

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a koraszülöttek korai stabilizálása és a respirációs distressz-szindróma kezeléséről

2017. EüK. 20. szám EMMI szakmai irányelv

(hatályos: 2017.12.22 -)

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Azonosító: 002052

Érvényesség: 2020. 12. 31.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉS BEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Neonatológiai Tagozat

Dr. Kovács Tamás, Csecsemő- és gyermekgyógyász, Csecsemő- és gyermekkardiológus, Neonatológus szakorvos, Magyar Gyermekorvos Társaság Főtitkár, Szakmai Kollégium Neonatológiai Tanács elnök, MKT Gyermekkardiológiai szekció titkár, Neonatológia szakfőorvos, társszerző

2. Szülészeti és Nőgyógyászati, Asszisztált Reprodukció Tagozat

Dr. Nagy Sándor, Szülész-nőgyógyász szakorvos, Klinikai genetika szakorvos, Magyar Nőorvos Társaság vezetőségi tag, MASZNUT vezetőségi tag, Magyar Perinatológiai Társaság alelnök, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Szülészeti és Nőgyógyászati, Asszisztált Reprodukció Tagozat

Dr. Demeter János, Szülész-nőgyógyász szakorvos, az orvostudományok kandidátusa, Magyar Nőorvos Társaság volt vezetőségi tagja, a Magyar Nőorvos Társaság, valamint az Urológus Társaság közös Urogynecológiai Szekciójának elnöke, tagozatvezető, véleményező

2. Neonatológiai Tagozat

Dr. Szabó Miklós, Csecsemő- és gyermekgyógyász, Neonatológus szakorvos, tagozatvezető, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal: –

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal: –

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal: –

Független szakértő(k): –

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör: Koraszülött ellátás

Ellátási folyamat szakasza(i): Koraszülöttek postnatalis stabilizálása és a
respirációs distress-szindróma
kezelése, valamint a koraszülött utóbetegségek primer és szekunder prevenciója

Érintett ellátottak köre: 37. terhességi hét előtt született újszülöttek

Érintett ellátók köre: Neonatológia, szülészet és nőgyógyászat,
gyermekgyógyászat

Szakterület: Neonatológia, szülészet és nőgyógyászat, gyermekgyógyászat

Egyéb specifikáció: –

A szakmai irányelv teljes verziója a szakmai kollégium honlapján (<https://kollegium.aEEK.hu>.) található.

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

LISA (Less invasive surfactant administration): A hagyományos módon, lélegeztetett koraszülött endotrachealis tubusán keresztül alkalmazott bolus surfactant kezeléssel szemben, CPAP mellett spontán légző koraszülöttek flexibilis vagy félmerev katéteren keresztül, folyamatos monitorizálás mellett, lassan (percek alatt) történő surfactant kezelése.

INSURE (Intubate-Surfactant-Extubate): Rövid ideig tartó endotrachealis intubálást követő bolus surfactant kezelés, majd 1 órán belüli extubálás. Ideális esetben az INSURE kezelés során a surfactant beadását követően azonnal megtörténik az intubálás anélkül, hogy pozitív nyomású lélegeztetésre sor kerülne.

Non-invazív lélegeztetés (Non-invasive ventilation; NIV): Invazív, mesterséges légútbiztosítás (trachea vagy tracheosomás tubus) alkalmazása nélkül történő lélegeztetés, általában speciális orreszközön keresztül.

Profilaktikusan alkalmazott surfactant kezelés: RDS kialakulása szempontjából magas kockázatúnak tekintett betegcsoportban, a megszületést követő 30 percen belül alkalmazott surfactant kezelés, tekintet nélkül arra, hogy légzészavar kialakult-e már.

Terápiás („rescue”) surfactant kezelés: CPAP-on stabilizált koraszülöttek esetében a surfactant adásra csak abban az esetben kerül sor, ha RDS-re utaló tünetek már kialakultak.

2. Rövidítések

BPD: bronchopulmonalis dysplasia

CPAP: folyamatos pozitív légúti nyomás

FiO₂: belégzett oxigén arány

HF: „high flow”/magas áramlású nasalis kanül

HFO: magas frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés

INSURE: Intubate SURfactant Extubate, intubálást és surfactant adást követő korai extubálás

LISA: Less Invasive Surfactant Administration, kevésbé invazív surfactant alkalmazás

MIST: Minimal Invasive Surfactant Treatment, minimál-invazív surfactant kezelés

NEC: nekrotizáló enterocolitis

NIPPV: non-invazív intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés

PDA: nyitott ductus arteriosus
PEEP: pozitív kilégzés végi nyomás
RDS: respirációs distress-szindróma
TTV: targeted tidal volume, belégzési célvolumen
VG: volumen garancia
VON: Vermon Oxford Network

3. Bizonyítékok szintje és ajánlások rangsorolása

A GRADE (Grading of recommendations assessment, development and evaluation) rendszernek megfelelően.

A bizonyíték minősége

Magas minőség A

Közepes minőség B

Alacsony minőség C

Nagyon alacsony minőség D

Az ajánlás erőssége

Erős ajánlás az adott beavatkozás alkalmazására 1

Gyenge ajánlás az adott beavatkozás alkalmazására 2

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Magyarországon a koraszülés előfordulása európai viszonylatban is rendkívül magas, a szülések körülbelül 9%-át teszi ki, és a csecsemőhalálozást alapvetően meghatározó tényező. A koraszülöttek ellátása az utóbbi bő évtizedben jelentős szemléletváltáson ment keresztül. A hagyományos, invazívabb ellátást felváltotta egy kevésbé invazív és jobb eredményekkel kecsegtető non-invazív szemlélet. A koraszülöttek kezelése az intrauterin és postnatalis transport miatt döntően 22 tercier perinatalis intenzív centrumban történik. A PIC adatbázis alapján megállapítható, hogy az ellátás módjában és eredményeiben bizonyos mértékű heterogenitás észlelhető Magyarországon belül. Az utóbbi évek műszerfejlesztése révén minden koraszülött intenzív centrumban rendelkezésre állnak a korszerű ellátáshoz szükséges eszközök. A tárgyi feltételek megteremtését követően fontos, hogy a koraszülöttek korszerű ellátásának szakmai alapelveit lefektessük,

így biztosítva minden koraszülött számára az egységes és a jelenlegi ismertek szerinti legjobb minőségű ellátást.

2. Felhasználói célcsoport

A koraszülöttek ellátása az intrauterin transzport miatt elsősorban a szekunder és terciér perinatalis intenzív centrumokban történik, ezért az elsődleges célcsoport az itt dolgozó gyermekgyógyász és neonatológus szakorvosok, valamint szakorvosjelöltek köre. Amennyiben intrauterin szállításra nincs lehetőség az anya és koraszülött ellátását az irányelvben meghatározottak szerint el kell kezdeni az adott progresszivitási szinten, és haladéktalanul értesíteni kell a területileg illetékes koraszülött transzport mentőszolgálatot. Utóbbi a koraszülött ellátását átveszi, és rendelkezik a centrumba történő szállításig szükséges eszközökkel, gyógyszerekkel. Ezekben az esetekben valamennyi, szülészeti osztályon gyermekellátásban részt vevő szakorvos és szakorvos jelölt és a koraszülött mentőszolgálat alkalmazottai is felhasználók.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelvek ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k): Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, et al.

Tudományos szervezet: European Association of Perinatal Medicine

Cím: European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update.

Megjelenés adatai: Neonatology 2016; 111(2): 107-125.

Elérhetőség: Neonatology 2016; 111(2): 107-125.

Szerző(k): Polin RA, Carlo WA

Tudományos szervezet: Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics

Cím: Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress.

Megjelenés adatai: Pediatrics 2014; 133(1):156-63.

Elérhetőség: Pediatrics 2014; 133(1):156-63.

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A koraszülöttek respirációs distressz-szindrómájának (RDS) folyamatosan fejlődő ellátása az elmúlt évtizedekben a koraszülöttek javuló túléléséhez vezetett, azonban a bronchopulmonalis dysplasia (BPD) előfordulása nő és változatlanul problémát jelentenek a koraszüléssel, illetve annak kezelésével összefüggő egyéb szövödmények is. A már kialakult RDS-sel küzdő, vagy az RDS kockázatának kitett koraszülöttek optimális ellátása, és így a mortalitás illetve a különböző morbiditások csökkentése érdekében több nemzetközi irányelv született az utóbbi években, amelyek a legfrissebb szakirodalmi adatok áttekintését és kritikus elemzését követően tesznek ajánlásokat az ellátás módjára. A hazai irányelv kialakítása során ezért a nemzetközileg elfogadott elvek és ajánlások magyarországi körülményekre történő adaptálása látszott ideálisnak. Munkánk során elsősorban a vezető európai neonatológusok által 3 évente felülvizsgált, legutóbb 2016-ban kiadott, és az Európai Perinatológiai Társaság (European Association of Perinatal Medicine) által elfogadott európai irányelvet, valamint az Amerikai Gyermekorvos Társaság (American Academy of Pediatrics) 2014-ben felülvizsgált ajánlásait vettük alapul (1-4).

