $\text{Hb} > 15 \text{ g/l}$, $\text{Ht} > 40\%$
 - Следене на бъбречната функция поради повишен риск от супраренална бъбречна недостатъчност.
- **Антибиотична терапия**

Провежда се според протокола на клиниката и е наложителна поради следните причини:

- Мекониумът стимулира бактериалния растеж
- Интраамниотичната инфекция често води до ускорен пасаж и е една от причините за МОВ и МАС + инхалация на инфектирана околоплодна течност
- ДД с бактериална пневмония е трудна поради сходната клинична и Rö находка

3.12. Респираторна терапия

- Поради високия риск от пневмоторакс при наличие на спонтанно ефективно дишане се избягва поставянето на детето на апаратна вентилация (АВ). В тези случаи се подава топла, овлажнена газова смес в **O_2 -концентрации**, достатъчни за поддържане на добра оксигенация
- **СРАР:** (+4 до +6 см воден стълб) парадоксално може да подобри оксигенацията (стабилизира малките ДП, подобрява вентилацията на хиповентилираните участъци, премахва клапния механизъм на “air trapping”)
- При деца, родени в тежка асфиксия и с респираторен дистрес, **АВ** се започва при: $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ при дишане на 100% O_2 и/или $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mm}$

Параметрите на АВ са като при обструктивно заболяване с висока белодробна резистентност (дълги експираторни time constants):

Умерена към ниска честота на обдишване (Fr), дълги експираторни времена (Tex). При високи честоти по време на експираторната фаза, налягането не може да се понижи до зададеното, това води до нежелано висок РЕЕР, “air trapping” и повишен риск от пневмоторакс.

Често за постигане на адекватна вентилация има нужда от високи инспираторни налягания (Pin) - до 30cm H_2O , при Fr 30-40/min

- **Целта** на респираторната терапия е: PaO_2 70-90 mmHg, което обикновено е достатъчно за преодоляване на белодробната вазоконстрикция и пулмонална хипертония, настъпили вследствие хипоксията
- Често по време на АВ децата имат нужда от седирание и релаксация,
- Това, както и използването на синхронизирани режими на вентилация, намалява риска от пневмоторакс
- **Сърфактант** - Поради вторична инактивация на ендогенния сърфактант от мекониума, теоретично, екзогенният сърфактант има място при лечение на МАС. Редица рандомизирани проучвания до момента, обаче, не потвърждават очаквания ефект и не дават основание категорично да се препоръча рутинното му приложение при деца с МАС (така както това лечение се е наложило при ХМБ). При деца с масивна аспирация и прогресивно влошаване на състоянието екзогенен сърфактант може да се приложи по следните начини:
 - ✓ 4 x 100-150 mg/kg ендотрахеално, като 1-ва доза се аплицира до 6 ч.
 - ✓ бронхо-алвеоларен лаваж със Сърфактант

3.13. Лечение на усложненията

МАС, усложнен с персистираща пулмонална хипертония на новороденото - ППХН

- HFOV, инхалаторен NO, ЕСМО
- инфузия с Dopamine
- **Milrinone** АТС С01СЕ02 - Има положителен инотропен ефект, повишава сърдечната честота, намалява съдово съпротивление
Дозиране: венозно в инфузия доза: 0,3-0,8 $\mu\text{kg}/\text{min}$
- **Пневмоторакс** (до 50% при деца с МАС + АВ)
 - дренаж + трайна аспирация
 - седиране

4. Бронхопулмонална дисплазия

4.1. Дефиниране на заболяването:

Бронхопулмоналната дисплазия (БПД) е хронично, потенциално обратимо заболяване на дихателната система при недоносени новородени. Използваното доскоро като синоним обозначение Хронична белодробна болест се заменя изцяло с термина БПД. Честотата строго корелира с гестационната възраст (г.в.) и тегло при раждане (т.р.): достига 15-30% при г.в. под 28 г.с. или т.р. под 1000g, и е изключение при родените след 32 г.с.

4.2. Критерии за диагноза

Според консенсусната дефиниция [NIH, 2005]:

БПД = кислород > 21% през първите 28 дни от живота

Степен на тежест – според кислородните нужди на 36 г.с.*:

- Лека БПД – FiO_2 21% (без O_2 -суплементация)
- Средно тежка БПД – FiO_2 22-29%
- Тежка БПД – $\text{FiO}_2 \geq 30\%$ и/или СРАР/апаратна вентилация

* При деца, родени след 32 г.с, степента на тежест се определя според кислородните нужди при изписването или най-късно на 56-и ден от живота.

Тази дефиниция отменя най-широко използваните по-стари дефиниции на Bancalari ($\text{FiO}_2 > 21\%$ на 28 дни) и Shennan ($\text{FiO}_2 > 21\%$ на 36 г.с.).

Walsh et al. предлагат „физиологична” дефиниция, според която диагнозата се поставя на 36 г.с, ако при дишане на атмосферен въздух за 30 min детето не може да поддържа $\text{SpO}_2 > 90\%$. Това е единствената дефиниция, при която се използва конкретна стойност за долна граница на SpO_2 .

4.3. Етиопатогенеза: многофакторна

4.3.1. Степента на незрялост на белия дроб към момента на раждане е основна предпоставка за БПД:

- анатомична незрялост – незавършено фетално развитие на всички структури на белия дроб (малки дихателни пътища, белодробни ацинуси, алвеоли, съдово русло)
- биохимична незрялост – система на сурфактанта, антиоксидантни и антипротеазни ензими; фактори, участващи в ендотелната регенерация (vit. А), дисбаланс между про- и антиинфламаторни механизми.

4.3.2. Постнатални фактори: баро и волум травма, оксидативен стрес, възпалителна реакция (от инфекциозен и неинфекциозен характер)

4.3.3. Допълнителни фактори: фетална инфекция (хориоамнионит), персистиращ артериален канал, интерстициален емфизем, наследствена предиспозиция (хиперреактивност на дихателните пътища)

4.4. Патоанатомични и морфологични промени

4.4.1. Класическа форма на БПД (преди ерата на сърфактант-терапията) – увреждане на всички елементи на белия дроб:

- Големи дихателни пътища – оток, некроза, метаплазия на ендотела
- Малки дихателни пътища – некротичен бронхиолит, фибробластна пролиферация, перибронхиална фиброза, хиперреактивност
- Ацинуси и алвеоли – редуване на ателектатични и емфизематозни участъци
- Интерстициум – фиброза
- Белодробно съдово русло – спазъм (реверзибелен) или хипертрофия на медията на артериолите (фиксирана белодробна хипертония)

4.4.2. „Нова” БПД (от ерата на сърфактант-терапията) – засегнати са екстремно незрели недоносени:

- Нарушено е развитието на белия дроб – рестрикция на алвеоларизацията и белодробното съдово русло
- Липсва изразена фиброза и ремоделиране на белия дроб

4.5. Клинична картина:

Хронична дихателна недостатъчност, продължаваща след 28-и ден от живота, с кислородо- и/или вентилаторна зависимост.

4.5.1. Физикален преглед: бъчвовиден гръден кош (при разгънатата класическа форма), тахипнея, тираж, разнокалибрени хрипове и крепитации при аускултация.

4.5.2. Кръвно-газов анализ: хипоксемия, хиперкарбия и на по-късен етап - метаболитна компенсация на респираторната ацидоза.

4.5.3. Рентгенография:

- При класическата форма – постепенна прогресия на рентгеновия образ до типичните за БПД: III стадий (нееднородни засенчвания, редуващи се с дребно булозни просветлявания, имитиращи пчелна пита) и IV стадий (редуване на емфизематозни с ателектатични участъци, изразена фиброза в интерстициума, бъчвовиден гръден кош)

- При „новата” БПД – дифузни засенчвания с увеличена плътност на белодробния паренхим, нормални до понижени белодробни обеми, липсващи или минимални промени в интерстициума).

4.5.4. Ехокардиография: при тежките форми на БПД – белодробна хипертония, дясно-камерно обременяване, в напреднал стадий – дясно-камерна хипертрофия и трикуспидална инзуфициенция (Cor pulmonale)

4.5.5. Белодробна функция: повишена белодробна резистентност, понижен динамичен къмплайнс, повишен функционален остатъчен капацитет, повишена реактивност на бронхиалното дърво със склонност към бронхиална обструкция.

4.6. Профилактика на БПД

4.6.1. Пренатални кортикостероиди: курс с Betamethasone или Dexamethasone (виж алгоритъм за поведение при прематурно раждане)

4.6.2. Профилактика или ранно лечение на ХМБ с **екзогенен сърфактант**, неинвазивно приложение на сърфактант (виж алгоритъм за поведение при ХМБ),

4.6.3. Своевременно затваряне на симптоматичен **персистиращ артериален канал** (виж алгоритъм за поведение при ПАК)

4.6.4. Caffeine: 20 мг/кг (насищаща доза) и 5 мг/кг (поддържаща) с начало до 10-и ден понижава честотата и тежестта на БПД и подобрява неврологичния изход.

4.6.5. Витамин А, АТС А11СА: интрамускулното приложение 3 x 5000Е седмично за 4 седмици води до леко понижение на смъртността вследствие БПД при екстремно незрели новородени, но не се отразява върху дългосрочната белодробна заболяемост.

4.6.6. Вентилаторни стратегии: целта е да се скъси периода на обдишване, да се използват режими с минимална баро- и волумтравма, минимални FiO_2 за поддържане на нормоксемия

- Индивидуализирано решение за интубация в родилна зала, вкл. при крайно незрели недоносени

- Ранна Сърфактант-апликация при интубирани деца

- **INSURE** (INtubation-SURfactant-Extubation) бърза екстубация след Сърфактант, последвана от подпомагане на дишането чрез назална вентилация (CPAP/nCMV/VPAP) или O_2 в палатка.

- **MIST** (Minimal Invasive Surfactant Treatment) – при спонтанно дишащи новородени

- Пермисивна хиперкапния ($paCO_2$ 55-65 mmHg)

- Високофреквентна осцилаторна вентилация (HFOV) – според последни проучвания използването ѝ не повлиява съществено честотата на БПД

4.6.7. Инхалаторен азотен окис (**iNO**) – има данни, че приложението на **iNO** намалява леко смъртността и честотата на БПД паралелно с известно подобрене на неврологичния изход при деца с тегло над 1000 g и умерено изразен респираторен дистрес, но е без ефект при деца с тегло под 1000 g и тежък респираторен дистрес. Проучванията в тази насока продължават.

4.7. Терапевтично поведение при установена БПД:

4.7.1. Кислород – най-важен за овладяване на хроничната хипоксемия при БПД. Целта на лечението е да предотврати развитие на пулмонална хипертония и да осигури нормален растеж и развитие на белия дроб и организма като цяло. Няма общоприети референтни граници за SpO_2 при деца с БПД. По възможност трябва да се избягват резки промени в кислородното насищане. Разумна препоръчителна стратегия при кислородотерапията е целевите интервали на SpO_2 да бъдат:

- за деца под 32 г.с. 85-95%;

- за деца \geq 32 г.с. 87-97%

4.7.2. Диуретици:

Цел: редуциране на белодробния оток и задръжката на течности в белия дроб

4.7.2.1. Furosemide: бримков диуретик, АТС C03CB02

Дозировка: i.v. 0.5-2 mg/kg/24ч. двукратно 12-24 ч

р.о. 2-3 mg/kg/24ч двукратно 12-24 ч

Странични ефекти: електролитен дисбаланс – хипонатремия, хипокалемия, хипокалцемиа/хиперкалциурия, нефрокалциноза (при продължителна терапия, потенциална ототоксичност (особено в комбинация с аминогликозидни антибиотици)

При продължително лечение алтерниращият режим (през ден) намалява страничните ефекти.

4.7.2.2. Hydrochlorothiazide – тиазиден диуретик, АТС C03AA03

Дозировка: р.о. 1-2 mg/kg/24ч. 12 ч

Странични ефекти: хипохлоремична алкалоза, хиповолемия, намалени нива на K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , хипергликемия, хиперкалцемиа

Spirolactone – Калий съхраняващ диуретик, АТС: C03DA01

Дозировка: 1-3 mg/kg/24 ч двукратно 12-24 ч р.о.

Странични ефекти: хиперкалемия, хипонатремия, хиперхлоремична метаболитна ацидоза, повръщане, разстройство, хиповолемия, може да увеличи индуцирана от дексаметазон невронална апоптоза.