Az RDS definíciója

Az RDS surfactant deficiencia következtében, a megszületést követően azonnal, vagy az első napokban kialakuló légzési elégtelenség, amelynek klasszikus jelei változtak a kezelés fejlődésével párhuzamosan. A korai surfactant és korai CPAP-kezelésnek köszönhetően az RDS radiológiai jelei, a tejüvegszerű homály és levegő bronchogram ritkábban láthatóak manapság. A vérgáz analízisen és a belégzett oxigén koncentráción alapuló definíciók szintén egyre kevésbé alkalmazhatók, amióta a klinikai ellátás pragmatikusabb lett és a surfactant adás indikációja a betegség egészen korai szakában a légzési munka felmérésén és az oxigén igényen alapul. Ennek következtében manapság nagyon nehéz megállapítani az RDS előfordulását koraszülöttekben. A Vermont Oxford Adatbázisban (Vermont-Oxford Network, VON) 2015. évben 8709 európai koraszülött adatai szerepelnek, és az RDS mint diagnózis a 28. terhességi hétre születettek 82%-ban szerepel, a 24 hetesek között pedig ez már 90% (5). Fontos viszont, hogy újabb, nagy klinikai vizsgálatok szerint a 26–29 hetes koraszülöttek kb. 50%-a kezelhető intubálás, vagy surfactant adás nélkül, amennyiben korai CPAP-ot alkalmaztak a stabilizálás során. Elképzelhető, hogy a VON adatbázisban szereplő magas RDS incidencia hátterében az a gyakorlat áll, hogy a bármilyen kritérium alapján megadott profilaktikus, vagy korai surfactant kezelés esetén automatikusan az RDS diagnózis szerepel. Az RDS kezelésének célja, hogy az alkalmazott kezelés révén a lehető legmagasabb túlélést biztosítsa úgy, hogy közben a terápia lehetséges mellékhatásait minimalizálja, különös tekintettel a BPD előfordulására.

A hazai irányelv ajánlásainak kialakítása során az európai RDS irányelv struktúrájának megfelelően, az adott kérdéskör releváns szempontjait foglaltuk össze, majd az ezek alapján megfogalmazott bizonyítékokon alapuló ajánlások szerepelnek. Az adott ajánlás mellett feltüntetésre kerül az ajánlás erősségének és az azt alátámasztó bizonyítékok minőségének jelölése, a GRADE (Grading of recommendations assessment, development and evaluation) rendszernek megfelelően (6). A bizonyítékok minőségének és az ajánlás erősségének összefoglalása az 1. táblázatban található.

1. táblázat A bizonyítékok minőségének és az ajánlások erősségének jelölése

A bizonyíték minősége	
Magas minőség	A
Közepes minőség	B
Alacsony minőség	C
Nagyon alacsony minőség	D
Az ajánlás erőssége	
Erős ajánlás az adott beavatkozás alkalmazására	1
Gyenge ajánlás az adott beavatkozás alkalmazására	2

Prenatalis ellátás

Az RDS megelőzését és a koraszülés kimenetelének javítását célzó beavatkozások már a szülés előtt megkezdődhetnek, még akkor is, ha a koraszülés maga nem kerülhető el. Ezen beavatkozások alapvetően a szülészeti munkát érintik, ezért jelen ajánlásnak nem is célja ezek teljes körű és részletes elemzése. Fontos azonban bizonyos alapelvekre felhívni a figyelmet, amelyek általánosan elfogadottak és a koraszülöttek kilátásait alapvetően meghatározzák.

A fenyegető koraszülés jelei gyakran észlelhetők és ez lehetőséget ad olyan beavatkozások mérlegelésére, amelyek késleltethetik a koraszülést és csökkenthetik a szövődmények gyakoriságát. Ezen beavatkozások révén a magzat jobban „felkészül” a postnatalis életre, vagy lehetővé válik olyan perinatalis intenzív központba történő intrauterin szállítás, ahol a koraszülöttek ellátásában nagyobb a tapasztalat. Ha az anya szállítható állapotban van, az éretlen koraszülötteknek olyan központban kell születniük, ahol a személyi és tárgyi feltételek adottak az adekvát ellátáshoz. A terciér központokban született és első ellátásban itt részesülő koraszülöttek kilátásai jobbak (7).

Azokban az esetekben, ha az anya állapota, a szülés előrehaladása, vagy bármilyen egyéb ok miatt az anya centrumba történő szállítása nem oldható meg, az újszülött ellátásába a koraszülött mentőszolgálatot be kell vonni. Amennyiben lehetőség van rövid várakozásra, akkor a koraszülött mentő megérkezését követően javasolt elkezdni az anya ellátását, egyéb esetekben a koraszülött szülőszobai stabilizálását az irányelvnek megfelelően kell elkezdni, amelyet a koraszülött mentő személyzete megérkezésüket követően átvesz.

Korai, idő előtti burokrepedés esetén az antibiotikum kezelés késleltetheti a koraszülést és csökkenti az újszülöttkori morbiditást, beleértve a surfactant igényt is. Az amoxicillin-clavulánsav adása azonban kerülendő, mert megemeli a necrotizáló enterocolitis (NEC) gyakoriságát (8).

A magnézium-szulfát alkalmazása imminens panaszok esetén kismértékben csökkenti a cerebral paresis incidenciáját (9), azonban egy újabb ausztrál vizsgálat szerint iskolás korra ez a hatás eliminálódik (10). A korai neuroprotektív hatása miatt a hazai gyakorlatban továbbra is javasolt adni. Tokolitikus gyógyszerek alkalmazása rövid távon javasolt a koraszülés késleltetésére, perinatalis intenzív központba történő biztonságos szállítás és/vagy a steroid profilaxis hatásának kivárása érdekében. Jelenleg azonban randomizált kontrollált tanulmányok nem igazolták egyértelműen a tartós tokolízis kedvező hatását (11).

Az anyának, fenyegető koraszülés esetén adott prenatalis corticosteroid javítja a koraszülött túlélését, csökkenti az RDS, NEC és intraventricularis vérzés kockázatát, és ha nem ismételt kezeléssel van szó, akkor a kezelés nem jár szignifikáns anyai és rövid távú magzati mellékhatással. Az antenatalis steroid kezelés ugyanolyan hatékonynak bizonyul a legújabb vizsgálatokban, mint az 1970-es évek vizsgálataiban, így a modern újszülött ellátás keretei között is változatlanul hasznos az alkalmazása (12). A prenatalis corticosteroid kezelés indokolt valamennyi terhességben, ahol koraszülés fenyeget a 34. terhességi hét előtt. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a 26. hét előtti terhességek esetében, azonban megfigyeléses (observational) vizsgálatok alátámasztják azt a koncepciót, hogy az antenatalis steroid profilaxis ezen esetekben is csökkenti a mortalitást, így annak adása a 23. héttől javasolt (13, 14). 34. és 36. hét közötti terhességek esetében az antenatalis steroid profilaxis szintén csökkenti a rövid távú respirációs morbiditást, de a mortalitást nem befolyásolja – és hosszabb távú hatásaival kapcsolatban nincs egyértelmű tapasztalat (15). Elektív császármetszés esetén a 37–39. hét között alkalmazva csökkenti az újszülött gyermek intenzív osztályra történő felvételének valószínűségét, de a lélegeztetési igényt, az RDS és tranzitorikus tachypnoe előfordulását nem befolyásolja, és nem áll rendelkezésre hosszú távú tapasztalat sem (16). Mindezeket figyelembe véve jelenleg hazánkban 34. hét felett nem javasoljuk a steroid profilaxist.

A steroid kezelés optimális időpontja a szülést megelőző 24 óra és 7 nap között van. A szülést 14 nappal megelőző steroid kezelésnek nincsenek kimutatható kedvező hatásai. Vitatott, hogy a steroid kezelés megismétlendő-e 1–2 héttel az első kezelést követően fenyegető koraszülés esetén. Az ismételt kezelés nem csökkenti az újszülöttkori halálozás kockázatát, de csökkenti az RDS és egyéb rövid távú komplikációk kialakulását, viszont a születési súly alacsonyabb lesz, és hosszabb távú pozitív hatás sem igazolható (17). A WHO ajánlása szerint az antenatalis corticosteroid kezelés egy alkalommal ismételhető, amennyiben az első kezelést követő 7 napban a szülés még nem következett be és változatlan fennáll a koraszülés magas kockázata az elkövetkező 7 napban (18). Nem valószínű, hogy a 32. terhességi hetet követően megismételt steroid kezelés javítja a kimenetelt, és a legfrissebb, hosszú távú kimenetellel foglalkozó vizsgálatok sem mutatnak iskolás korra előnyt a halálozás és a fogyatékos kialakulása tekintetében (19).

Ajánlás 1

A betöltött 34. terhességi hét előtt megindult koraszülés esetén az anyát, ha szállítható állapotban van perinatológiai központokba kell irányítani, ahol kellő tapasztalat áll rendelkezésre a koraszülöttek respirációs distressz-szindrómájának és egyéb betegségeinek ellátására (C1).

Ajánlás 2

Fenyegető koraszülés esetén steroid profilaxist kell alkalmazni a betöltött 23. terhességi hét és a betöltött 34. terhességi hét között (A1).

Ajánlás 3

A betöltött 32. hétnél fiatalabb magzatok esetében az antenatalis steroid profilaxist az első kezelést követően 1–2 héttel, egy alkalommal javasoljuk ismételni, amennyiben még fennállnak a fenyegető koraszülés jelei. (A2).

Ajánlás 4

Terminus közeli terhességben (34–36. terhességi hét) fenyegető koraszülés esetén, a hosszú távú tapasztalatok hiánya miatt jelenleg steroid profilaxis alkalmazását nem javasoljuk. Amennyiben azonban a terhességi kor meghatározásában bizonytalanság észlelhető a steroid profilaxis elvégzése a 36. terhességi hétig is javasolt (C2).

Ajánlás 5

Igen éretlen (<32. hét) koraterhességben fenyegető koraszülés esetén tokolitikumok rövid távú alkalmazása és antibiotikum-profilaxis javasolt a prenatális steroid profilaxis komplettálása és/vagy perinatális centrumba történő in utero szállítás biztosítása érdekében (B1).