4.7.3. Бронходилататори

Повишената реактивност на дихателните пътища, водеща до остри обструктивни епизоди, или хронично повишената резистентност (повишени тонус на гладката мускулатура на бронхите) може да отговори на бронходилататорна терапия:

4.7.3.1. Salbutamol - β_2 -симпатикомиметик. АТС R03CC02

Деца с развиваща се БПД могат да имат полза от β_2 -миметиците след втората седмица от живота

Разтвор за **инхалаторно приложение**, 5mg/ml,

Дозировка: За инхалации 0.02-0.04 ml/kg с 2 ml NaCl 0.9% 3-4 пъти дневно

Сироп 2 мг/5 мл за перорално приложение

Дозировка: 0.15 mg/kg/pro dosi или 0.3 ml/kg/pro dosi , р.о. в 3 приема (1ml/kg/d)

Странични ефекти – тахикардия (β_1 -ефект)

4.7.3.2. Метилксантини – неселективни инхибитори на фосфодиестеразите, които разграждат цАМФ и цГМФ до 5`АМФ и 5`ГМФ. Водят до релаксация на гладката мускулатура на бронхите. При недоносени се използват и за лечение на апнеи на недоносеното като централни стимулатори на дихателния център. Странични ефекти: тахикардия, свръхвъзбудимост, повишена гърчова готовност, диуретично действие.

Aminophylline

Дозировка: 3 mg/kg/24h през 12 ч. интервал,

! Малка терапевтична ширина

АТС: R03DA05

Caffeine amp. 20 mg/ml, АТС: N06BC01

Дозировка: насищаща доза 20 mg/kg i.v. за 30 min еднократно през 1-ви ден,

Поддържаща доза 5 mg/kg i.v. за 10 min или р.о. еднократно

При недостатъчен ефект увеличи до 10 mg/kg i.v. или p.o.

4.7.3.3. Ipratropium bromide АТС R03BB01 – антихолинергичен лекарствен продукт за инхалаторно приложение. Действа чрез неселективно блокиране на мускариновите рецептори, чрез които се осъществява действието на ацетилхолина. Все още няма рандомизирани проучвания за ефекта при недоносени новородени с БПД.

4.7.4. Кортикостероиди (КС)

4.7.4.1. КС за системно приложение

Водят до подобрене на белодробната функция поради намаление на възпалителната реакция, микроваскуларния пермеабилитет в белия дроб и съответно - белодробния оток, съпътстващи БПД. Имат, обаче редица странични ефекти: ранни – хипергликемия, артериална хипертония; късни – повишен риск от неврологични отклонения, нарушения в растежа. Поради това показанията за приложение са ограничени и се дават следните препоръки:

- Начало на приложение на по-рано от 14-20 ден от живота
- Предимно при недоносени на апаратна вентилация
- При недоносени, които са продължително вентилаторно зависими, при прогресивно влошаване на белодробната функция или застрашаващо живота състояние
- Да не се прилагат продължителни курсове
- Да се предпочитат ниско дозираните и кратки курсове (3-7 дни)
- Да се предпочитат алтернативни терапии за подобрене на белодробната функция (рестрикция на течности, диуретици)

Dexamethasone: amp. 4 mg/ml, АТС H02AB02

Дозировка

Курс с продължителност 10-12 дни	Кратък курс с продължителност 3 дни
2 x 0.25 mg/kg за 24ч. през 12 ч за 3 дни	2 x 0.10 mg/kg/ за 24ч през 12 ч 1-ви ден
2 x 0.12 mg/kg за 24ч. през 12 ч за 3 дни	2 x 0.05 mg/kg/ за 24ч през 12 ч 2-ри ден
2 x 0.06 mg/kg за 24ч. през 12 ч за 3 дни	2 x 0.025 mg/kg/ за 24ч през 12 ч 3-ти ден
2 x 0.03 mg/kg за 24ч. през 12 ч за 1-3 дни	Може да се повтори след 7 дни

4.7.4.2. КС за инхалаторно приложение

Използват се при вече установена БПД с променлив успех.

Налични у нас лекарствени продукти, подходящи за приложение при недоносени деца:

Fluticasone 50 Inhaler, 50 mcg/pro dosi, АТС R03BA05,

Дозировка 2 дози (100 mcg) 2 пъти дневно, приложени чрез Babyhaler

Budesonide, суспензия 0.25 mg/ml, amp. 2ml, АТС R03BA02

Дозировка инхалации чрез небулизатор и маска 2 x 1ml (0.25 mg) през 12 ч.

4.7.5. Профилактика на RSV-инфекции

Palivizumab, flac. 50 mg, АТС: J06BB16

Моноклонално антитяло със специфично действие срещу RSV. Прилагат се 5 апликации в RSV- сезона октомври/ноември – февруари/ март

Дозировка 15 mg/kg i.m. еднократно месечно.

На профилактика подлежат следните групи недоносени деца:

- Недоносени деца с г.в. ≤ 30 г.с. при раждането на възраст до 12 месеца
- Недоносени деца с БПД и г.в. 29-35 г.с. на възраст до 6 месеца

- Недоносени деца с БПД и г.в. ≤ 35 г.с. на възраст до 2 г. и прилагано лечение 6 месеца преди началото на RSV-сезона (O₂, бронходилататори, диуретици, кортикостероиди)

От октомври 2019 г

- Недоносени деца в г. с. от 30 до ≤ 32 г.с. с ниско тегло (1000 - 2499 гр.) при раждането на възраст до 6 месеца
- Деца с вродени сърдечни малформации (ВСМ с ляво-десен шънт, комплексни ВСМ и обструктивни ВСМ) на възраст до 2 години

4.7.6. Лечение при деца с БПД, усложнена с пулмонална хипертония (ПХН)

4.7.6.1. Антихипертензивни средства:

Използват се в комбинация с диуретици, най-често Спиринолактон.

Captopril (АСЕ-инхибитор), АТС: С09АА01

Намалява белодробното, но и системното артериално налягане

Дозировка 1 mg/kg/за 24ч р.о. 2 до 3 пъти дневно

Nifedipine – блокер на Са-канали, АТС С08СА05

Белодробен, но и системен вазодилатор; може да намали миокардния контрактилитет. При новородени се използва по изключение

4.7.6.2. Sildenafil - АТС G04BE03

Инхибитор на ФДЕ-5, удължава полуживота на цГМФ и действието на NO, води до вазо- и бронходилатация, селективно редуцира белодробната съдова резистентност и налягането в пулмоналната артерия. Приложението му при деца с тежка БПД и ПХН е в процес на проучване.

Дозировка 1 mg/kg за 24ч с интервал през 6 ч р.о.

4.7.6.3. Инхалаторен NO - селективен белодробен вазо- и бронходилататор. Приложението му при деца с БПД и ПХН е в процес на проучване.

II. ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЦНС

1. ГЪРЧОВЕ В НЕОНАТАЛНИЯ ПЕРИОД - АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ МКБ-10 – Р90

1.1. Честота: Гърчове се наблюдават много по-често в неонаталния период в сравнение с всички останали периоди от живота. Честотата варира от 1 до 5 на 1000 живородени деца.

1.2. Клинична изява на гърчовете при новороденото:

- а) Фокални и мултифокални клонични гърчове – ритмични потрепвания на крайниците с честота 0,5 – 2 Hz. Висока степен на корелация с ритмични пароксизмални промени.
- б) Фокални тонични гърчове – изпъване и застиване на крайника, понякога с отклоняване на главата и очите. Висока степен на корелация с пароксизмални промени в ЕЕГ.
- в) Генерализирани тонични гърчове – тонично изпъване на трупа и крайниците. Няма добра корелация с пароксизмални промени в ЕЕГ. Основната активност е силно потисната.

- г) Миоклонични гърчове – кратки флексионни съкращения на тялото или крайниците, огнищни или генерализирани. Няма добра корелация с промени в ЕЕГ, понякога се регистрират кратки залпове от остри вълни.
- д) Атипични (тихи): девиация на очните ябълки, орални автоматизми, стереотипни движения, автономни прояви – апнея, тахикардия, промени в артериалното налягане. В около 50% от случаите е налице корелация с пароксизмални промени в ЕЕГ.

1.3. Етиология на неонаталните гърчове

- а) Хипоксично-исхемична енцефалопатия
- б) Неонатален церебрален артериален инфаркт
- в) Инфекции на ЦНС
- г) Вътречерепни кръвоизливи
- д) Аномалии на ЦНС
- е) Транзиторни метаболитни нарушения
- ж) Вродени заболявания на обмяната на веществата
- з) Фамилни или идиопатични епилепсии

1.4. Диагноза на неонаталните гърчове

- а) Анамнеза на бременността и раждането
- б) Фамилна анамнеза
- в) Подробен соматичен и неврологичен преглед
- г) Изследване на ПКК, КАС, биохимични проби
- д) Серологични проби за вродени инфекции
- е) Метаболитен скрининг на кръв и урина
- ж) Лактат, амоняк
- з) По показания – ДНК анализ
- и) Образни изследвания – трансфонтанелна ехография, КАТ, ядрено-магнитен резонанс(ЯМР)
- к) Електрофизиологични изследвания – конвенционална ЕЕГ, ЕЕГ мониториране, церебрално функционално мониториране

1.5. Лечение на неонаталните гърчове

1.5.1. Лечение на острите метаболитни нарушения:

Нарушение	Медикамент	АТС	Приложение
Хипогликемия	Glucose 10%	V06DC01	2-3 ml/kg iv
Хипокалцеция	Calcium gluconicum 10%	A12AA 3	100-200 mg/kg 1-2 ml/kg i.v.
Хипомагнезиемия	Magnesium sulfate	A12CC02	50-100 mg/kg i.v.
Хипонатремия	NaCl 3%	B05BB01	1-3 ml/kg/30min

1.5.2. Лечение с антиконвулсанти

• Phenobarbital, АТС N03AA02

- Начална натоварваща доза: 15-20 mg/kg i.v., скорост на въвеждане 1 mg/kg/min
- Допълнителни дози при персистиране на гърчовете: 5-10 mg/kg i.v. до достигане на максимална натоварваща доза 40 mg/kg i.v.

- Поддържаща терапия: Започва 12-24 часа след натоварващата доза: 3-5 mg/kg /24 h i.v. , i.m. или p.o. в 1 или 2 приема
- Референтни стойности за серумно ниво: 15-40 mcg/ml
- Скорост на въвеждане на натоварващата доза: 1 mg/kg/min
- Нежелани ефекти при бързо въвеждане на натоварващата доза: кардио-циркулаторен колапс, брадикардия

- **Бензодиазепини**

Въвеждат се на втора и трета линия в антиконвулсивната терапия, но могат да се приложат и като начална терапия, когато се търси бърз ефект.

- **Midazolam, АТС N05CD08**

Дозиране:

- 0.1 (0.05-0.2) mg/kg i.v. за 5-10 min, след това инфузия в доза 0.01-0.05 mg/kg/h до овладяване на гърчовете

- **Lorazepam, АТС N05BA06**

- Дозиране 0.05-0.1 mg/kg i.v. за 2-3 минути

- **Diazepam, АТС N05BA01**

- Дозиране 0.2-0.75 mg/kg бавно i.v.

1.5.3. Странични ефекти на бензодиазепините:

- При недоносени деца могат да отключат изразени миоклонии
- Поради лошия контрол и изместването на билирубина от връзката с албумина има отлив от приложението на Диазепам

- **Phenytoin, АТС N03AB02**

- Натоварваща доза: 15-20 mg/kg/30min iv (при макс.скорост до 1 mg/kg/min)
- Поддържаща доза: 5-8 mg/kg/24 h разделена на 2 дози; първата поддържаща доза се прилага 24 часа след натоварващата доза.
- Да се контролират серумните нива: референтни граници за 1-ва седмица от живота 6-15 mcg/ml, след това 10-20 mcg/ml; особености –настъпват много бързи промени във фармакокинетиката в ранния неонатален период, много индивидуални вариации във фармакокинетичните показатели, трудна адаптация на дозата без възможност за лекарствено мониториране
- Странични ефекти: локално дразнене, при паравазално изтичане предизвиква тъканна некроза, ритъмни нарушения на сърдечната дейност

- **Fosphenytoin, АТС N03AB05,**

- В плазмата се метаболизира до Фенитоин и се предпочита поради по-добрата разтворимост във вода и по-слабо локално дразнене на тъканите и съдовете. Дозира се като Фенитоин.

- **Lidocain АТС N01BB02, C01BB01**

- Дозиране: 2 mg/kg/10 min, след това инфузия 4-6 mg/kg/h, след 12 часа – редуциране до 2 mg/kg/h
 - Дозата се намалява постепенно за 24-48 ч.
 - Прилага се винаги на фона на дълго действащ антиконвулсант

- **Carbamazepine АТС N03AF01**

- Начална доза 10 mg/kg и постепенно увеличение до 15-20 mg/kg/24 h p.o.

- **Valproic acid, АТС N03AG01**

Начална доза 10-20 mg/kg/24 h, постепенно увеличаване с 5-10 mg/kg/24 h за 3-7 дни до достигане на доза 20-30mg/kg/24 h при перорален прием
Избягва се при новородени деца поради хепатотоксичност.

- **Levetiracetam АТС N03AX14**

Може да се прилага интравенозно или перорално. Налице е клиничен опит при новородени деца с гест. възраст > 36 с. Натоварваща доза 10 mg/kg i.v. за 15 мин, при необходимост натоварващата доза може да достигне 50 mg/kg i.v. или p.o., поддържаща доза 10 – 30 mg/kg/доза в един прием за 24 часа.

1.6. Вродени заболявания на обмяната на веществата (при пиридоксин-, фолинова киселина- или пиридоксалфосфат- зависими гърчове)

• Pyridoxin, АТС А11НА02

- I доза 50-100 mg/kg i.v. за 1 min по възможност под ЕЕГ/аЕЕГ-контрол. Тест за потвърждаване диагнозата е повлияването на гърчовете и ЕЕГ-активността в следващите минути и часове.
- При наличие на отговор – 15-30 mg/kg/24 ч p.o. смесен с храната. Лечението продължава цял живот.
- Странични ефекти: дълбоко седиране, депресия на дишането, респираторен дистрес, гърчове (ако липсва дефект в обмяната на пиридоксина)

• Фолинова киселина, АТС V03AF03

- Дозиране: 3-4mg/kg/d p.o.разделен на 3 приема.
- Прилага се при слаб или липсващ отговор към Пиридоксин и паралелно с него

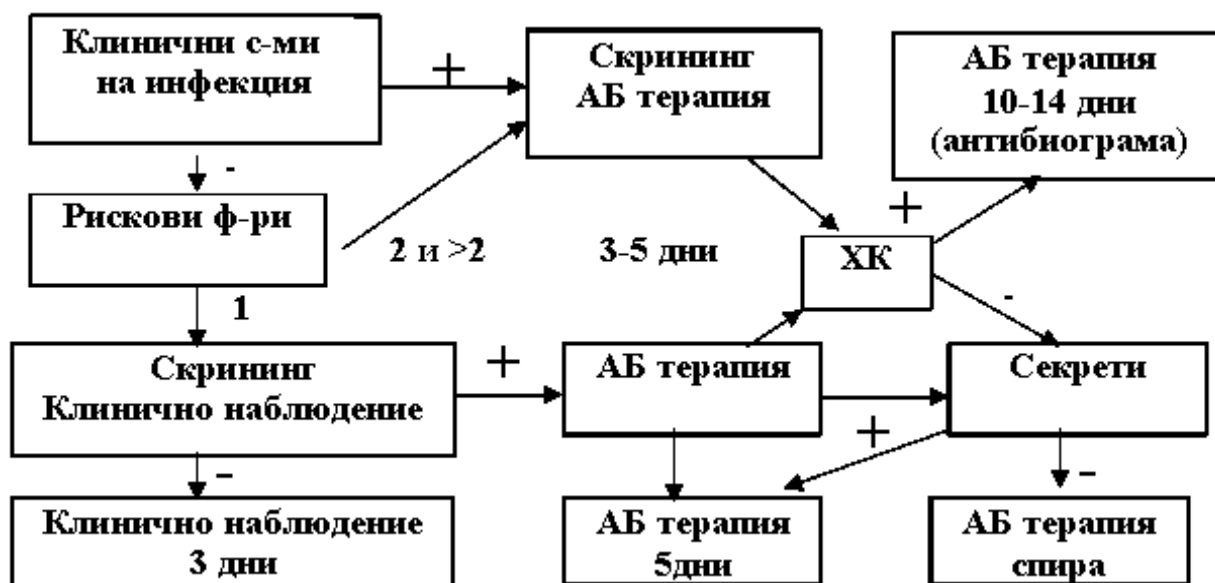
• Pyridoxal-5-phosphat, АТС А11НА06

- Дозиране: 4 x 10 mg/kg/d p.o.

1.7. Продължителност на терапията при гърчове – определя се от етиологията

III. ИНФЕКЦИИ В НЕОНАТАЛНИЯ ПЕРИОД

Алгоритъм на поведение при майчино-фетални инфекции



1. Неонатален сепсис и менингит

Алгоритъм за поведение

1.1. Дефиниране на заболяването:

1.1.1. Увод

Неонаталният сепсис и менингит са заболявания с тежко протичане и все още висок леталитет при новородени и особено при недоносени деца.

Според времето на изява на симптомите различаваме:

Ранен неонатален сепсис (РНС) – с начало до 72 ч. Той е резултат на майчино-фетална (вродена) инфекция

Късен неонатален сепсис (КНС) – с начало след 3-и ден. Може да бъде изява на майчино-фетална или нозокомиална инфекция.

1.1.2. Честота:

- **РНС:** 1-2 на 1000 живородени. Честотата е над два пъти по висока при недоносени деца, а при тези с тегло под 1500 g достига 15-23%.
- **КНС:** висока честота при новородени с тегло под 1500 g, по данни на NIND при 21% от тях по време на лечението в ИО се доказва сепсис с позитивна хемокултурата (ХК).

1.1.3. Дефиниране на септичните състояния:

[International Sepsis Definitions Conference, 2001]

- Синдром на системен възпалителен отговор (ССВО)
- Сепсис: ССВО + известно огнище на инфекция и микробиологично доказан причинител
- Тежък сепсис
- Септичен шок + полиорганна недостатъчност

Тази скала, разработена за деца и възрастни, не винаги е приложима при новородени. Много от тях имат клинични симптоми на сепсис, но ХК е негативна (поради малкото количество кръв, често пре- и интрапартално приложение на антибиотици). Затова при новородени се използват и следните понятия:

- **клиничен сепсис – клинични симптоми (+), негативна ХК**
- **неонатална септицемия – клинични симптоми (+), позитивна ХК**
- **неонатална бактериемия – позитивна ХК, клинични симптоми (+/-)**

Менингитът в неонаталния период е тежко усложнение на сепсиса, което е често при сепсиса с късно начало и с майчино-фетален произход.

1.2. Рискови фактори за неонатален сепсис:

- Майчини фактори – бактериална колонизация на влагалището, температура по време на раждане, хориоамнионит, пукнат околоплоден мехур (ПОМ) > 18 ч, бактериурия, лабораторни данни за възпалителна активност (CRP, Leuc);
- От страна на новороденото – недоносеност (< 37г.с, < 2500 g), мъжки пол, имунодефицитни състояния
- Ятрогенни рискови фактори: продължителен болничен престой, интензивна терапия, инвазивни манипулации, централни венозни катетри

1.3. Най-чести причинители на неонатален сепсис

1.3.1. Ранен неонатален сепсис

- β хемолитични стрептококи група В (GBS), серотип Ia, Ib, II и III. GBS, полизахариден тип III се изолира най-често при сепсис, усложнен с менингит.
- **E. coli** и други Gr (-) чревни бактерии: относителната им честота нараства след въвеждане на интрапарталната антибиотична профилактика срещу GBS. E. coli K1 тип се изолира най-често при Gr (-) сепсис, усложнен с менингит
- **Listeria monocytogenes** – Gr (+) микроорганизъм, особено вирулентен при заразяване по време на бременност. Причинява спонтанни аборти, преждевременно раждане и тежко протичащ неонатален сепсис (ранен и късен), често усложнен с менингит
- **Други микроорганизми:** Gr (+) – Str. viridans, Enterococci, Staph. aureus MS; Gr (-) – Klebsiella, Hemophilus, Enterobacter, анаероби – B. fragilis (рядко)

1.3.2. Късен неонатален сепсис (КНС)

а) Gr (+) микроорганизми

- **GBS тип III** - причинява КНС, усложнен с менингит с тежки неврологични увреждания.
- **CONS** (Coagulase negative Staphylococcus), най-често метицилин резистентни (MR), чувствителни на Ванкомицин
- **Staph. aureus MR** (Meticillin-resistant) – нозокомиален причинител на късен неонатален сепсис (КНС) в ИО
- **Enterococci** (Gr. D Streptococci) – КНС при недоносени в ИО

б) Gr (-) микроорганизми:

- **E. coli K1** сепсис с менингит (най-често майчино-фетална инфекция)
- Klebsiella, Enterobacter, Serratia (KES), Pseudomonas (най-чести нозокомиални инфекции предимно в интензивните отделения). Бактериемията често се асоциира с уроинфекции през 1-ви месец;

- в) **Листерия** – често протича с менингит, но за разлика от GBS-менингита, трайните неврологични последици са редки при своевременно лечение.
- г) **Микозен сепсис** – предимно при недоносени деца в ИО с продължителни и широкоспектърни курсове на антибиотично лечение.

1.4. Клинични симптоми – неспецифични

- а) Нарушено общо състояние, понижени тонус и реактивност
- б) Температурна нестабилност: $t > 37.8$, $< 36^{\circ}\text{C}$; Фебрилитет + студени крайници
- в) **Дихателни нарушения:** при РНС - респираторен дистрес; при КНС – апнеи с нарастващ брой и тежест, прогресивно влошаване на дихателната функция.
- г) **Кардиоваскуларна дисфункция** – тахикардия, цианоза, хипотония, лоша периферна перфузия
- д) Симптоми от страна на **ЦНС** - свръхвъзбудимост, летаргия, гърчове, апнеи. С **менингит** се усложняват 30% от случаите на РНС, 75% - на КНС (с майчино-фетален произход) и 10-20% от нозокомиалните инфекции
- е) Симптоми от страна на **ГИТ:** лош хранителен толеранс и коремен статус, хепатоспленомегалия
- ж) **Метаболитни нарушения, иктер**

- з) Хеморагичен синдром
- и) Омфалит, кожни прояви, конюнктивит

1.5. Диагностични методи

1.5.1. Микробиологични проби:

- Хемокултура – желателно е вземане на две проби от различни места, особено при съмнение за КНС, както и проби в аеробна и анаеробна среда
- Стомашен аспират, трахеален аспират (при интубирани деца)
- Ликвор – лумбална пункция се прави при съмнение за менингит (наличие на неврологични симптоми), тежко общо състояние, „клиничен сепсис”
- Урокултура – при съмнение за КНС
- Периферни секрет – ушен (до 12 ч. от раждането), анален, носен, гърлен, а при наличие на симптоми – очен, пъпен, от кожни лезии (пустули и др.)

1.5.2. Лабораторни показатели за сепсис:

а) Хематологични:

- левкоцитоза, левкопения (по-чувствителен маркер):
- до 24 ч. < 8000 и > 30 000; до 72 ч. < 5000 и > 20 000; след 72 ч. > 15 000.
- отношение млади/зрели неутрофили: при ранни инфекции > 0.2; при късни инфекции > 0.14
- Тромбоцитопения: Тромбоцити < 150 000.