Szülőszobai stabilizálás

Az RDS-sel küzdő koraszülöttek nem képesek biztosítani a tüdő megfelelő légtartalmát megszületést követően, de többségüknek spontán légzésük van. Ezért a postnatalis tranzíció során nyújtott bármilyen támogatást célszerűbb stabilizálásnak nevezni, mint újraélesztésnek. A legutóbb 2015-ben kiadott Európai Reszuszcitációs Irányelv a legújabb bizonyítékok alapján határozza meg, hogyan kell az újszülöttek állapotát felmérni és stabilizálni a közvetlen postnatalis időszakban, illetve – amennyiben szükséges – az újraélesztés módját (20). A reszuszcitációs kurzusok a tartós intrauterin asphyxia következtében a terminalis apnoe stádiumában megszületett újszülöttekre koncentrálnak. A hangsúlyt a tüdő levegővel történő megtöltésére helyezik, és az újszülött jó állapotát gyakran a rózsássá váló bőrrel határozzák meg. A koraszülöttek ellátása során azonban ettől részben eltérően kell gondolkozni, és lehetővé kell tenni, hogy a koraszülöttek a postnatalis tranzíció folyamatán fokozatosan haladjanak, és a potenciális mellékhatásokkal járó beavatkozásokat minimalizálni kell (21).

A köldökszínór lefogásának időpontja fontos kérdés. A koraszülöttek esetében korábban a köldökszínór közvetlenül a megszületést követően lefogásra és átvágásra került, hogy minél korábban megkezdődhessen az újraélesztés a sugárzó hőforrás alá történő áthelyezést követően. Bárány magzatokon végzett vizsgálatok szerint a tüdő légtartalmának kialakulását megelőző köldökszínór lefogás a bal kamrai perctérfogat átmeneti, gyors csökkenéséhez vezet. A köldökszínór késleltetett, azaz a tüdő levegővel való megtelődését és a bal pitvari telődés stabilizálódását követő lefogása ezzel szemben fokozatosabb tranzíciót eredményez, a vérnyomás ingadozása nélkül (22). Randomizált, kontrollált vizsgálatok igazolják, hogy ez a placentofetalis transfusio magasabb hematokrit értéket, átmenetileg magasabb vérnyomást, alacsonyabb inotrop igényt és kevesebb agyvérzést eredményez (23). A köldökszínór fejése koraszülöttek esetében a késői köldökellátás alternatívája lehet – különösen császármetszés esetén, vagy sürgősségi helyzetekben –, azonban a biztonságosság még nem teljesen tisztázott és a hosszú távú utánkövetési adatok sem ismertek egyik módszer esetében sem (24, 25). Egy friss vizsgálat –, amelybe 208, 32. terhességi hétnél fiatalabb koraszülöttet vontak be – nem igazolt különbséget a kórházi kimenetel tekintetében, azonban 18 hónapos korban vizsgálva a fejlődésneurológiai eredmények jobbak voltak késleltetett köldökellátás esetén (26). Egy folyamatban levő ausztrál vizsgálat (Australian Placental Transfusion Study) 1600, 30. terhességi hétnél fiatalabb koraszülött bevonásával vizsgálja az azonnali és a késői (60 másodperc) köldökelfogással kapcsolatos eredményeket, és remélhetőleg egyértelműbb választ tud majd adni a felmerülő kérdésekre (27). Megszületést követően a koraszülöttet tiszta polietilén zsákban kell sugárzó hőforrás alá helyezni a hőveszteség elkerülése érdekében (lásd később).

Az RDS-ben szenvedő koraszülöttek stabilizálása során szükség lehet a tüdő levegő/oxigén keverékkel történő megtöltésére és ennek módjával több klinikai vizsgálat is foglalkozik. Érett újszülöttek reszuscitációja során a levegő alkalmazása jobb mortalitással jár a 100% oxigén alkalmazásával összehasonlítva. Koraszülöttek esetében az oxidatív stressz miatt a 100% oxigén alkalmazása valószínűleg szintén veszélyes (28). Azon protokollok, amelyek a fiziológiás tranzícióra jellemző, csak fokozatosan emelkedő oxigénszaturációt tartják fent – jobb csuklóra helyezett pulzoximéterrel monitorizálva – azt mutatják, hogy az extrém alacsony súlyú koraszülöttek 10 perces korban általában 30–40% oxigént igényelnek (29, 30). Érdemes kezdetben alacsony belégzett oxigén koncentrációt alkalmazni az oxidatív stressz lehetőségére tekintettel, és csak szükség esetén emelni, mint fordítva. 21% oxigén alkalmazása indulásként viszont valószínűleg túl alacsony a legéretlenebb koraszülöttek esetében, akik igénye gyakran 30% felett van. Ezen kérdés megválaszolására vizsgálatok vannak folyamatban (31). A szívfrekvencia ellenőrzése fonendoszkóppal, vagy a köldökszínór tapintásával gyakran nem teljesen pontos, de az EKG alkalmazása a szülőszobán nem mindig elérhető és valószínűleg nem jár lényeges előnnyel a pulzoximéterhez képest a hosszú távú kimenetel tekintetében. A hatékony, kontrollált és mérhető CPAP nyomás alkalmazásának igénye a T-elemes eszközök alkalmazását helyezi előtérbe a ballonos lélegeztetéssel szemben (32). A CPAP alkalmazása előtt rutinszerű váladékszívásra nincs szükség (33). A stabilizáció során a CPAP maszkon keresztül, vagy rövid binasalis orreszköz segítségével is biztosítható (34). Spontán légző koraszülöttek esetében a CPAP alkalmazása az optimális légzéstámogatási mód és a tüdőkárosodás veszélye miatt a pozitív nyomású

befújások rutinszerű alkalmazásával szemben (35). A CPAP mellett apnoes és/vagy bradycardiás koraszülöttek esetében viszont finom, pozitív nyomású lélegeztetés alkalmazandó. Ezen intermittáló pozitív nyomású befújásokhoz képest a jelenlegi ismeretek szerint a tartós infláció valószínűleg nem jár egyértelmű előnnyel (36). Ezt a kérdést remélhetőleg tisztázni fogják folyamatban levő vizsgálatok (Sustained Aeration of Infant's Lungs vizsgálat). A fentiek szerinti stabilizálás esetén a koraszülöttek csupán töredéke igényel intubálást. Amennyiben azonban mégis erre kerül sor, az endotrachealis tubus megfelelő helyzete fonendoszkóppal, vagy a kilégzett széndioxid kolorimetriás mérésével igazolható a surfactant kezelés előtt.

Ajánlás 6

Amennyiben lehetséges, legalább 1 percet várni kell a köldökzsinór lefogással (B1). Ha ez nem lehetséges, a köldökzsinór fejése elfogadható alternatív lehetőség (B2).

Ajánlás 7

A szülőszobai stabilizálás során párasított, lehetőleg 37 °C gázelegyet kell alkalmazni a koraszülöttek légzéstámogatása során. A belégzett oxigénkoncentrációt (FiO₂) kontrollálni kell, lehetőleg oxigénblenderrel. A 28. terhességi hétnél fiatalabb koraszülöttek esetében indulásként 30% FiO₂ javasolt, 28–34. terhességi hét között pedig 21–30% és a továbbiakban pulzoximéter alapján kell az alkalmazandó oxigén koncentrációt titrálni (B2).

Ajánlás 8

Spontán légző koraszülöttet minimum 6 vízcm CPAP-nyomáson kell stabilizálni (A1). Apnoes vagy bradycardiás újszülöttek esetében 20–25 vízcm csúcsnyomású pozitív nyomású lélegeztetés alkalmazandó (B1).

Ajánlás 9

Intubálásra csak azon koraszülöttek esetében kerülhet sor, aki maszkos pozitív nyomású lélegeztetésre nem reagált (A1).

Ajánlás 10

28. terhességi hétnél fiatalabb koraszülötteket műanyag (polyetilén) zsákba kell helyezni, vagy hőtartó fóliával kell betekerni (A1).

Surfactant terápia

Az RDS-ben szenvedő koraszülöttek kezelésében a surfactant terápia jelentős szerepet játszik. A prenatalis steroid alkalmazás általánossá válásával széles körben elfogadottá vált, hogy non-invazív légzéstámogatás mellett stabilizálható koraszülöttekben a profilaktikus surfactant alkalmazás már nem indokolt. A profilaktikus surfactant alkalmazást felváltotta a korai szelektív, vagy terápiásan

alkalmazott surfactant terápia azon koraszülöttekben, akik megszületést követően CPAP-ra kerültek, de a későbbiekben RDS jelei észlelhetők. Ha a közvetlen postnatalis stabilizálás során az intubálás szükségessé vált, a surfactantot is meg kell adni az endotrachealis tubus behelyezését követően (2, 37). Ezen terápiás stratégia célja az, hogy a gépi lélegeztetést lehetőleg kerüljük el, vagy legalább csökkentjük az időtartamát, viszont a surfactant kezelésre az RDS korai szakaszában kerüljön sor, amennyiben az mégis szükségessé válik. Ennek megvalósítására az európai irányelv az INSURE (INTubate-SURfactant-Extubate to CPAP) technikát javasolta, ha RDS tünetei észlelhetők és az oxigén igény a 30%-ot meghaladta. Az elmúlt években több klinikai vizsgálat történt a surfactant adás optimalizálását, a tüdőszérülés elkerülését célzó kevésbé invazív módszerekkel, amelyek révén az endotrachealis tubuson keresztül, pozitív nyomás alkalmazásával történő surfactant adás elkerülhető.