б) Острофазови белтъци

- С-реактивен протеин (CRP > 5 mg/l) достига максимално увеличение 24-48 ч. след началото на инфекцията
- Интерлевкин 6 (IL-6) – ранен и чувствителен маркер за инфекция

в) Допълнителни изследвания – според наличната клинична симптоматика и време на проява на симптомите: урина, ликвор, хемостаза, чернодробни ензими

1.6. Антибиотична терапия (АБ) при неонатален сепсис и менингит

Табл. 1. Препоръки за избор и продължителност на антибиотичната терапия

Микроорганизъм	Антибиотик	Бактериемия	Менингит
GBS	Ampicillin/Sultamicillin (Ampicillin, Sulbactam)/Benzylpenicillin	10 дни	14-21 дни
E. coli	Cefotaxime/Ampicillin + Gentamicin/Amicacin	10-14 дни	21 дни
CONS	Vancomycin	7 дни	14 дни
Klebsiell, Serratia	Cefotaxime/Meropenem + Gentamicin/Amicacin	10-14 дни	21 дни
Enterobacter, Citrobacter	Cefepime/Meropenem + Gentamicin	10-14 дни	21 дни
Enterococcus	Ampicillin/Vancomycin + Gentamicin	10 дни	14-21 дни
Listeria	Ampicillin + Gentamicin	10-14 дни	14-21 дни
Pseudomonas	Ceftazidime/Piperacillin-	14 дни	21 дни

	Tazobactam + Gentamicin/Tobramycin		
S. aureus (MS)	Nafcillin, Meticillin	10-14 дни	21 дни
MRSA	Vancomycin	10-14 дни	

1.6.1. Начална АБ-терапия

- Емпирична, според най-често срещаните причинители
- При съмнение за панен неонатален сепсис(PHC): полусинтетични пеницилини + аминогликозиден антибиотик;

При тежко клинично състояние и значителни отклонения в лабораторните проби се добавя цефалоспорин III генерация. След получаване на ХК се продължава според антибиограмата.

При КНС – изборът на АБ се съобразява с микробиологичната обстановка в болницата и с най-често изолираните микроорганизми, причинители на ВБИ: Ванкомицин, аминогликозид, имепенем. След получаване на ХК, проби от ликвор и урина се продължава според антибиограма.

1.6.2. Често използвани антибиотици при новородени

а) Пеницилин, полусинтетични и широкопектърни пеницилини:

- **Benzympenicillin АТС J01CE01**
200 000 Е/kg/24h, 3 приема през 8ч. GBS-сепсис
400 000 Е/kg/24h, 3 приема през 8 ч. GBS-менингит
50 000 Е/kg/24h в 2 или 3 приема за 10 дни, при деца с голяма вероятност за вроден сифилис

б) β-лактамни пеницилини: използват се при сафилококови инфекции с изключение на Methicillin-resisiant staphylococci (MRS)

- **Methicillin, АТС J01CF03**, не се използва при новородени (токсичност)
- **Oxacillin, АТС J01CF04**, 50-100 mg/kg/24h в 2 или 3 приема*
- **Nafcillin, АТС J01CF06**, 25 mg/kg/24h на 8 или 12 ч.*
- **Cloxacillin, АТС J01CF02**

в) Широкопектърни пеницилини:

- **Ampicillin, АТС J01CA01**, 50-100 mg/kg/24 на /8-12h; при менингит 300 mg/kg/24h*
- **Amoxicillin+Clavulanic acid, АТС J01CR02**, 60 mg/kg/24 ч в 2 аплик.*
- **Sultamicillin (Ampicillin, Sulbactam), АТС J01CR01**, (Ampicillin + Sulbactam) 75-150 mg/kg/24 ч в 2 апликации*
- **Carbenicillin, АТС J01CA03**, 200-400 mg/kg/24 ч в 3-4 апликации*
- **Azlocillin, АТС J01CA09**, 100-200 mg/kg/24 ч*
- **Piperacillin, АТС J01CA12**, 100 mg/kg/24 ч в 2-3 апликации*

г) Аминогликозидни антибиотици:

- **Gentamicin, АТС J01GB03**, 3-4 mg/kg/24 1x12-48 ч*
- **Amicacin, АТС J01GB06**, 7.5 mg/kg/12-8 ч*
- **Tobramycin, АТС J01GB01**, 2-3 mg/kg/24 ч

д) Цефалоспорини

Цефалоспорините не са антибиотици от първа линия при започване на рутинна емпирична АБ терапия след раждането поради бързото развитие на

резистентност към тях. При новородени се прилагат предимно III и IV генерация цефалоспорици - емпирично като III антибиотик при тежки инфекции или след изолиране на бактериалния щам според антибиограмата.

- **Cefuroxime, АТС J01DC02**, II генерация, 40-100 mg/kg/24 ч, 2 апликации*
- **Ceftazidime, АТС J01DD02**, III генерация, 60-100 mg/kg/24 ч в 2 апликации*, подходящ при Gr (-) менингит, изразена антипсевдомонасна активност
- **Cefotaxime, АТС J01DD01**, III генерация, 100-150 mg/kg/24 ч, в 2 или 3 апликации*
- **Ceftriaxone, АТС J01DD04**, III генерация, 50-75 mg/kg/24 ч, 1 апликация, не се препоръчва при хипербилирубинемия (измества билирубина от връзката с албумина). Алтернативна терапия при гонококова инфекция и вроден луес.
- **Cefepime, АТС J01DE01**, IV генерация, 30 mg/kg/24 на 2-3 апликации*
- **Cefoperazone/Sulbactam, АТС J01DD62**, III генерация+сулбактам 60-80 mg/kg/24 ч, 2 апликации*

е) **Vancomycin, АТС J01XA01**, гликопептиден АБ, при Gr (+) бактерии 10-15 mg/kg/24h 1-4 апликации в зависимост от г.в. и ден след раждането*

ж) **Линкозамиди**

В неонаталния период се използват предимно при остеоартрити, курсът на лечение е 21 дни.

- **Lincomycin, АТС J01FF02**, 10 mg/kg/24 ч
- **Clindamycin, АТС J01FF01**, 7.5 mg/kg/24 през 8-12 ч.*

з) **Макролиди**

Прилагат се р.о, което ограничава използването им при новородени в тежко състояние.

- **Clarithromycin, АТС J01FA09**, 7.5 mg/kg/24 2 пъти дневно р.о.
- **Azithromycin, АТС J01FA10**, 10mg/kg/24 ч, 1 прием р.о.

и) **Карбапенеми**

Прилагат се при Gr (-) микроорганизми Klebsiella, Serratia, Enterobacter

- **Imipenem, АТС J01DH51**, 15 mg/kg/24 в 3 приема
- **Meropenem, АТС J01DH02**, сепсис – 20 mg/kg/24 2 приема;
менингит 40 mg/kg/24 3 приема

к) **Флуорохинолони**

Активни срещу Staph. aureus, Streptococcus и Gr (-) негативни микроорганизми, вкл. Pseudomonas. Поради съобщения за нарушения в растежа, в неонаталния период се прилагат само по жизнени индикации и при наличие на чувствителност (антибиограма).

- **Ciprofloxacin, АТС J01MA02**, 6-8 mg/kg/24 в 2 апликации
- **Levofloxacin, АТС J01MA12**, 6-8 mg/kg/24 в 1-2 апликации

л) **Piperacillin /Tazobactam**

АТС J01CR05, 50-100 mg/kg/24 2-3 приема в зависимост от г.в.*

Ефективен при ВБИ: Acinetobacter, Klebsiella, Pseudomonas, вкл. ESBL

м) **Пилимиксини**

Polimixin E 50 000- 150 000 IU/kg/ден в три дози в инфузия за за 30 мин до 1 час. Ефективен при мултирезистентни *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, β -lactamase мултирезистентни *Enterobacteriaceae*

н) Системни антимиотици

- **Fluconazole**, АТС J02AC01

I доза 6-12 mg/kg, след това 3-6 mg/kg през 72-24 ч.*

*Дозата и режимът на приложение на повечето антибиотици зависят от фактори като: гестационна възраст, тегло, ден след раждането.

Недоносени ≤ 27 г.с. и възраст до 14 ден от раждането -72часов интервал след 14-я ден на 48 ч. интервал

Недоносени ≤ 29 г.с. и възраст до 14-я ден от раждането-48часов интервал, след14 ден на 24ч.

Деца ≥ 30 г.с. през първите 7 дни на 48ч, а след 7 ден на 24 ч.

- Биопродукти- **5% IgG, АВ плазма, еритроцитна маса при анемия.**
- Допълнително лечение на заболяването: апаратна вентилация при дихателна недостатъчност; сърфактант, поради вторично изчерпване на депата, поради инфекциозния процес; вазопресори- Допамин и Адреналин при хипотония и шок; натриев бикарбонат при метаболитна ацидоза; антиконвулсанти при гърчове - Фенобарбитал, Мидазолам, Диазепам.

2. Пневмония

Диагнозата пневмония се поставя трудно в неонаталния период, поради няколко причини. Първо протичането на заболяването не се различава клинично от неонаталния сепсис. Второ рентгенологичните промени в белите дробове са неспецифични и се наблюдават при други заболявания, като респираторен дистрес синдром, транзиторна тахипнея, синдром на мекониална аспирация, синдром на амниотична аспирация. Наличието на фокални засенчвания на рентгенографиите са неспецифични и насочва диагнозата към други заболявания като белодробна секвестрация и вродени кистични малформации.

Диагнозата пневмония се поставя въз основа на следните критерии: наличие на рискови фактори; клинична картина: новородено с дихателна недостатъчност; лабораторни показатели суспектни за наличие на инфекциозен процес; микробиологични изследвания: трахеален аспират, хемокултура.

2.1. Лечение: Основното лечение на неонаталната пневмония не се различава от терапията при неонатален сепсис.

- Първа линия антибиотици: комбинация от бета-лактам пеницилинов антибиотик и аминогликозид. В неонаталния период се използват протектирани пеницилини- широкоспектърен пеницилин + инхибитор на бета-лактамазите. Такъв антибиотик е **амоксицилин плюс клавулонова киселина**. От аминогликозидните антибиотици най-често употребявани са Гентамицин и Амикацин.
- Втора линия антибиотици: цефалоспорици трета генерация: **Цефтриаксон, Цефтазидим, Цефотаксим.**
- Трета линия антибиотици по антибиограма.
- Допълнително лечение на заболяването: **апаратна вентилация** при дихателна недостатъчност; **сърфактант**, поради вторично изчерпване на депата, поради

инфекциозния процес; вазопресори- **Допамин и Адреналин** при хипотония и шок; **натриев бикарбонат** при метаболитна ацидоза.

3. Половотрансмисивни заболявания

3.1. Вроден сифилис –*Lues congenital*

3.1.1. Етиология: причинител - *Treponema pallidum* (*Spirocheta pallida*) - високо подвижен, спираловиден, Грам-отрицателен бактерий. Широко разпространен. Според СЗО годишно се регистрират между 715 000 - 1 575 000, причина е за 460 000 аборти и мъртви раждания и около 270 000 случая на вроден сифилис. Заразяването е трансплацентарно след първия триместър на бременността. Възможно е и придобито при преминаване през родовите пътища при първичен сифилис у майката. При нелекувани майки с първичен сифилис трансмисията е 70-100%, а за вторичен - 40-83%, при латентния стадий на заболяването -2,5 до 10%.

3.1.2. Диагноза: На базата на кръвни тестова- серопозитивна майка, серопозитивно бебе, често интраутеринна хипотрофия на плода. Новороденото обичайно е без клинични симптоми или рядко с проявите на вторичен сифилис-ринит, екзантем, хепатоспленомегалия, менингоенцефалит (рядко). Верифицира се чрез серологични тестове: неспецифични-Wasserman/комплемент свързваща реакция/и VDRL/антикардиолипинови антитела/-позитивират се 3-5 седмици след заразата, сензитивност 86% отношение майка: бебе-1:4 говори за нова синтеза на тези антитела насочени срещу митохондриалната мембрана на вече лизирани клетки; специфични тестове ТРНА-*Treponema pallidum* хемаглутинационен тест или ТРПА-*T. pallidum* particle тест; FTA –флуоресциращи *T. pallidum* антитела; специфични IgM 20-30 дни след заразяването, IgG персистира 15 месеца. Проследяват се и стандартните лабораторни показатели - пълна кръвна картина, чернодробни показатели, при нужда рентген на дълги кости, изследване на ликвор и трансфонтаниална ехография на ЦНС при неврологична симптоматика. Контролни специфични тестове се повтарят на 6 месеца и на 18 месечна възраст.

3.1.3. Лекарствена терапия:

Benzylpenicillin sodium 50 000 UI/kg венозно на 12 часа първите 7 дни, след това на всеки 8 часа до общо 10 дневен курс.

Ceftriaxon 50 mg/kg за 10-14 дни, венозно веднъж дневно.

3.2. Ghonorrhoea-Ophthalmia neonatorum

3.2.1. Етиология: причинява се от *Neisseria gonorrhoeae* - Грам отрицателни аеробни диплококи, предизвикват от 1-12% в развитите страни до 23% в останалите от случаите на конюнктивит при новородените. Инкубационен период е от 1-5 дни от раждането.