A surfactant alkalmazás módjai

A surfactant kezelést tapasztalt szakember végezheti, aki járatos az újszülöttek intubálásában és az esetleg szükségessé váló gépi lélegeztetésben. Korábban a klinikai vizsgálatok többségében intubációt követően a surfactant bolus formájában került alkalmazásra, amelyet rövidebb-hosszabb idejű pozitív nyomású lélegeztetés követett a gyógyszer megfelelő eloszlása érdekében a tervezett extubáció előtt (INSURE). A 2013-as európai irányelv az INSURE technikát ajánlotta, mert az csökkenti a tüdőkárosodást (38), azonban az első vizsgálatokban az intubáláshoz alkalmazott szedáció opcionális volt, és ez vitákat váltott ki. Azóta újabb klinikai vizsgálatok történtek annak tisztázására, hogy az endotrachealis tubussal történő intubálást elkerülő surfactant kezelés javít-e a koraszülöttek mortalitását, illetve főbb morbiditásain azáltal, hogy ezekben az esetekben pozitív nyomású lélegeztetésre egyáltalán nem kerül sor. A non-invazív surfactant adásra kétféle, de hasonló módszer került kidolgozásra, amelyek során a tradicionális endotracheális tubus helyett a surfactant vékony katéteren keresztül kerül beadásra. A Németországban kifejlesztett és azóta Európában széles körben alkalmazott technika során vékony, flexibilis katétert vezetnek Magill fogó segítségével a tracheába, miközben a koraszülött CPAP légzéstámogatásban részesül (39). Ezt a módszert LISA-nak (Less Invasive Surfactant Administration) nevezik. A másik, Ausztráliában kifejlesztett módszer hasonló, de itt félmerev vaszkuláris katétert alkalmaznak, amelyet Magill fogó nélkül vezetnek a CPAP-on spontán légző koraszülött légcsövébe (40). Ez a módszer MIST-ként (Minimally Invasive Surfactant Treatment) ismert. Mindkét módszer lényege azonban az, hogy a spontán légző koraszülött tracheájába a surfactant lassan, percek alatt kerül beadásra anélkül, hogy ballonos vagy gépi lélegeztetésre kerülne sor. Mindkét említett módszert összehasonlították a tradicionális, intubálással történő surfactant adással, amelyet gépi lélegeztetés követ. A módszerben jelentős tapasztalattal rendelkező német neonatológiai központok nagy kohorsz vizsgálati biztató eredménnyel jártak, kevesebb gépi lélegeztetésre és csökkenő BPD-incidenciára utaltak a LISA-csoportban (41). Egy randomizált klinikai vizsgálat – amelybe 23–27. terhességi hét közötti koraszülötteket vontak be – azonban nem igazolt szignifikáns javulást a BPD nélküli túlélésben a LISA-technikával kezelt koraszülöttek körében. Viszont ezen gyermekek kevesebb lélegeztetést igényeltek, ritkább volt a pneumothorax és súlyos agyvérzés előfordulása. Fontos, hogy a LISA-csoportba került koraszülöttek 75%-a igényelt

valamikor gépi lélegeztetést, és az oxigén deszaturációk előfordulása is magasabb volt ebben a csoportban (42). Egy másik vizsgálatban a LISA- az INSURE-technikával összehasonlítva több tekintetben kedvezőbbnek mutatkozott, azonban egy metaanalízis részeként vizsgálva az előnyök nem voltak statisztikailag igazolhatóak (43). A porlasztott surfactant adással kapcsolatban még nem áll rendelkezésre annyi tapasztalat, hogy a rutinszerű klinikai alkalmazással kapcsolatban állást lehetne foglalni (44).

Surfactant készítmények

Az Európában jelenleg elérhető surfactant készítmények a 2. táblázatban láthatók. Az állati eredetű (korábban természetesnek nevezett) surfactant készítmények a mortalitás és a levegőgyülemek (pl. pneumothorax) előfordulás tekintetében jobbak a régebbi, mesterséges (fehérjementes) készítményektől, amelyek csak foszfolipidet tartalmaznak (45). A Lucinactant sinapultide-ot tartalmazó szintetikus surfactant, amely protein-B (SP-B) aktivitást utánzó protein analóg. Ez jobbnak bizonyult a proteinmentes szintetikus surfactantokhoz képest, de nem bizonyult hatékonyabbnak az állati eredetű surfactantoknál, és jelenleg Európában nem is elérhető (46). Az SP-B és SP-C tartalmú szintetikus készítmények jelenleg klinikai vizsgálatok tárgyát képezik (47). Az állati eredetű surfactant készítményeken belül is vannak különbségek a klinikai hatékonyság tekintetében. A mortalitást vizsgálva a 200 mg/kg adagban alkalmazott poractant alfa jobbnak bizonyult, mint a 100 mg/kg beractant, vagy a 100 mg/kg poractant alfa, de nem egyértelmű, hogy ez dózis függő hatás-e vagy a készítmények közötti különbségen alapul (48).

2. táblázat Az Európában 2016-ban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező állati eredetű surfactant készítmények

Hatóanyag	Készítmény neve	Eredet	Gyártó	Adagolás (térfogat)
Beractant	Survanta®	Marha	Ross Laboratories (USA)	100 mg/kg/dózis (4 ml/kg)
Bovactant	Alveofact®	Marha	Lyomark Németország)	50 mg/kg/dózis (1,2 ml/kg)
Poractant alfa	Curosurf®	Sertés	Chiesi Farmaceutici (Olaszország)	100–200 mg/kg/dózis (1,25–2,5 ml/kg)

Mikor kell surfactantot alkalmazni?

Ha lehetséges, megszületést követően az RDS szempontjából kockázatnak kitett koraszülöttek esetében azonnal CPAP-kezelést kell kezdeni, majd a továbbiakban is lehetőleg ezt kell folytatni intubálás nélkül. Amennyiben RDS tünetei alakulnak ki és surfactantadás válik szükségessé, minél korábban kerül a készítmény beadásra, annál jobbak az eredmények a pneumothorax-előfordulás (49) és a gépi lélegeztetés elkerülése tekintetében, amennyiben INSURE technikával került beadásra a surfactant (50). A profilaktikusan alkalmazott INSURE viszont nem jelent semmiféle előnyt az önmagában elkezdett CPAP-kezeléshez képest (51). A 2013-as európai ajánlás szerint a legéretlenebb koraszülöttek (26. gesztációs hét

alatt) esetében 30% oxigénigény felett, az érettebb koraszülöttek esetében pedig 40% oxigénigény felett javasolt surfactantot alkalmazni. Ezek a belélegeztetett (FiO₂) oxigénkoncentráció határértékek olyan, a korai és késői surfactantadást összehasonlító régebbi klinikai vizsgálatokon alapultak, amikor még nem alkalmazták széles körben a CPAP-on történő szülészobai stabilizálást. Újabb vizsgálatok viszont megerősítették, hogy ha az oxigénigény kétórás korban 30% felett van, az előre jelzi, hogy a primer CPAP-kezelés a 6. életórás korra sikertelen lesz (intubációra lesz szükség), és az ilyen koraszülöttek kilátásai is rosszabbak (52). Ez a megfigyelés támogatja azokat a beavatkozásokat, amelyek a CPAP sikertelenségét kivédhetik, mint például a minimálisan invazív surfactantadás módszerei. Egy, a korai és késői surfactantadást összehasonlító metaanalízis szerint a *2 órás életkor előtt* történő korai surfactantadás csökkenti a pneumothorax, a pulmonalis interstitialis emphysema, és a bronchopulmonalis dysplasia előfordulását, valamint csökkenti a mortalitást (54).

A Vermont Oxford Adatbázisba (Vermont-Oxford Network, VON) 401–1500 gramm születési súlyú, vagy 22. hét 0. nap – 29. hét 6. nap terhességi hétre született koraszülöttek kerülnek bevonásra. A VON centrumok gyakorlata nem feltétlenül egységes, de az adatbázisba bevont koraszülöttek mortalitása és morbiditási mutatói, valamint az alkalmazott terápiás módszerek jellemzői utalnak arra, hogy a jelenleg aktuális irányelvek a gyakorlatban milyen mértékben tudnak teljesülni, és a különböző érettségű koraszülöttek esetében milyen eredmények érhetők el. Az adatbázisban 2015. évben szereplő *európai* koraszülöttek adatait elemezve a következő megállapítások tehetők (5). A 24. hétre született koraszülöttek 25%-ában kezdődik a szülészobai stabilizálás CPAP-on a megszületést követően, ez a 28. hétre születettek körében már 59%. A CPAP-on stabilizált 24. hétre született koraszülöttek 88%-a a későbbiekben intubálásra és lélegeztetésre szorul, a 28. hétre születettek körében ez 44%, míg a 30. hétre születetteknek csupán 29%-ában kerül sor a későbbiekben intubálásra és gépi lélegeztetésre. Surfactant adásra a 24. hétre születettek 91%-ában kerül sor, a 28. hétre születettek körében 75%-ban, míg a 30. terhességi hétre születettek 45%-ában. Tehát a jelenlegi európai gyakorlat szerint a 24–28. hétre született koraszülöttek 25–59%-a stabilizálható CPAP-on a szülészobán, a terhességi időtől függően. A kezdetben CPAP-on stabilizált koraszülöttek 88–44%-a a későbbiekben lélegeztetésre szorul és összességében 91–75%-uk részesül surfactant kezelésben. Tehát a 28. terhességi hét előtt az RDS súlyossága miatt a CPAP-kezelés sikeressége viszonylag alacsony és végül a koraszülöttek döntő többsége surfactantkezelést igényel. Ezen adatok és a fent említett vizsgálatok a legérettebb koraszülöttek esetében a leoptimálisabbnak tekinthető, CPAP-on történő stabilizálás mellett a korai, azaz kétórás életkor előtt, de nem profilaktikusan alkalmazott surfactantkezelés mellett szólnak. A surfactantkezelés elvégzése ebben a populációban már enyhe RDS tünetei esetén is indokoltnak látszik. Az RDS-t nemcsak a növekvő oxigénigény, hanem a – akár kismértékben is – fokozott légzési munka is jelzi, beleértve az enyhe sternalis/subcostalis retractiot, dyspnoet és gruntinget is.