3.2.2. Диагноза: Клинично изявен конюнктивит с гноевидна секреция, едем на клепачите с хиперемия; доказва се с микробиологично изолиране от конюнктивален секрет на *N. gonorrhoeae*.

3.2.3. Диференциална диагноза: с конюнктивити от други бактериални, вирусни причинители; основно с тези причинени от *Chlamidia* (2 до 40% от неонаталния конюнктивит).

3.2.4. Лекарствена терапия:

а) Профилактика:

Препоръчва се профилактично приложение сребърен нитрат 1% разтвор или мехлем, съдържащ 0.5% еритромицин тубичка доза. Тези агенти осигуряват защита срещу гонококов неонатална офталмия при общата популация новородени деца.

б) Техника на приложение:

- Когато се използва 1% разтвор на сребърен нитрат, всеки клепач първо трябва да се избърше внимателно със стерилен памучен тампон, за да премахнат верникса и околоплодните замърсявания и внимателно да се обърне долния клепач. Две капки разтвор се поставят във всеки долен конюнктивалния сак. Клепачите се затварят и се масажират нежно, за да може разтворът да се разпространи до всички райони на конюнктивата. След 1 мин, излишният сребърен нитрат трябва да бъде внимателно изтрит от клепачите и кожата около него със стерилен памук.
- Когато се използва очен мехлем (еритромицин), клепачите трябва да се подготвят както при прилагането на сребърен нитрат. Количеството мехлем 1-2 см се поставя във всеки долен конюнктивалния сак, като ако е възможно да обхване цялата долна конюнктивата зона. Като се внимава да не се наранят окото или клепача от върха на тубичката. Клепачите се затварят и леко се масажират, за да се помогнат за разпространяването на мехлема. След 1 мин, излишният мехлем трябва внимателно да се изтрие от клепачите и околната кожа със стерилен памук.
- Очите не трябва да се почистват допълнително. Почистването може да намали ефикасността на агента.
- Профилактика трябва да се прилага веднага след раждане.
- Новородени с цезарово сечение също се профилактират.

в) При доказана гонококова инфекция

При деца, родени от жени с гонококова инфекция открита по време на бременността или по време на раждането трябва се лекуват с:

Цефтриаксон 25 - 50 мг/кг24ч. венозно или Цефотаксим -25 мг/кг12ч. венозно) за 7-10 дни, (при менингит 10-14 дни).

г) При доказан гонококов офталмит:

Локална терапия с очни капки колир:

Ofloxacin 0,3% p-p 2 x дневно в продължение на 10 дни;

Azytromycin 15 mg/g 2 x дневно за 3 дни;

Levofloxacin 5 mg/ml 3 x 1 капка в очите за 10 дни

Tobramycin 3 x 1 капка в очите за 10 дни

3.3. Herpes virus инфекции при новородени

3.3.1. Етиология: Herpesviride, семейство ДНК вируси, включва 4 вируса: Herpes simplex I и Herpes virus (genitalis) II тип, Herpes Zoster (Varizella zoster), Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus.

Варицела инфекцията започнала ин утеро не представлява активно заболяване и не изисква специфично антивирусно лечение. В случаи на перинатална варицела се

започва лечение с Ацикловир 60 mg/kg/24 iv на 8 часа за 14-21 дни, хиперимунен гамаглобулин(варицела зостер имуноглобулин) в доза 125 единици мускулно.

Herpes simplex I и Herpes virus (genitalis) II тип

Много майки имат висок титър на антитела и рецидивиращи херпес симплекс инфекции. Предава се трансплацентарно рядко при първична херпесна инфекция на майката и причинява тежък менингоенцефалит и сепсис. По-често обаче, се предава в хода на преминаване през родовите пътища по контактен път, поради което се препоръчва цезарево сечение в случай на активна генитална инфекция при майката.

3.3.2. Диагноза: поставя се клинично при изява на характерните кожни ерупции при контактната форма и/или наличието на менингоенцефалит със специфични лезии на мозъчната кора при септичната форма; доказва се серологично с наличие на антитела от IgM тип във висок титър при бебето.

3.3.3. Диференциална диагноза: менингоенцефалити и вродени инфекции от други вируси, токсоплазма.

Инкубационен период 48ч. до 6 седмици. Съществуват три форми-десиминирана, протича като сепсис с основно засягане на централната нервна система (ЦНС) и клинична изява до 7-мия ден, най-късно до 4-та седмица. Локална форма със засягане на кожата-кожни ерупции- от 2-3-та седмица след раждането
Локализирана със засягане само на ЦНС от 2-3-та седмица(хеморагичен енцефалит)

3.3.4. Лекарствена терапия:

Асусловир – инхибира вирусната ДНК полимераза, с което спира репликацията му, но не въздейства на вирус преминал в латентна фаза.

Ацикловир 20 mg/kg/pro dosi на 8 часа- минимум 14 дни и още 2 седмици с орален прием на медикамента.

3.3.5. Цитомегаловирусните инфекции започват пренатално със значителни поражения основно на мозъка и с несигурен до липсващ резултат от постнатално специфично етиологично лечение.

При клинична изява на цитомегаловирусната инфекция лечението е с Ганцикловир – 6-10 mg /kg pro dosi на 12ч във венозна инфузия в продължение на 6 седмици.

При липса на клинична изява не се прилага лечение.

3.4. Остеоартрит при новородени

Възпалението при новородени обхваща ставата, епифизата и метафизата поради наличие на общо кръвоснабдяване и трансфизални съдове с бавен кръвоток.

Етиология: различни бактерии, най-често стафилококи; особен проблем представляват метицилин резистентните, стрептококи група B, *Streptococcus haemolyticus*, *Str. viridans*, но се срещат и видове от *Enterobacteriaceae* - *Esherichia*, *Klebsiella*. Честота – 0,12 на 1000 живородени.

3.4.1. Диагноза: клинични симптоми на хиперемия, едем, болезненост и силно ограничени движения с липсваща спонтанна двигателна активност в региона на засегнатата става; микробиологично изследване на хемокултура; рентгенография.

3.4.2. Диференциална диагноза: венозни тромбози, фрактури.

3.4.3. Лекарствена терапия: Антибиотици - най-добре специфични за причинителя, когато е направено микробиологично изолиране, които са с висока костна

проникваемост. Лечението трябва да продължи от 14 дни до 30 дни венозно и още 1-2 месеца с перорално приложение на антибиотик.

Clindamicin 20-40 мг/кг за 24 ч. 3-4 х венозно

Vancomycin по схема 3 х дневно в инфузия за 1 час в дозов режим: I прием 15 мг/кг pro dosi II-ри и следващи прием х 10mg/kg/pro dosi След 1 месечна възраст на детето антибиотикът се прилага 4 х за 24 ч.

Ticarcillin – 50 mg/kg pro dosi в 4 приема интравенозна инфузия за 30 мин.

Цефалоспорици III и IV генерация 2-3 приема за 24 ч в доза

IV. Шок в неонаталния период

1. Дефиниция:

Остро настъпваща циркулаторна недостатъчност, която довежда до нарушена тъканна и органна перфузия и полиорганна недостатъчност. Водещ клиничен симптом е системната хипотония, която при декомпенсация шок довежда до метаболитна ацидоза.

2. Етиология и патогенеза:

- Вазорегулаторна недостатъчност (дистрибутивен шок). Най-честата причина за шок в неонаталния период. Патогенезата на септичния шок е свързана с вазорегулаторна недостатъчност, която е резултат от действието на различни цитокини, интерлевкини, NO върху съдовата стена.
- Хиповолемия (хиповолемичен шок): сравнително рядко се среща в неонаталния период. Свързва се с пренатална или интрапартална фетална кръвозагуба: плацентна прекия, абрупцио плаценте, остра фетоплацентарна кръвозагуба, фето-фетален трансфузионен синдром. Постнаталната кръвозагуба се среща при вътрешно кървене от солидни органи (черен дроб, слезка), при ДИК при тежка асфикция и сепсис.
- Миокардна дисфункция (кардиогенен шок): критичните вродени сърдечни малформации, свързани с дуктус зависимо системно или белодробно кръвообръщение; миокардна дисфункция, вследствие на асфиксия или първични кардиомиопатии.

3. Клинична картина:

Хипотония, тахикардия, бледост, олиго-анурия, удължено време на реколаризация, метаболитна ацидоза, повишен лактат, нарушения от страна на централна нервна система - летаргия, гърчове, хипотония; полиорганна недостатъчност.

4. Диагноза:

- *Сърдечна честота и кръвно налягане.* Водещи симптоми са тахикардията и хипотонията.
- *Време на реколаризация:* повече от 3 секунди.
- *Олигурия и хиперкалиемия:* късни симптоми на неонатален шок.
- *Лактат, BE и рН:* метаболитна ацидоза и повишен лактат. Късни лабораторни маркери за шок. По-голямо значение има динамичното им проследяване за оценка на ефекта от лечение.
- *Ехокардиографско изследване на системния кръвоток.* С най-висока диагностична стойност е доплеровото изследване на кръвотока във вена кава супериор, аорта асценденс и средна церебрална артерия.

5. Лечение:

Лечението на шока в неонаталния период се базира на точно установяване на патогенетичните механизми, довели до неговото развитие.

- **Обемозаместителна терапия.** Изолираната хиповолемия рядко е причина за развитие на неонатален шок. Поради тази причина обемозаместителна терапия трябва да се прилага с особена предпазливост при тази група пациенти. Има редица проучвания, които показват, че агресивната флуидотерапия увеличава риска от белодробна, сърдечно-съдова и неврологична заболяемост и смъртност. Използват се изотонични разтвори: **0.9% NaCl** в доза 10-20 мл/кг, по-големи количества могат да влошат метаболитната ацидоза. При хипопротеинемия се използва **5% разтвор на човешки серум албумин**, а при параклинични данни за анемия се прилага **еритроцитна маса** в доза 10-15 мл/кг.
- **Симпатомиметици (катехоламини).** Основна група лекарства за лечение на неонатален шок.

Допамин хидрохлорид: в зависимост от дозата оказва различен клиничен ефект.

- Доза между 2-5 $\mu\text{g/kg/min}$ - стимулира допаминергичните рецептори в бъбречните съдове, мезентериални съдове и ЦНС, което довежда до вазодилатация.
- Доза между 5-10 $\mu\text{g/kg/min}$ - стимулира β_2 -адренорецептори, което увеличава миокардния контрактилитет.
- Доза $> 10-15 \mu\text{g/kg/min}$ - стимулира α - адренорецепторите, което увеличава периферното съдово съпротивление и повишава кръвното налягане.

Страничните ефекти са – камерни аритмии и тахикардия, уврежда съдовата стена, в която се прилага и довежда до местна исхемия и некроза.

Добутамин: синтетичен катехоламин, производно на Допамин. Стимулира β_1 -адренорецепторите в сърцето, не възбужда допаминергичните рецептори; не увеличава периферното съдово съпротивление. Прилага се в инфузия, венозно в доза 2-20 $\mu\text{g/kg/min}$.

Най - добър терапевтичен ефект при лечението на неонатален шок се наблюдава при комбинираното използване на **Добутамин** и ниска/средна доза **Допамин**.

Норадреналин и Адреналин: неселективни симпатомиметици. Адреналинът възбужда α_1 , β_1 , и главно β_2 -адренорецепторите, поради което се използва като средство на избор при кардио-пулмонална ресусцитация в доза 0.1 ml/kg венозно или трахиално от разтвор с разреждане 1/10000

- **Кортикостероиди.** Редица проучвания доказват, че кортикостероидите могат да стабилизират сърдечно-съдовата система и да намалят нуждата от пресорно подпомагане при критично болни новородени деца. При развитие на неонатален шок настъпва *down*- регулация на адренергичните рецептори, което води до липса на сензитивност към ефекта на ендогенните катехоламини. Кортикостероидите регулират експресията на адренергичните рецептори и намират приложение при шок, резистентен на високи дози катехоламини.

Хидрокортизон и Метилпреднизолон: доза 1-3 мг/кг венозно.

- **Корекция на метаболитната ацидоза** при рН под 7.25. Използва се разреден разтвор на **NaHCO₃**, в доза, която се определя по формулата на Аструп.
- **При кардиогенен шок** се използват **простагландини**, които поддържат проходимостта на артериалния канал и по този начин запазват дуктус-зависимото белодробно или системно кръвообръщение. Доза от 0.01 $\mu\text{g/kg/min}$ до 0.05 $\mu\text{g/kg/min}$; странични ефекти: апнея, хипотония, брадикардия, хипогликемия, хипокалциемия.
- **При септичен шок** основно приложение намират широкоспектърните антибиотици, приложени венозно. (*виж. сепсис*)

V. Инфантилен хемангиом (d.18.0)

1. Обща характеристика:

Инфантилните хемангиоми (ИХ) са най-често срещаните доброкачествени съдови тумори при кърмачета и деца на възраст до 1 година. ИХ обикновено се развиват бързо, в първите дни до три седмици след раждането. Докато при повечето от хемангиомите не се налага терапия и регресират спонтанно, при около 10% до 12% от ИХ настъпват тежки усложнения. Фактори за повишен риск от развитие на усложнения са голям размер, разположение в централната част на лицето, развитие на улцерации и нодуларна форма на хемангиома. Въпреки че ИХ са бенигни тумори и могат да претърпят спонтанно обратно развитие, 25-69% от хемангиомите оставят трайни последици: телангиектазии, фиброзно-мастни остатъци, атрофични промени на кожата и цикатрикси.

2. Кратки общи и епидемиологични данни.

Причините за развитие на инфантилните хемангиоми не са напълно ясни. Известни са няколко основни хипотези: плацентарен произход; генетичен дефект или соматична мутация на ендотелните клетки; тъканна хипоксия. Обсъжда се и влиянието на външни фактори, които създават благоприятна среда за клетъчна пролиферация. През пролиферативната фаза се наблюдава повишена секреция на някои ангиогенни маркери като основен фибробластен растежен фактор (bFGF) и съдов ендотелен растежен фактор (VEGF). ИХ се характеризира със специфичен естествен ход в три фази - бърза пролиферативна фаза, фаза на стабилизация и фаза на бавна спонтанна регресия. В над 90% от случаите ИХ липсва при раждането, появява се най-често през първите дни до 3-та седмица след това. Най-бързото нарастване е между първи и втори месец, достига 80% от окончателния си размер до 3-ти месец и в 80% от случаите приключва растежа си до 5 месец. До 2-годишна възраст се наблюдава стабилизиране, последвано от възможно обратно развитие.

Хемангиомите се развиват приблизително при 4-5 до 10% от родените в нормална гестационна възраст. Значително повече са при недоносените кърмачета - до 30%. При около 12% от случаите се налага незабавна терапия поради усложнения. Основен рисков фактор за развитие на ИХ е ниското тегло при раждане: при всяко отклонение от нормата на теглото при раждане с 500 грама, рискът от ИХ се увеличава с 40%. Проучванията сочат, че момичетата са засегнати 2.3-2.9 пъти повече от момчетата. Други фактори са многоплодна бременност, по-зряла възраст на майката, ин витро оплождане, прееклампсия и плацентарни аномалии. Според някои изследвания фамилната анамнеза за роднина от първо коляно увеличава двойно риска от поява на ДХ.

Често настъпват усложнения свързани с улцерации, най-често при ИХ на долна устна, шия и аногенитална област. Големите, сегментните и повърхностните ИХ улцерират по-често от огнищните или дълбоките хемангиоми. Улцерациите настъпват най-често по време на пролиферативната фаза на растеж и могат да предизвикат кървене и/или инфекция, като болката е най-съществен асоцииран симптом.

Функционалните увреждания, до които може да доведе нелекуван ИХ са в зависимост от локализацията. Разположените около очите ИХ могат да доведат до нарушения в зрението и да причинят амблиопия, астигматизъм или страбизъм. При ИХ с локализация в

дихателните пътища – в носа или областта на брадата и шията, може да се наруши дишането включително до животозастрашаваща субглотисна обструкция. ИХ разположени в областта на половите органи може да доведе до трайни деформации на детеродни органи. ИХ в областта на устата могат да нарушат храненето. По-големи по площ и обем хемангиоми в областта на шията могат да нарушат мобилността и да доведат позиционен тортиколис. Деца с множествени хемангиоми по кожата (определени като или > 5 или ≥ 10 ИХ) са с повишен риск от развитие на чернодробни хемангиоми.

В редки случаи, мултифокални чернодробни и по-големи хемангиоми с друга локализация могат да предизвикат тежка застойна сърдечна недостатъчност поради голям ляво-десен шънт. Също рядко се наблюдава и дисфункция на щитовидната жлеза.

Естетически нарушения и деформация могат да настъпят в резултат на ИХ, намиращи се в централните части на лицето, особено в областта на носа, устните, челото, бузите и ушите.

3. Критерии за поставяне на диагнозата

Диагнозата се поставя при клиничен преглед от специалист с опит в диагностицирането на инфантилен хемангиом. При паренхимни и дълбоко разположени хемангиоми може да се наложи извършване на образно изследване на областта. ИХ могат да бъдат единични и множествени, като най-често засягат главата и шията, по-рядко са разположени по крайниците. В зависимост от хода си на развитие, ИХ могат да бъдат повърхностни, дълбоки и смесени. Повърхностните хемангиоми са локализирани или сегментни. Сегментните обхващат една или повече анатомични области и са асоциирани с по-висок риск от функционални и живота-застрашаващи усложнения и структурни аномалии. По лицето те са разположени фронтотемпорално; максиларно; мандибуларно и фронтоназално.

В някои случаи ИХ може да са част от клиничен синдром, което усложнява диагностичното уточняване и налага комплексен терапевтичен подход. Такива синдроми са хемангиоматозата и синдромите PHACES и LUMBAR. Хемангиоматозата се характеризира с множество съдови лезии, често налични още при раждането с големина 3-4 мм.

4. Диференциална диагноза

Разграничаването на васкуларните тумори от васкуларните малформации се прави въз основа на 3 критерия – време на поява, способност за разрастване и склонност към регресия. При необходимост, диференцирането от други съдови тумори се прави с вземане на биопсия и маркиране със специфичния за ИХ маркер GLUT-1, като този подход се прилага рядко поради риска от кървене и болка, особено при масивни хемангиоми. Често се налага в диагностичния и терапевтичен процес да се включи милтидисциплинарен екип с дерматолог, педиатър, неонатолог, детски кардиолог, детски хирург, офталмолог, оториноларинголог и др, в зависимост от локализацията и типа хемангиом.

Васкуларните малформации, за разлика от васкуларните тумори възникват в резултат на морфогенетични грешки в образуването на кръвоносните съдове. Те са налице при раждането, не пролиферират и нямат склонност към регресия. Васкуларните тумори се

развиват след раждането, минават през пролиферативна фаза, която се последва от стабилизация и евентуално обратно развитие.

5. Лекарствена терапия

При лекарствената терапия за лечение на ИХ, избор на първа линия е **системен пропранолол** в адаптирана за педиатрична употреба форма съгласно редица европейски препоръки, сред които, френски, немски ръководства, испански, швейцарски, български консенсус. Откритието на д-р Кристин Лабрез, свързано с третиране на инфантилните хемангиоми с пропранолол поставя началото на нова ера в тяхното лечение с много добри терапевтични резултати.

Единствената разрешена за употреба системна терапия (CG833) на ИХ от FDA и ЕМА е Propranolol 3,75 mg/ml перорален разтвор. 1 ml от разтвора съдържа 4,28 mg пропранололов хидрохлорид, еквивалентен на 3,75 mg пропранолол (propranolol) база.

Системен пропранолол, перорален разтвор е с индикации при кърмачета с ИХ, в случаите на:

- хемангиом, застрашаващ живота или функциите;
- улцериращ хемангиом с болка и/или липса на отговор при обикновени грижи за раната;
- хемангиом с риск от постоянни белези или обезобразяване.

Лечението трябва да се започне при кърмачета на възраст от 5 седмици до 5 месеца.

Лечението с перорален пропранолол трябва да започне възможно най-рано при ИХ с бърз растеж, при големи ИХ, при усложнени или улцериращи ИХ и ИХ с животозастрашаваща локализация. Навременното начало на лечението води до намаляване тежестта на симптомите, подобряване на качеството на живот на пациентите, бързо повлияване и избягване на хирургични интервенции.

Противопоказания за лечение с пропранолол са астма и анамнеза за бронхоспазъм, сърдечна честота и артериално налягане под нормата за възрастта (Табл.1); преждевременно родени кърмачета, за които коригираната възраст 5 седмици не е била достигната, кърмачета на естествено хранене, при които майката приема медикаменти, противопоказани за лечение с пропранолол, наличие на чернодробно, бъбречно или сърдечно заболяване, алергия към някоя от съставките на препарата, склонност към хипогликемия.

Табл.1 Минимални стойности на сърдечна честота и артериално налягане

Възраст (месеца)	0-3	3-6	6-12
Сърдечна честота (уд/мин)	100	90	80
Артериално налягане (mmHg)	60/45	70/50	80/55

Предпазни мерки преди въвеждане под обща анестезия: Прилагането на бета-блокери ще доведе до отслабване на рефлексната тахикардия и повишен риск от хипотония. Анестезиологът трябва да бъде предупреден за факта, че детето се лекува с бета-блокери. При планова операция, лечението с бета-блокери трябва да се преустанови най-малко 48 часа преди процедурата.

Провеждането на обстоен клиничен преглед вкл. белодробна аускултация, измерване на сърдечна честота и артериално налягане преди стартиране на лечението със системен пропранолол и посочените лабораторни изследвания позволяват изключване на респираторна инфекция, астма, бронхоспазъм, хипогликемия, чернодробно, бъбречно увреждане (ПМК, ДМК, кръвна захар, ASAT, ALAT, креатинин, урея). По преценка се извършват допълнителни инструментални изследвания – ЕКГ, Ехокардиография, ехография на мозък и черен дроб, МРТ и др.

Лечението с пропранолол се започва от лекари, специалисти с опит в диагностицирането, лечението и контрола на ИХ. Провежда се в клинична обстановка, с възможности за мониториране, и структури, в която има подходящи средства за овладяване на нежелани реакции, включително и застрашаващи живота. Това не изключва амбулаторна база, оборудвана и квалифицирана по отношение на безопасност и незабавни реакции в случай на поява на нежелано събитие и по-специално на сърдечно-съдови инциденти. Хоспитализация при започване на лечението се препоръчва при деца, родени на термин, на възраст под 8 седмици; недоносени с коригирана възраст под 8 седмици; всички бебета с непосредствен риск от животозастрашаващ (субглотисен) хемангиом; деца с коморбидност, засягаща сърдечно-съдовата система, дихателната система или нарушен кръвно-захарен профил; деца, отглеждани се в лоши социални условия.

5.1. Дозировка

Лечението с пропранолол се провежда от лекари специалисти с опит в диагностицирането, лечението и контрола върху хемангиомите в детска възраст.

Началната доза е 1 mg/kg/дневно с постепенно покачване в зависимост от индивидуалната поносимост до достигане на таргетната доза 3 mg/kg/дневно. Стартиране на лечението, титриране на дозата с мониториране на сърдечната честота и артериалното налягане в рамките на 2 часа се провеждат на 1-ви, 7-ми и 14-ти ден, след това веднъж месечно. Впоследствие лечението се провежда в домашни условия за период от 6 месеца. Лечението се прилага 2 пъти дневно с минимален интервал от 9 часа между отделните приеми.

Във фазата на титриране всяко увеличение на дозата трябва да се контролира и наблюдава от лекар при същите условия, както при прилагането на първоначалната доза. След фазата на титриране дозата се коригира от лекаря в зависимост от промените в теглото на детето. Клинично наблюдение на състоянието на детето и коригиране на дозата се прави най-малко веднъж месечно.

Пиковият ефект на пропранолол върху сърдечната честота и артериалното налягане се получава 1-3 часа след приема на началната доза. Поради това тези показатели се регистрират преди приема, на 1-вия и на 2-рия час след първата доза. Това се прави и при

всяко последващо повишаване на дозата. Стойности по-ниски от минималните за дадената възраст или спад с 30% от изходните стойности, налагат консултация с детски кардиолог.

За да се избегне риска от хипогликемия, пропранолол трябва да се прилага по време на или непосредствено след хранене.

При децата с остро заболяване, протичащо с бронхоспазъм, намален прием на храна, повръщане или диария, лечението трябва временно да се спре. Възможно е прилагането на бета-2 агонисти и инхалаторни кортикостероиди. Повторното прилагане на пропранолол може да започне, когато детето се е възстановило напълно; в случай на рецидив, лечението трябва да се преустанови окончателно.