Az endogen surfactant mennyiségét meghatározó módszerek, mint a lamellaris testek száma a gyomor aspirátumban segítséget nyújthatnak a surfactantkezelést igénylő koraszülöttek identifikálásban (53). Azonban a folyamatos laboratóriumi háttérigény, a betegágy melletti tesztek kidolgozatlansága, valamint a

magyarországi ilyen irányú gyakorlati tapasztalatok hiánya miatt ezek alkalmazása a döntéshozatalban jelenleg nem jön szóba.

Egyes esetekben további surfactantkezelések válhatnak szükségessé. Korábbi randomizált vizsgálatok szerint a többszöri surfactantkezelés csökkenti a pneumothorax előfordulását (54), de ezek a vizsgálati eredmények a non-invazív légzéstámogatás elterjedése előtt születtek, és elképzelhető, hogy ezek a megfigyelések jelenleg már nem állják meg a helyüket. A nagyobb, 200 mg/kg dózis poractant alfa alkalmazása csökkenti a surfactantkezelés ismétlésének szükségességét (48). Az ismételten alkalmazott INSURE kezelés szintén sikeres lehet és nem rontja a koraszülött kilátásait (55). Klinikai kritériumok és vérgáz eredmények segítséget nyújthatnak azon koraszülöttek azonosításában, akik esetében az INSURE kezelés nagy valószínűséggel sikertelen lesz, és érdemesebb a lélegeztetést folytatni a surfactant megadását követően is (56).

Ajánlás 11

Koraszülöttek respirációs distress szindrómájában természetes surfactant alkalmazása javasolt (A1).

Ajánlás 12

A korai terápiás („rescue”) surfactant alkalmazás az általánosan javasolt kezelés (A1), de bizonyos helyzetekben már a szülőszobán is surfactantot kell adni, mint például, ha intubálásra kerül sor (B1). A szükséges surfactant készítménnyel a szekunder és terciér újszülött intenzív központok és a koraszülött mentőszolgálat kell hogy rendelkezzen.

Ajánlás 13

RDS esetén a terápiás surfactantot a betegség korai szakában kell alkalmazni. A surfactant kezelésre ideális esetben a tüdő légtartalmának kialakulását követően (kb. 30 perc), de lehetőleg 2 órás életkor előtt kerül sor. A kezelés elsősorban azokban az esetekben indokolt, amikor az adekvát kilégzésvégi nyomás alkalmazása mellett a légzési elégtelenség bármely jele észlelhető (fokozott légzési munka), és/vagy az oxigénigény a 30%-ot eléri (B1).

Ajánlás 14

A 200 mg/kg dózisban alkalmazott Poractant alfa hatékonyabbnak bizonyult, mint a 100 mg/kg dózisú Poractant alfa vagy a Beractant a korai terápiás („rescue”) kezelés során (A1).

Ajánlás 15

CPAP-on nem stabilizálható koraszülöttek esetében az INSURE technika alkalmazását mérlegelni kell (A2).

Ajánlás 16

Az INSURE alternatívája lehet a LISA/MIST-technika spontán légző koraszülöttek esetében (B2).

Ajánlás 17

A surfactant adás ismétélése egy vagy akár két alkalommal is javasolt, amennyiben az RDS nem javul, aminek a megítélésben a változatlan vagy fokozódó oxigénigény és/vagy lélegeztetési igény ad támpontot (A1).

Oxigén szupplementáció a stabilizációt követő időszakban

Az utóbbi évtizedben nagy erőfeszítések történtek a koraszülöttek számára optimális oxigénszaturációs-célértékek meghatározására, elkerülendő mind a túlzott oxigénadás (ROP), mind a tartós, kismértékű hypoxia potenciális negatív hatásait (növekvő mortalitás, NEC, fejlődésneurológiai problémák). A NO-ProM kollaboráció azzal a céllal jött létre, hogy a világ különböző részein ebben a témában született, hasonló vizsgálati körülményeket alkalmazó, 5 nagy randomizált klinikai vizsgálatot egy prospektív metaanalízisben összefogva relative kismértékű, de annál fontosabb különbségeket azonosítani lehessen a vizsgált populációban, mint például a mortalitásra kifejtett hatást (57). Mindegyik klinikai vizsgálat egy alacsonyabb (85–89%) és egy magasabb (91–95%) oxigénszaturáció céltartományt vizsgált. Az amerikai SUPPORT-vizsgálat szerint az alacsonyabb oxigénszaturáció céltartományban a ROP előfordulása a túlélők között felére csökkent, de aggodalomra adott okot, hogy ebben a csoportban a mortalitás 4%-kal emelkedett (58). Az angol és ausztrál/új-zélandi BOOST-II-vizsgálat előzetes értékelése ugyancsak magasabb mortalitást talált az alacsonyabb oxigénszaturációs-célérték csoportban, ezért a további betegek vizsgálatba történő bevonását le is állították (59). Ugyanakkor a kanadai COT-vizsgálat nem talált különbséget sem a mortalitásban, sem a neurológiai kimenetelben, de még a ROP előfordulásban sem (60). Az angol, ausztrál/új-zélandi BOOST-II-vizsgálat legfrissebben közölt, kombinált végleges eredményei szerint az alacsony oxigénszaturációs-tartományba eső koraszülöttek mortalitása magasabb (61). Az összes elérhető adat 2014-es metaanalízise tovább fokozta az ideális oxigénszaturációs-céltartomány körüli bizonytalanságot. Az öt vizsgálat adatainak egyesítése során nem találtak különbséget a mortalitás és a kombinált mortalitás és/vagy fogyatékoság tekintetében 24 hónapos korban, de a kórházi mortalitás magasabb volt az alacsonyabb oxigénszaturációs-céltartomány esetében (62). A ROP előfordulása hasonló volt a két csoportban, de a NEC gyakoribb volt alacsonyabb oxigénszaturáció esetén (62). 2016-ban a legfrissebb NeOProm metaanalízis az alacsony oxigénszaturációs-céltartományban (85–89%) magasabb a mortalitást igazolt, ugyanakkor a 18–24 hónapos korban mérhető fogyatékoság tekintetében nem volt különbség (63). Ebben a vizsgálatban az alacsonyabb oxigénszaturáció nem csökkentette a BPD és a súlyos látáscsökkenés előfordulását, de növelte a sebészeti beavatkozást igénylő, vagy halálhoz vezető NEC előfordulását (63). Tehát a jelenlegi legerősebb bizonyítékok alapján a 90–94% közötti oxigénszaturációs-céltartomány alkalmazása javasolható, még ha továbbra is vannak bizonytalanságok ezen a területen.

Szintén fontos kérdés, hogy mennyire sikerül az oxigénszaturációt a megjelölt céltartományon belül tartani. Ellentmondás van a növéreket jobban igénybe vevő és potenciálisan nagyobb oxigénszaturáció-fluktuációval járó szűkebb riasztási tartomány választás és a tágabban megválasztott riasztási határok között. A tág riasztási határok esetén valószínűleg hosszabb ideig van az oxigénszaturáció az ideálisnak vélt tartományon kívül (64). Még a legjobb osztályokon is gyakori, hogy az oxigénszaturáció jelentős ideig a céltartományon kívül van, jellemzően inkább a hyperoxia irányában (65, 66). Másfelől, a COT vizsgálat pulzoximéter regisztrátumok másodlagos elemzése alapján a tartós hypoxiás epizódok (O_2 szaturáció $<80\%$, >1 percen keresztül) száma, a mortalitás, és kedvezőtlen fejlődésneurológiai kimenetel között pozitív korreláció van (67). A szervokontrollált oxigénadagoló algoritmusok azt az ígéretet hordozzák magukban, hogy a koraszülöttek oxigénszaturációja hosszabb ideig és tartósabban tartható az ideális céltartományban, de eddig még nem születtek olyan vizsgálatok, amelyek bizonyítanák, hogy ez a technika javítja a kimenetelt (68).

Ajánlás 18

Törekedni kell rá, hogy az oxigénkezelésben részesülő koraszülöttek esetében az oxigénszaturáció 90–94% között legyen (B2).

Ajánlás 19

A javasolt riasztási határértékek: 89–95% (D2).

Non-invazív légzéstámogatás

A jelen tudásunk szerint a légzésszavarral küzdő koraszülöttek optimális légzéstámogatása a non-invazív légzéstámogatás, beleértve a nasalis CPAP-ot, a párasított oxigént alkalmazó magas áramlású nasalis kanülöket (high flow, HF), illetve a puha orreszközön, vagy maszkon keresztül biztosított különböző típusú lélegeztetési módokat, amelyeket összefoglalóan nasalis intermittáló pozitív nyomású lélegeztetésnek nevezünk (NIPPV).

Amikor lehetséges, a gépi lélegeztetés helyettesítésére alkalmazzuk ezeket a módszereket, mivel kevésbé károsítják a tüdőt. Korábban a non-invazív módszereket a lélegeztető gépről való leszoktatásként alkalmazták és ennek általánosan elterjedt módszere a CPAP volt. A korai randomizált vizsgálatok igazolták, hogy ritkábban kerül sor reintubációra, ha kabin oxigén helyett CPAP-ot alkalmaztak (69). Újabb vizsgálatok igazolták, hogy a rutinszerű intubálással, vagy profilaktikus surfactant alkalmazással szemben a születéskor elindított CPAP-kezelés esetén kevésbé kifejezett a tüdőszűkülés. Ugyanakkor előnyös lenne, ha meg lehetne jósolni, hogy a CPAP önmagában mely esetekben nem lesz eredményes és az intubáció elkerülhetetlen lesz (70). A CPAP-eszközök kontrollált nyomású gázáramlást biztosítanak az orra szorosán illeszkedő, jól záró orreszközön keresztül. Az így biztosított nyomásnak számtalan elméleti haszna van, belülről sínezi a felső légutakat, tágítja a tüdőt és megakadályozza az alveolusok összeesését a kilégzés végén, ezáltal fokozza az endogen surfactant felszabadulását (71). Miközben nincs kimutatható különbség a CPAP-nyomást biztosító berendezések és készülékek között, az illeszkedő orreszköz jelentősége

központi jelentőségű (72). A szülőszobai ellátás során a rövid pharyngealis tubus (az egyik orrnyíláson a garatba vezetett puha tubus) elfogadható alternatívája a maszkos CPAP-nak, mert ezáltal felszabadulhat az ellátó orvos keze a korai stabilizálás során (34). Ezzel szemben az intenzív osztályos körülmények között a rövid binasalis orreszközök jobbak, mint az egylumenűek.

A kétszintű nyomást alkalmazó úgynevezett „bilevel CPAP” a CPAP-berendezések olyan formája, amelyek kis nyomásdifferenciát alkalmaznak a belégzési és kilégzési fázisban. Tipikusan CPAP-t generáló eszközöknél (flow driver) van lehetőség ennek a légzéstámogatási formának az alkalmazására, az alkalmazható belégzési csúcsnyomás azonban meglehetősen korlátozott (9–11 vízcm). Ezeknél a berendezéseknél jellemzően a hason elhelyezett nyomásérzékelő kínálja a spontán légzéssel történő szinkronizálás lehetőségét. Nem világos, hogy a tidal volumen ingadozásainak kiegyenlítése, vagy csak egyszerűen a CPAP-nyomás megemelkedése játszik szerepet a vélt kedvező hatásban. Noha egyre népszerűbbek, jelenleg nincs túl sok bizonyíték arra, hogy a CPAP-hoz képest bármilyen lényeges előnnyel járnának ezek a lélegeztetési eljárások (74, 75).

Az NIPPV sok helyen szintén elsőnek, vagy másodikként választott légzéstámogató eszköz. Tulajdonképpen konvencionális lélegeztető gépekről van szó, amelyek a mechanikus lélegeztetéshez hasonlóan csúcsnyomást generálnak szinkronizálással, vagy anélkül, de nem intratracheális tubuson, hanem orreszközön keresztül (76). A NIPPV csökkenti a sikertelen extubálások számát, de nem csökkenti a BPD előfordulását (77). Azon vizsgálatokban, amelyekben a NIPPV leginkább sikeres volt, hasi Graseby kapszula segítségével szinkronizált belégzési nyomást alkalmaztak. Ilyen lélegeztető gépek nem érhetőek el széles körben. Az áramlásérzékelők segítségével történő szinkronizálás a jellemzően gyakori jelentős szivárgás miatt sajnos nagy kihívást jelent. Az pedig kérdéses, hogy a nem szinkronizált NIPPV hatékony-e (76, 77). A NIPPV-vizsgálat egy nagy, multicentrikus, randomizált vizsgálat, amelybe több mint ezer, 1000 gramm születési súly alatti gyermeket vontak be annak megállapítására, hogy a BPD megelőzésében a NIPPV és a CPAP hatékonyságát hasonlították össze. Az eredmények szerint nincs különbség az alkalmazott módszerek között ebben a tekintetben (78). A NIPPV-t a bilevel CPAP-val összehasonlítva szintén nem igazolódott különbség sem a BPD, sem a mortalitás tekintetében (79). További vizsgálatokra van szükség annak megállapítására, hogy az NIPPV biztosításának melyik formája a legelőnyösebb a koraszülötteknek.

Az utóbbi években a CPAP alternatívájaként alkalmazott párasított HF népszerűsége rohamosan nő. Egy friss, 15 vizsgálatot magába foglaló metaanalízis, amely az extubációt követően alkalmazott HF-t hasonlítja össze egyéb non-invazív légzéstámogató módszerekkel, nem igazolta, hogy a reintubálás és a BPD előfordulása szempontjából a HF kedvezőbb lenne, bár az extrém koraszülött populációra vonatkozó adatok relatíve szegényesek (80). A HF feltételezett hatásmechanizmusa az, hogy a széndioxidot kimossa a nasopharyngealis-térből, de nagyobb gázáramlás esetén addicionális CPAP hatása is lehetséges. Leggyakrabban kezdetben 4–8 l/perc gázkeverékáramlást szokás alkalmazni, és a csökkentést az oxigénigény, valamint a légzési munka változása alapján lehet meghatározni. Jelenleg is folynak nagy populációt felölelő klinikai

vizsgálatok a HF-val kapcsolatban, a HF szülőszobai primer légzéstámogatásban betöltött szerepéről (81), és a HF CPAP-val összehasonlított hatékonyságáról várhatóak eredmények közeljövőben (82).

Ajánlás 20

A CPAP-kezelést el kell indítani megszületéskor minden olyan esetben, amikor az RDS kialakulásának kockázata magas, mint például a 30. terhességi hétnél fiatalabb, intubálást nem igénylő koraszülöttek esetében (A1).

Ajánlás 21

A CPAP-berendezés típusának nincs jelentősége, azonban az orreszköz legyen rövid binasalis orreszköz, vagy maszk, és a kezdő nyomás legalább 6 vízcmm legyen (A2). Ezt követően a CPAP-nyomás individualizálható a klinikai állapottól, oxigenizációtól és a perfúziótól függően (D2).

Ajánlás 22

Az optimális kezelési stratégia RDS-ben szenvedő koraszülöttek esetében a CPAP alkalmazása szükség esetén korai terápiais („rescue”) surfactant adással (A1).

Ajánlás 23

A szinkronizált nasalis intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés (NIPPV), – amennyiben azt lélegeztető gép biztosítja és nem „bilevel” CPAP-berendezés – csökkentheti az extubálás sikertelenségét, de hosszabb távon nem jár előnnyel (B2).

Ajánlás 24

Néhány koraszülött esetében a magas áramlású nasalis kanülök (high flow, HF) használhatók a CPAP-kezelés alternatívájaként a leszoktatási fázis alatt (B2).

Gépi lélegeztetési stratégiák

Az extrém éretlen koraszülött gyermekek körülbelül felét nem sikerül non-invazív légzéstámogatás mellett stabilizálni, hanem intubációra és gépi lélegeztetésre szorulnak (83). A gépi lélegeztetés célja az elfogadható vérgáz értékek biztosítása mellett a tüdőszérülés, hypocarbia és a nem kívánatos hemodinamikai következmények előfordulásának minimalizálása. A gépi lélegeztetés során törekedni kell a tüdő térfogatának optimalizálására. A légtelen tüdőterületek „megnyitására” olyan lélegeztetési nyomások alkalmazásával kell hogy megtörténjen, amelyek a lehető legalacsonyabb oxigén igényt eredményezik, ugyanakkor a tüdő túlzott disztenziója elkerülhető. A tüdő túlzott disztenziója szabad levegőgyülemek kialakulásához vezethet, mint például a pneumothorax vagy pulmonalis interstitialis emphysema. Ugyanakkor túságosan alacsony

nyomások alkalmazása mellett a kilégzés végén a tüdő ismételt atelektáziássá válik, és ez gyulladós folyamatok elindulásához vezethet. A modern lélegeztető gépek többféle lélegeztetési módot kínálnak, amelyek közül a legáltalánosabban alkalmazottak a nyomáslimitált (pressure-limited ventilation, PLV) és a volumenvezérelt (volume-targeted ventilation, VTV) lélegeztetés. A nyomáslimitált lélegeztetés viszonylag egyszerű és jelentős endotrachealis tubus körüli szivárgás esetén is viszonylag jól alkalmazható. Azonban a légzési térfogat (tidal volumen) hirtelen és veszélyesen emelkedhet, amikor a tüdő compliance gyorsan javul, mint például a surfactantkezelést követő percekben. A túlságosan magas légzési térfogatok alkalmazása mechanikusan károsítja a tüdőt, valamint hypocapniához vezethet. A hypocapnia szoros összefüggést mutat az idegrendszeri sérülések előfordulásával, mint a periventrikuláris leukomalácia és az intraventrikuláris vérzések (84, 85). Ezzel szemben a túlságosan alacsony légzési volumen – amely a nyomás limitált lélegeztetés esetén a tüdő compliance romlása esetén jelentkezik –, a légzési volumen egyenlőtlen eloszlásához, megnövekedett légzési munkához, a gyermek nyugtalanságához és hypercapniához vezethet. A volumenvezérelt lélegeztetés hozzásegít ahhoz, hogy a lélegeztetés során a belégzési volumen kevésbé ingadozzon és a tüdő compliance javulásával automatikusan csökkenjen az alkalmazott lélegeztetési nyomás. A volumenvezérelt lélegeztetés alkalmazása a nyomáslimitált lélegeztetéssel összehasonlítva csökkentheti a mortalitást, a BPD és az agyvérzés előfordulását, valamint rövidíti a szükséges gépi lélegeztetés időtartamát (86, 87). Hasonlóan a nyomáslimitált lélegeztetéshez, ahol a mellkas kitérés alapján meghatározott induló nyomásértékeket a koraszülött gyermek saját légzési aktivitásának és a vérgáz értékeknek megfelelően az idő előrehaladtával csökkenteni kell, a volumen vezérelt lélegeztetés során is változtatni kell a kezdetben beállított (általában 5 ml/kg) légzési térfogatot. A szükséges légzési volumen a postnatalis korról növekedhet, amennyiben a gyermek lélegeztető gépen marad (88). Ahhoz, hogy a „tüdő nyitott” legyen megfelelő mértékű kilégzésvégi nyomás megválasztására (PEEP) van szükség (89). Az optimális PEEP megválasztásához a konvencionális lélegeztetés során a végnyomás fokozatos változtatásaival párhuzamosan folyamatosan követni kell az oxigénigényt és a pCO₂ értékeket. A tüdő compliance nagyon dinamikusan változhat az RDS lefolyása során, különösen surfactantkezelést követően. Ezért egy adott koraszülött esetében a lélegeztetési beállítások gyors változtatására lehet szükség.