Средната продължителност на лечението е 6 месеца с възможност за удължаване за още 6 месеца при липса на очаквания ефект или рецидив. При малка част от пациентите, показващи рецидив на симптомите след прекратяване на лечението, лечението може да се започне отново при същите условия със задоволителен отговор.

5.2. Критерии за оценка на ефективността

Клинична ефикасност и безопасност при педиатричната популация

Ефикасността на пропранолол перорален разтвор при кърмачета (на възраст от 5 седмици до 5 месеца при започване на лечението) с пролиферативен хемангиом в детска възраст, изискващ системно лечение, е доказана в основно рандомизирано, контролирано, многоцентрово, многодозово проучване, адаптивна фаза II/III, имащо за цел да сравни четири схеми на прилагане на пропранолол (1 или 3 mg/kg дневно в продължение на 3 или 6 месеца) с плацебо (двойно сляпо) и да се установи оптималната доза и продължителност на лечение.

Лечението е приложено при 456 участници (401 на пропранолол с доза от 1 или 3 mg/kg дневно в продължение на 3 или 6 месеца; 55 плацебо) включително фаза на титриране в продължение на 3 седмици. Пациентите (71,3% от женски пол, 37% на възраст 35-90 дни, и 63% на възраст 91-150 дни) са имали целеви хемангиом на главата в 70% от случаите и по-голямата част от хемангиомите в детска възраст са били локализирани (89%).

Успехът на лечението се определя като пълно или почти пълно изчезване на целевия хемангиом, който е оценен чрез заслепени централизирани независими оценки, направени въз основа на снимки на 24-та седмица при липса на преждевременно прекратяване на лечението.

Установено е също, че при твърде ранно прекратяване на лечението, в период по-кратък от 6 месеца резултатът е незадоволителен.

При схемата 3 mg/kg дневно в продължение на 6 месеца (избрана в края на фаза II на проучването) се отчита 60.4% успех спрямо 3.6% в групата на плацебо ($p < 0.0001$). Не са установени разлики в отговора при пропранолол при подгрупите според възраст (35-90 дни/91-150 дни), пол и разположение на хемангиома (глава/тяло). Подобряване на хемангиома е наблюдавано на 5-та седмица от лечението с пропранолол при 88% от пациентите. При 11.4 % от пациентите се е наложило лечението да бъде повторено след неговото прекратяване.

От етични съображения, свързани с използването на плацебо, при пациенти с високорисков хемангиом не е установено доказване на ефикасността. Доказателства за ефикасността на пропранолол при пациенти с високорисков хемангиом се съдържат в литературата и в специална програма с милосърдна цел, проведена с пропранолол. Публикувано през 2018 г. проучване относно безопасността при приложение на пропранолол при деца с високо-рисков ИХ и продължителност на лечението варираща между 6 и 12 месеца посочва постигната ефикасност при 76% от пациентите със средна продължителност на лечението 7.4 месеца, при задоволителен профил на безопасност. Критериите за ефикасност са били изчезване на прицелния инфантилен хемангиом и отсъствие на функционално въздействие, свързано с него.

Въз основа на ретроспективно проучване при малка част от пациентите (12%) е било необходимо повторно започване на системно лечение. При повторното започване на лечението е наблюдаван задоволителен отговор при по-голямата част от пациентите.

Препоръчително е фотодокументиране на ИХ разположени върху кожата, с оглед проследяване на динамиката и ефекта от приложената терапия.

VI. Най-често употребявани лекарства в неонатологията, дози и начин на приложение

Лекарства	Доза, интервал, начин на приложение
1. Противомикробни средства	
<i>1.1. Пеницилин, полусинтетични и широкоспектърни пеницилини</i>	
Benzylpenicillin	<p>≤ 7 дни - 250 000-450 000 Е/kg/24h; на 8h. GBS-менингит >7 дни - 450 000-500 000 Е/kg/24h; на 4-6 h. Вроден сифилис 50 000-100 000Е/kg/24 на 8-6 h. Средно-тежка и лека инфекция ≤2000 g 0-7 ден – 25000-50 000 Е/kg/24 на 12h; 8-30 ден - на 8 h. >2000 g 0-7ден - 25000-50 000 Е/kg/24 на 8 h; 8-30 ден - на 6 h</p>
Oxacillin	50-100 mg/kg/24h на 12/8 h
Nafcillin	25 mg/kg/24h на 12/8 h
Ticarcillin	<p>≤ 2000 g – 80 mg/kg/24h на 12 h >2000g - 80mg/kg/24h на 8 h/6 h при тежки инфекции</p>
Ampicillin	<p>< 30 г.с -100 mg/kg/24на 12 h; 30-37 г.с.: до 14 ден-100 mg/kg/24 на12 h >14 ден -100 mg/kg/24 на 8 h;</p>

	>37 г.с: до 7 ден 100 mg/kg/24h на 8 h, > 7 ден – 75 mg/kg/24 на 6 ч
Amoxicillin + Clavulanic acid	< 7 ден 30 mg/kg/24 на 12 h; 7-28 ден 30 mg/kg/24 на 8 h.
Ampisulcillin /Ampicillin + Sulbactam/	75-150 mg/kg/24h на 12 h
Carbenicillin	200-400 mg/mg/24h на 8/6 h
Azlocillin	100-200 mg/kg/24h
Piperacillin	100mg/kg/24h на 12/8 h
Piperacillin+ Tazobactam	50-100 mg/kg/24; ≤ 29 г.с от 0-28 дни - на 12 h 30-36 г.с. <14 дни – на 12 h, > 14 дни –на 8 h ≥ 37 г.с. – до 7 ден – на 12 h, след 7 ден - 8 h
1.2. Аминогликозиди	
Gentamicin	≤29 г.с: 0-7 ден 5 mg/kg на 48 h 8-28 ден - 4 mg/kg на 36 h > 28-я ден - 4mg/kg/на 24 h
Амикацин	30-34 г.с.: 0-7 ден 4.5 mg/kg на 36 h ≥ 8 ден- 4 mg/kg на 24 h ≥35 г.с.-4 mg/kgна 24 h
Tobramycin	15 mg/kg на 24 h, за родените < 1000 g на 48 h ≤ 32 г.с.(коригирана възраст) 4-5 mg/kg/d на 36 h > 32 г.с.(коригирана възраст) 4-5 mg/kg/d на 24 h
1.3. Цефалоспорици–трета и четвърта генерация	
Ceftazidime	Всички < 1200 g – 50 mg/kg/24 на 12 ч до 7 ден: 1200-2000 g – 50 mg/kg/24 на 12 ч >2000 g - 50 mg/kg/24 на 8 ч над 7 ден: 50 mg/kg/24 на 8 ч
Cefotaxime	Всички < 1200 g 0-28 ден - 50 mg/kg/24 на 12 h-до 7 ден: 1200-2000 g - 50 mg/kg/24 на 12 h > 2000 g - 50 mg/kg/24 на 8 h > 7 ден: 1200-2000 g -50 mg/kg/24 на 8 h >2000 g - 50 mg/kg/24 на 6 h
Ceftriaxone	Всички ≤ 7 ден - 50 mg/kg/24h > 7 дни: ≤ 2000g - 50 mg/kg/24h > 2000g-75 mg/kg/d

Cefoperazone	50-100 mg/kg/24h на 12 h
Cefoperazone +Sulbactam	40-80 mg/kg/24h на 12 h
Cefepime	50-100 mg/kg/24h на 12/8 h
1.4. Гликопептиди	
Vancomycin	10-15 mg/kg/24 < 29 г.с на 24 h 29-35 г.с. на 12 h > 35 г.с. на 8 h
Teicoplanin	0-28 дни: 16 mg/kg въвеждаща доза за 24 h, след което 8 mg/kg/24h
1.5. Линкозамиди	
Lincomycin	10-20 mg/kg/24h на 8 h
Clindamycin	≤ 7 дни: ≤ 2000 g -10 mg/kg/24h на 12 h > 2000 g – 15 mg/kg/24h на 8 h > 7 ден: < 1200 g 10 mg/kg/24 на 12 h 1200-2000 g 15 mg/kg/24h на 8 h > 2000 g 20-30 mg/kg/24h на 6-8 h
1.6. Макролиди	
Clarithromycin	От 0-28 ден -7.5 mg/kg/24 на 12 h p.o./i.v.
Azithromycin	10 mg/kg/d p.o.
Erythromycin	≤ 7 дни -10 mg/kg/24 p.o. на 12 h > 7 дни на 6-8 ч при тежки системни инфекции и невъзможен орален прием -5-10 mg/kg/24 i.v. на 6 ч
1.7. Карбапенеми	
Imipenem	< 7 дни – 20 mg/kg/24 на 12 ч при менингит и до 40 mg/kg/24 7-21 ден – 20 mg/kg/24 на 8 h 21-28 ден – 20 mg/kg/24 на 6 h
Meropenem	< 7 дни – 20 mg/kg/24 на 12 h при менингит и до 40 mg/kg/24 7-28 ден – 20 mg/kg/24 на 8 h
Imipenem + Cilastatin	50-100 mg/kg/24h на 12/8 h

1.8. Флуорхинолони	
Ciprofloxacin	10-15 mg/kg/24h на 12 h
Levofloxacin	6-8 mg/kg/24h на 24/12 h
1.9. Анаеробна флора	
Metronidazole	≤ 7 дни и ≤ 2000 g - 7.5 mg/kg/24h ≤ 7 дни и > 2000 g - 15 mg/kg/24h 8 - 28 ден и ≤ 2000 g - 15 mg/kg/24h 8 - 28 ден и > 2000 g - 15 mg/kg/24h на 12 h > 1 месец - 22.5-40 mg/kg/24h на 8 h
1.10. Синтетични оксазолидини	
Linezolid	10mg/kg/24h на 8 h недоносени ≤ 7 ден - 10 mg/kg/24h на 12 h 7-28 ден - 10 mg/kg/24h на 8 h
1.11. Полимиксини	
Polymyxin E	50 000- 150 000 IU/kg/24h в 8/12 ч в инфузия от 30 до 1 h
2. Антимикотици	
Fluconazole	При системна кандидоза , вкл. менингит - въвеждаща доза 12 mg/kg, след това 6-12 mg/kg/ 24 ч ≤ 29 г.с. от 0-14 ден - на 48 h > 14 дни - на 24 h > 30 г.с. 0-7 ден - на 48 h > 7 ден - на 24 h Профилактика: 3 mg/kg/24h. През първите 2 седмици - 2 пъти седмично, след което ежедневно за общо 4-6 седмици.
Amphotericin B	1-1.5 mg/kg/24 за 2-4 седмици. Не се смесва с липидните форми на медикамента
Amphotericin B –Lipid Complex	2.5-5 mg/kg/24 за 2-4 седмици
Amphotericin B – Liposomal	5-7 mg/kg/24 за 2-4 седмици
3. Антивирусни лекарства	

Aciclovir	локализирана инфекция - 20 mg/kg/24 на 8 h за 14 дни генерализирана инфекция/ЦНС - 20 mg/kg/24 на 8 h за 21 дни
Ganciclovir	0-28 ден - 6 mg/kg/24 на 12 h за 6 седмици
Zidovudin	<30 г.с. - 2 mg/kg/24 на 12 h p.o., 1.5 mg/kg/24 на 12 h i.v., намаляване на интервала на 8 h в 4-та постнатална седмица 30-35 г.с. - 2 mg/kg/24 на 12 h p.o., 1.5 mg/kg/24 i.v. на 12 h, намаляване на интервала на 8 h във 2-ра постнатална седмица > 35 г.с. - 2 mg/kg/24 на 6 h p.o., 1.5 mg/kg/24 i.v. на 6 h Лечение за 6 седмици.
4. Кардиоваскуларни средства	
4.1. Антиаритмични средства	
Adenosin	Насищаща доза: 50 mcg/kg i.v., болус. Увеличаване на дозата с 50 mcg/kg на всеки 2 мин до постигане на ефект. Максимална доза - 250 mcg/kg
Amiodaron	Насищаща доза: 5 mg/kg i.v. за 30-60 мин Поддържаща доза: 7-15 mcg/kg/мин i.v., продължителна инфузия. per os: 10-20 mg/kg/d на 12 h
Atropine	При брадикардия: 0.01-0.03 mg/kg/24h, i.v., i.m., интратрахиално. Може да се повтаря през 10-15 мин до обща доза 0.04 mg/kg Премедикация за интубация: 0.02 mg/kg/24h, iv
Digoxin	<37 г.с. Насищаща доза: 15-20 mcg/kg/24h, i.v., на 8 h; 20-25 mcg/kg/d, PO, 8 h. Поддържаща доза: 4-5 mcg/kg/24, i.v.; 5-6 mcg/kg/24h, per os на 24ч. ≥37 г.с. Насищаща доза: 30-40 mcg/kg/24h, i.v. на 8 h; 40-50 mcg/kg/24 ч, per os на 8 h Поддържаща доза: 8-10 mcg/kg/24h, i.v. на 12 h; 10-12 mcg/kg/24, PO на 12 h
Lidocaine	Насищаща доза: 0.5-1.0 mg/kg/24, i.v бавно. Може да се повтаря през 10 min, до обща доза от 5.0 mg/kg. Поддържаща доза: 10-50 mcg/kg/min i.v., продължителна инфузия.
Propranolol	PO: Начална доза 1 mg/kg/24h на 6 h. Може да се увеличи до 14/mg/kg/24h, на 6 h. IV: Начална доза 0.04 mg/kg/24h, на 6 h. Може да се увеличи до 0.6 mg/kg/24h, на 6 h.