Ha az adekvát tüdőterfogat eléréséhez nagyon magas lélegeztetési nyomások alkalmazása szükséges, akkor a magas frekvenciájú lélegeztetés (HFOV) észszerű alternatívája lehet a konvencionális lélegeztetésnek. HFOV-lélegeztetés esetén a folyamatos disztendáló nyomás által nyitva tartott tüdőben a gázcsere magas frekvencia mellett, nagyon alacsony légzési volumenek (tidal volume) révén biztosítható. HFOV-lélegeztetés mellett az optimális disztendáló nyomás 1–2 vízcm-rel az alveolaris collapshoz vezető záró nyomás (closing pressure) felett van. A záró nyomást a betegágy mellett úgy lehet meghatározni, hogy a tüdő megnyitását eredményező (megfelelő oxigenizációt biztosító) légúti nyomást kis lépésekben csökkentve az oxigenizáció folyamatos ellenőrzésével meghatározzuk azt a nyomásértéket, amelynél az oxigén igény újra emelkedni kezd (90). A HFOV és a konvencionális lélegeztetést összehasonlító metaanalízis kismértékű, nem konzisztens csökkenést mutat a BPD előfordulásában a HFOV-csoport esetében, de

ezt a pozitív hatást rontja a szabad levegő gyülemek gyakoribb előfordulása a HFO esetében (91). A legtöbb vizsgálat szerint a fejlődésneurológiai kimenetel tekintetében nincs különbség a HFO és a konvencionális lélegeztetésben részesült gyermekek között. Azonban egy friss randomizált, kontrollált vizsgálat a HFO-lélegeztett koraszülötteknél a 11–14 éves kori utánvizsgálat során kedvezőbb kislégúti funkciót talált, mint a konvencionálisan lélegeztetett volt koraszülöttek körében. (92). Bármely lélegeztetési módot is alkalmaz egy osztály a legfontosabb szempont, hogy a személyzet kellően gyakorlott legyen benne.

A tüdő túlzott disztenziójára kell gondolni, ha surfactant adását követően az adott koraszülött gyermek állapota romlik, vagy ha a légúti középnyomás emelése nemhogy csökkentené, hanem ellenkezőleg, emeli az oxigénigényt. A lélegeztetés során különös figyelmet kell fordítani mind a hypo-, mind a hypercapnia elkerülésére, mert ezek növelik a BPD, periventrikuláris leukomalácia és az intraventrikuláris vérzés előfordulását. A $p\text{CO}_2$ folyamatos monitorizálását biztosító módszerek hasznosak lehetnek a lélegeztetés során. Kielégítő vérgázértékek és jó spontán légzés esetén a lélegeztetésről történő leszoktatást azonnal el kell kezdeni. A belézési volument meghatározó lélegeztetési módok – targeted tidal volume (TTV), volumen garancia (VG) – alkalmazása lehetővé teszi a lélegeztetési nyomások automatikus csökkenését, amely külső beavatkozás nélkül követi tüdő compliance javulását. Megfelelő antenatális kezelést és szülőszobai stabilizálást követően az RDS-ben szenvedő koraszülöttek csupán kis része igényel gépi lélegeztetést, és azt is csak rövid időtartamra. Surfactant kezelést követően az RDS gyorsan javul, ezért a lélegeztetési beállítások gyorsan csökkenthetők és korai extubálásra, CPAP-kezelésre jó esély van. A korai extubálás még a legkisebb gyermekek esetében is javasolt, amennyiben alacsony lélegeztetési igény mellett jó spontán légzési aktivitás mutatkozik, a vérgázértékek elfogadhatók és klinikailag is biztonságosnak látszik (93). Konvencionális lélegeztetés mellett 7–8 vízcm-es, HFO-lélegeztetés mellett pedig 8–9 vízcm-es légúti középnyomás esetén jó eséllyel sikeres az extubálás. Az alacsony frekvencia mellett, elnyújtott, hosszabb ideig folytatott lélegeztetés nem csökkenti a sikertelen extubálások számát (94). Relatív magasabb CPAP-nyomások (7–9 vízcm) alkalmazása extubálást követően viszont csökkenti a reintubálás valószínűségét (95).

A fentiekén túl, a non-invazív lélegeztetés sikerességét és a gépi lélegeztetés hosszának minimalizálását többféle egyéb terápiás stratégia is elősegítheti, mint például a koffein kezelés, a permisszív hypercapnia és a postnatalis steroid kezelés.

Koffeinterápia

A 2010-es európai irányelv ajánlásainak megfogalmazása óta a koffeinkezelés az újszülöttek respirációs kezelésének esszenciális része (1). A „Caffeine for Apnoe of Prematurity” (CAP) megállapításai szerint a koffeinkezelés hozzájárul az extubálás sikerességéhez, csökken a BPD előfordulása és 18 hónapos korban vizsgálva a fejlődésneurológiai kimenetel is jobb (96, 97). A koffeinkezelés erősen ajánlott volt RDS-ben szenvedő koraszülöttek esetében extubálást követően, valamint a non-invazív légzéstámogatásban részesülők körében az apnoe kockázatának csökkentésére. A korábbi ajánlás azonban még viszonylag

kevésbé volt bizonyítékokkal alátámasztva, mivel a CAP-vizsgálatban viszonylag kevés profilaktikusan kezelt koraszülött szerepelt. Azóta azonban több nagy kohorsz vizsgálat támasztja alá a korai koffeinkezelés eredményességét, különösen a BPD incidenciájának csökkentésében (98–100). A koffein rutinszerű használata észszerű, annak ellenére, hogy nem bizonyított, hogy ok-okozati kapcsolat van a koffeinkezelés rutinszerű alkalmazása és a gépi lélegeztetés igényének csökkenése között, valamint, hogy a koffein biztonságosságára vonatkozó erős bizonyítékok jelenleg még nem állnak rendelkezésre.

A koffein-citrát szokásos adagja 20 mg/kg telítő dózist követően 5–10 mg/kg fenntartó dózis. Néhány vizsgálat szerint magasabb adagok tovább javítják az extubálás sikerességét, azonban a tachycardia gyakoribb ezekben az esetekben (101, 102).

Permisszív hyperkapnia

A 2013-as európai irányelv ajánlásai szerint – amennyiben a pH 7,22 felett van – mérsékelt hyperkapnia tolerálható a lélegeztető gépről történő leszoktatás során, így csökkentve az intubáció és a gépi lélegeztetési napok számát (103). Újabban azonban a SUPPORT-vizsgálat adatainak post hoc elemzése kapcsolatot mutat a magasabb pCO₂ és a magasabb mortalitás, intraventrális vérzés, BPD és kedvezőtlen neurológiai kimenetel között. Mindez felhívja a figyelmet arra, hogy az ideális pCO₂-célérték megállapítása szükséges a jövőben (85). A PHELBI-vizsgálat 1000 gramm születési súly alatti és 29. terhességi hétnél éretlenebb lélegeztetett koraszülöttekben, a lélegeztetés első 14 napjában alkalmazott két különböző pCO₂ felső határértékkel (60, illetve 75 Hgmm) kapcsolatos eredményeket vizsgálta (104). A vizsgálatot idő előtt leállították és a tervezett 1534 helyett 359 koraszülött gyermek került bevonásra. A „mortalitás vagy BPD” primer kimenetel tekintetében nem volt ugyan szignifikáns a különbség a két csoport között, azonban a kedvezőtlenebb kimenetel irányába mutató trend volt észlelhető a magasabb pCO₂-csoportban. Ebben a csoportban magasabb volt a NEC előfordulása, valamint a leginkább éretlenek és a súlyosabb tüdőbetegséggel küzdők között magasabb „mortalitás vagy BPD” is. Ezek alapján a PHELBI-vizsgálat alacsonyabb pCO₂ tartományának megfelelő, „mérsékelt” hypercapnia elfogadása látszik ésszerűnek.