4.2. Антихипертензивни средства	
Captopril	PO: 0.45 mg/kg/24h, на 8 h PO: 0.01-0.05 mg/kg/24h, през 8-12 h
Enalapril	Начална доза 40 mcg/kg/24h, per os еднократно Може да се увеличи до 600 mcg/kg/d, на 6 h
Hydralazin	0.4-2.0 mg/kg/24h, i.v. на 6 h. Максимална еднократна доза от 2.0 mg/kg/h. PO- 1.0-4.0 mg/kg/24h, на 6 h. Може да се увеличи до 5 mg/kg/24h.
Nitroprussid	Начална доза 0.25-0.5 mcg/kg/min, i.v. продължителна инфузия, с увеличаване на дозата до ефект. Поддържаща доза < 2mcg/kg/min. При хипертензивни кризи до 10 mcg/kg/min, с продължителност на инфузията до 10 min.
4.3. Средства, поддържащи хемодинамиката	
Dobutamin	2-25 mcg/kg/min i.v., продължителна инфузия. Започва се с ниска доза и се увеличава при мониториране на ефекта.
Dopamin	2-20 mcg/kg/min i.v., продължителна инфузия. Започва се с ниска доза и се увеличава при мониториране на ефекта.
Epinephrine	Ресусцитация: 0.01-0.03 mg/kg/24h, i.v. интракардиално. Ендотрахеално - 0.05-0.1 mg/kg/24h. Може да се повтори след 3-5 min Продължителна инфузия: 0.05-1.0 mcg/kg/min
Milrinone	Положителен инотропен ефект, повишава сърдечната честота, намалява съдово съпротивление. Венозно в инфузия доза: 0.3-0.8 mcg/kg/min
4.4. Средства, повлияващи артериалния канал	
Alprostadil	Начална доза: 0.05-0.1 mcg/kg/min i.v., продължителна инфузия. Максимална доза 0.4 mcg/kg/min Поддържаща доза 0.01-0.025 mcg/kg/min
Ibuprofen	Първа доза 10 mg/kg/d i.v.; Втора и трета доза 5 mg/kg/24h i.v. на 8 h
Indomethacin	Начална доза: 0.2 mg/kg/24h, i.v. Поддържаща доза: При възраст < 2 дни – 0.1 mg/kg/24h, i.v., на 12/24 h; При възраст 2-7 дни - 0.2 mg/kg/24h i.v. на 12/24 h; При възраст >7 дни - 0.25 mg/kg/24h, i.v. на 12/24 h;

	Обичайният курс е 3 дневен.
5. Средства, повлияващи нервната система	
5.1. Аналгетици и наркотични средства	
Fentanyl	1-4 mcg/kg/24h, i.v., на 2-4 h Постоянна инфузия: 1-5 mcg/kg/h
Methadone	0.05.- 0.1 mg/kg/24h, PO, на 6-24 h. Намаляване на дозата 10-20 % седмично с отвикване за 4-6 седмици.
Morphine	0.05-0.2 mg/kg/24h, i.v., i.m. s.c. на 3-4 h; Постоянна инфузия: насищаща доза 0.1-0.15 mg/kg за 1 h, последвана от 0.01-0.02 mg/kg/h; За неонатална абстиненция – 0.02-0.2 mg/kg/24h, per os на 3-4 h.
5.2. Антиконвулсанти	
Diazepam	0.2-0.3 mg/kg/24 i.m., i.v. бавно; При новородени може да предизвика токсични реакции, поради съдържащият се в продукта бензилов алкохол.
Phenitoin	Насищаща доза 15-20 mg/kg/24, i.v., за 30 min; Поддържаща доза: 4-8 mg/kg/24, i.v., per os, на 8-12 h
Phenobarbital	Насищаща доза 20 mg/kg, i.v. бавно; При липса на ефект последващи дози от 5 mg/kg, i.v, до обща доза от 40 mg/kg. Поддържаща доза: 3-5 mg/kg/24h, i.v. i.m. per os.
5.3. Миорелаксанти	
Pancuronium	Начална тест доза 0.01-0.02 mg/kg; 0.1 mg/kg/24h, i.v., на 1-2 h
5.4. Седативни средства	
Lorazepam	0.05-0.1 mg/kg/24h, i.v., бавно. Дозата може да се повтори при липса на ефект.
Midazolam	0.05-0.1 mg/kg/24h, i.v., i.m. на 2-4 h Постоянна инфузия 0.01-0.06 mg/kg/h Интраназално: 0.2-0.3 mg/kg/24h, преди процедури PO - 0.25 mg/kg/24h, на 4-6 h.
6. Диуретици	

Hydrochlorotiazid	1-2 mg/kg/24h, на 12 h, per os.
Furanthril	1-2 mg/kg/24h, i.v. на 6-24 h 2-6 mg/kg/24h, per os, на 6-24 h
Spirolacton	1-3 mg/kg/24h, per os, еднократно
7. Средства, повлияващи храносмилателната система	
Cimetidin	2.5-5.0 mg/kg/24h per os, i.v. на 6-12 h
Famotidin	PO: 0.5-1.0 mg/kg/24h еднократно IV: 0.25-0.5 mg/kg/24h еднократно
Metoclopramid	0.03-0.1 mg/kg/d, per os, i.v. на 8 h
Omeprazol	0.5-1.5 mg/kg/24h, per os, еднократно
Ranitidin	PO: 2.0 mg/kg/24h, на 8 h IV - недоносени: 0.5 mg/kg/24h, на 12 h IV - доносени: 1.5 mg/kg/d, на 8 h Постоянна инфузия: 0.04-0.1 mg/kg/h
8. Средства, повлияващи дихателната система	
Natural phospholipids	200 mg (2.5 ml)/kg/24h интратрахеално; Може да се повтаря на 12 h, до 3 пъти.
Salbutamol	0.1-0.5 mg/kg/d, инхалации на 2-6 h
Aminophylline	1.5-3.0 mg/kg/d, i.v. PO, на 8-12 h
Coffein	Насищаща доза - 20 mg/kg i.v. Поддържаща доза - 5 mg/kg/24h i.v., per os, еднократно
9. Хематологични средства	
Epoetin alfa	200-400 IU/kg/24h, субкутанно. Прилага се 3-5 пъти седмично за 2-6 седмици. Обща седмична доза 600-1000 IU/kg.
Heparin	За лечение на тромбози: 75 IU/kg i.v. болус, последвано от 28 IU/kg/ч продължителна инфузия. За поддържане на централни венозни катетери – 0.5-1.0 IU/ml инфузирана течност.
Immunoglobulin	1 ml съдържа 50 mg човешки имуноглобулин (95% IgG) Обичайна дозировка 0.5-0.75 g/kg/24h. Неонатална алоимунна тромбоцитопения 0.4 -1.0

	g/kg/24продължителна инфузия за 2-6 h. Първичен имунен дефицит - начална доза 0.4-0.8 g/kg/24h, последващи дози 0.2 g/kg на 3-4 седмици.
10. Хормони и средства, повлияващи обмяната на веществата	
Dexamethason	За профилактика на БПД: 0.075 mg/kg/24h, i.v., per os, на 12 h за 3 дни. Постепенно намаляване на дозата за 7 дни (общо 10 дневен курс). При екстубация: 0.25-0.5 mg/kg/24h i.v., per os, на 8 h. Прилагат се 1-3 дози.
Diazoxide	2-5 mg/kg/d, PO на 8 h Започва се с по-високата доза и се намалява при ефект.
Hydrocortisone	Заместваща доза: 7-9 mg/m ² /24h, i.v., per os, на 8-12 h При хипотензия: 3.0 mg/kg/24h, i.v., на 8 h
Glucagon	0.2mg/kg/24h, i.v., i.m., s.c. Максимална доза 1 mg
Insulin	0,01-0,1 IU/kg/h, продължителна венозна инфузия 0.1-0.2 IU/kg/d, субкутанно на 6-12 h
Levothyroxine sodium	10-14 mcg/kg/24, per os еднократно през първите 3 месеца, за новородени с вроден хипотиреоидизъм.
11. Витамини и минерали	
Pyridoxine	50-100 mg, i.v. i.m. – начална диагностична доза при Pyridoxine зависими гърчове. Поддържаща доза: 50-100 mg/24h, per os еднократно
Vitamin D	500 IU/d (~1 капка), per os, на 24 h – профилактична доза за доносни деца 1000- IU/d (~2 капки), per os, на 24 h – профилактична доза за недоносни деца. 1000-5000 IU/24 (~2-10 капки), per os, на 24 h – лечение на витамин Д недоимъчен рахит.
Vitamin K	Лечебна доза при хеморагична болест – 1-10 mg/24h, i.v. Орална профилактична доза: 2 mg (2 капки Vit. K) per os трикратно на 1-ия ден, 3-10-ти ден и 4-та-6-та седмица; Парентерална профилактична доза: за доносни деца и недоносни > 32 г.с – 1 mg/24, i.m., еднократно; за недоносни < 32 г.с. - 0.5 mg/24h, i.m. еднократно;
Calcium gluconicum 10%	Лечение на остра хипокалциемия - 1-2 ml/kg/прием i.v. (еквивалентно на 10-20 mg/kg елементарен калций). Поддържаща доза 2-8 ml/kg/24h (еквивалентно на 10-20 mg/kg елементарен калций) i.v. продължителна инфузия или per os около часовете за хранене.

Iron complex polymaltose	Профилактична доза 2 mg/kg/24h елементарно желязо (1 капка/kg/24), per os на 12-24 h. Препоръчва се за недоносени след втората седмица. При екстремно недоносени - 4 mg/kg/d, PO на 12-24 h При приложение на еритропоетин - 6 mg/kg/24h, per os на 12-24 h
Kalium Chloratum 15%	Лечение на симптоматична хипокалиемия - 0.5-1.0 mEq/kg, (0.25-0.5 ml/kg) i.v. продължителна инфузия за 1 h, след което се прави преоценка на лечението. Поддържаща доза 0.5-1.0 mEq/kg/24h, (0.25-0.5ml/kg/24h), per os, на 6 h, около храненията.
Natrium bicarbonicum 8.4%	1-2 mEq/kg/прием (1-2 ml/kg/24h) i.v. бавно. За корекция на декомпенсирана метаболитна ацидоза с нормална анионна празнина. Не се препоръчва при първична ресусцитация на новородени.
12. Офталмологични лекарствени средства	
Phenylephrin	По 1 капка във всяко око, 10-30 мин преди фундоскопия. При новородени се ползва 2.5% разтвор.
Tropicamid	По 1 капка във всяко око, 10-30 min преди фундоскопия. При новородени се ползва 0.5% разтвор (1% разтвор трябва да се разрежда). При предозиране има опасност от системни ефекти.
13. Антидоти	
Naloxon	Наркотичен антагонист 0.01 mg/kg/d, i.v., i.m. В случай на нужда дозата може да се повтори.
Protamine	Хепаринов антагонист 0.25-1.0 mg на всеки 100 IU хепарин, приложен венозно. Максимална доза 50 mg

Забележка: Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.