Szteroidok postnatalis alkalmazása

Az RDS kezelésének legfőbb célkitűzése a BPD-mentes túlélés javítása. A BPD kezelésének szempontjai túlmutatnak ugyan a jelen ajánlás keretein, azonban érdemes áttekinteni azon kezelési stratégiákat, amelyek csökkentik a tüdő inflammációt az RDS korai szakában, és potenciálisan csökkentik a lélegeztető gépen töltött időt. A postnatalis Dexamethason kezelés csökkenti a BPD előfordulását, azonban alkalmazása jelentősen visszaszorult azt követően, hogy igazolódott, hogy rontja a neurológiai kimenetelt (105). Azonban a BPD is kapcsolatot mutat a kedvezőtlen neurológiai kimenetellel, ezért elméletileg minél nagyobb a BPD kockázata, annál több haszonnal járhat a postnatalis szteroid kezelés (106). Az 1–2 hét után is lélegeztetésre szoruló koraszülöttek esetében jelenleg alacsony dózisu (<0,2 mg/kg/nap) dexamethason kezelés javasolt (107), és vizsgálatok folynak annak tisztázására, hogy vajon még alacsonyabb dózisok

is hatékonyak-e (108). Úgy tűnik, hogy az alacsony dózisú hydrocortizon is csökkenti a BPD előfordulását, azonban hosszabb távú utánkövetéses vizsgálatokra van szükség, mielőtt ez a kezelés rutinszerűen ajánlható lenne (109). A szisztémás szteroid kezelés logikus alternatívájának tűnik az inhalált Budesonid kezelés alkalmazása. Egy friss, randomizált, kontrollált vizsgálat meg is erősítette, hogy a perzisztáló ductus arteriosus (PDA), valamint a BPD előfordulását csökkenti az inhalált budesonid kezelés (110). Óvatosságra int azonban, hogy ebben a vizsgálatban magasabb mortalitás irányába mutató trend mutatkozott, valamint egyelőre hiányoznak a hosszú távú utánkövetéses adatok. A természetes surfactant-készítményekhez adott budesonid szintén csökkentheti az inflammációt és a BPD előfordulását lélegeztetett koraszülöttekben, de ez még randomizált vizsgálatok által történő további igazolásra vár (111).

Ajánlás 25

Stabilizálást követően a gépi lélegeztetés akkor alkalmazható, ha az egyéb légzéstámogatási formák sikertelenek voltak (A1). A gépi lélegeztetés időtartamát minimalizálni kell (B2).

Ajánlás 26

Volumen garancia (VG)/tidal volumenvezérelt lélegeztetés (TTV) alkalmazandó, mivel ez csökkenti a lélegeztetés időtartamát, valamint csökkenti a bronchopulmonalis dysplasia és intraventricularis vérzés előfordulását (A1).

Ajánlás 27

A hypocapnia (A1) és a súlyos hypercapnia (C2) is kerülendő, mert megemelik az agykárosodás kockázatát. Lélegeztető gépről való leszoktatás során mérsékelt fokú hypercapnia tolerálható, amennyiben a pH 7,22 felett van (B2).

Ajánlás 28

Koffein alkalmazandó a gépi lélegeztetésről való leszoktatás elősegítése céljából (A1). Korai koffeinkezelés szükséges minden non-invazív légzéstámogatásban részesülő koraszülött esetében, akiknél a gépilélegeztetés szükségességének kockázata nagy, mint például a 30. terhességi hétnél fiatalabb koraszülöttek esetében (C1).

Ajánlás 29

1–2 hét után is gépi lélegeztetést igénylő koraszülöttek esetében rövid, kis dózisú szteroidkezelés mérlegelendő az extubálás elősegítésére (A2).

Monitorizálás és szupportív kezelés

Az RDS-ben szenvedő koraszülöttek esetében a megfelelő szupportív ellátás és az élettani paraméterek megfelelő monitorizálása nagy hangsúlyt kell hogy kapjon

a minél jobb eredmények elérése érdekében. A fiziológias testhőmérséklet fenntartása a megszületés pillanatától kezdve rendkívül fontos. A pulzoximéter és esetleg az EKG-monitorizálás alkalmazása gyors információt ad a stabilizációs lépésekre adott válaszról (112). A koraszülött intenzív osztályon rendelkezésre kell hogy álljon a folyamatos pulzoximetria, EKG-monitorizálás és a pCO₂-értékek meghatározásának lehetősége. A kilégzett CO₂ mérése segítséget nyújthat az endotrachealis tubus megfelelő helyzetének megítélésében, a kilégzésvégi CO₂-értékek folyamatos regisztrálása pedig a gázcseré dinamikájáról nyújthat hasznos információt. A köldök vagy radialis artéria kanülálása szükséges lehet, ha előre láthatólag gyakori vérgáz analízisekre lesz szükség. A transcutan oxigén és CO₂-monitorizálás szintén folyamatos információt nyújt az adott paraméterek változásának dinamikájáról, de magukban hordozzák a bőr sérülésének veszélyét (113). Az agyi oxigenizáció mérése szintén lehetséges, és segítséget nyújthat az optimális agyi perfúzió biztosításához, de alkalmazásának egyértelmű klinikai hasznát még nem igazolták (114). A laboratóriumi háttér alapvetően fontos a szérum elektrolitok és hematológiai paraméterek szoros monitorizálásához, és ideális esetben mindez laboratóriumi mikromódszerekkel történik a vérveszteség minimalizálásának figyelembevételével. A vérnyomás rendszeres ellenőrzésére is szükség van, amely artériás katéteren keresztül, vagy non-invazív, oscillometriás vérnyomásmérő eszközzel történhet. Szintén alapvető fontosságú a nap 24 órájában elérhető radiológiai háttér, beleértve az ágy melletti ultrahangvizsgálat lehetőségét. Az RDS diagnózisának felállításához, a levegőgyülemek kizárásához és az endotrachealis tubus, valamint különböző kanülok megfelelő helyzetének igazolásához gyakran van szükség ezekre a vizsgálatokra.

Megfelelő testhőmérséklet biztosítása

A fiziológias testhőmérséklet fenntartása a stabilizálás és az intenzív osztályon történő ápolás során egyaránt fontos az RDS-sel küzdő koraszülöttek esetében. A legfrissebb reszuscitációs irányelvek 36,5–37,5 °C-os testhőmérséklet fenntartását javasolják, és megfogalmazzák, hogy ennek eléréséhez koraszülöttek esetében a környezeti hőmérsékletnek a szülőszobán 25 °C felett kell lennie (20). A kezdeti stabilizálás során javasolt, hogy a koraszülött gyermek polyetilén zsákban sugárzó hőforrás alatt kerüljön elhelyezésre (115). Melegítő matracok alkalmazása az előbbieken felül növelheti a túlmelegítés kockázatát (116). A megfelelő testhőmérséklet fenntartásában segítséget nyújthat a légzéstámogatáshoz alkalmazott gázok párasítása és melegítése (117). Stabilizálást követően a koraszülötteket magas relatív páratartalmú inkubátorban kell ápolni az inszenzibilis folyadékveszteség csökkentése érdekében. Szervo-kontrollált inkubátorok alkalmazása 36,5 °C-ra állított bőrhőmérséklettel csökkenti az újszülöttkori halálozást (118). A legkisebb koraszülöttek esetében kezdetben 60–80%-os páratartalom biztosítása javasolt, amely az életnapok előrehaladtával és a bőr integritásának javulásával csökkentendő, tekintettel arra is, hogy a magas páratartalom elősegítheti a baktériumok és gombák növekedését. A WHO által megfogalmazott irányelvek támogatják a kenguruzás alkalmazását stabil, kis súlyú koraszülötteknél, ami nem veszélyezteti a megfelelő testhőmérséklet fenntartását. A kenguruzással a mortalitás alacsony jövedelmű országokban is csökkenti a mortalitást. A kenguruzás ezen kívül az anya-gyermek kötődés jobb kialakulásában is nagy szerepet játszik, és egyre inkább előtérbe kerül lélegeztetett koraszülöttek esetében is (119, 120).

Folyadékbevitel és táplálás

Megszületést követően, a postnatalis tranzíció során a folyadékkegyensúly biztosítása nagy kihívást jelent. A legkisebb koraszülöttek folyadékvesztése a bőrön keresztül kezdetben nagyon jelentős, emellett a víz a nátriummal együtt az interstitiumból az intravaszkuláris térbe vándorol. A folyadékbevitel általában 70–80 ml/kg/nap kezdetben, amely a továbbiakban a folyadékkegyensúly, szérum elektrolit értékek és testsúlyváltozás alapján egyénileg változik. Megszületést követően a mérsékelt korai postnatalis súlyvesztés normális jelenség. A folyadékmegszorítás jobb eredményekkel jár, mint a liberálisabb folyadékbevitel. Folyadékmegszorítás esetén kisebb a nyitott ductus arteriosus, nekrotizáló enterokolitis és BPD kockázata (121). A legalább három napon túl, vagy 5% súlyvesztés elérését követően elkezdett nátrium szupplementáció javítja a koraszülöttek kilátásait (122). Az enterális táplálást a stabilizációt követően azonnal el kell kezdeni. Az enterális táplálék tolerálható mennyisége kezdetben korlátozott, ezért parenteralis kiegészítésre is szükség van. Az aminosav-bevitel korai elkezdése pozitív nitrogénegyensúlyt (123), rövidebb idő alatt elért születési súlyt és gyorsabb ütemű súlygyarapodást eredményez (124). Nagyobb foszfor és kálium-bevitelre lehet szükség forszírozott aminosav-bevitel esetén (125). A parenteralis lipid adását szintén el kell kezdeni az első életnapon (126). Stabil állapotú koraszülöttek esetében már korán kis mennyiségű (0,5–1 ml/kg/ó) anyatej adandó a bélrendszer érésének elősegítése érdekében (127). Az enterális táplálás korai elkezdése, és 30 ml/kg/nap adagra történő gyors felemelése nem emeli a NEC előfordulásának kockázatát igen kis súlyú koraszülöttek esetében (128, 129). Az enterális táplálás elkezdésének elsőként választandó módja a saját anyatejjel (kolosztrummal) történő táplálás. Amennyiben ez nem elérhető, akkor a pasztörizált donor anyatej jobb, mint bármilyen tápszer, mivel csökkenti a NEC kialakulásának kockázatát (130).

Ajánlás 30

Törekedni kell arra, hogy a maghőmérséklet mindig 36.5 és 37.5 °C között legyen (C1).

Ajánlás 31

Az első napon 70–80 ml/kg/nap intravénás folyadékbevitel javasolt, és párasított inkubátorban kell elhelyezni a koraszülöttet. A folyadékbevitel igénye – elsősorban igen éretlen koraszülötteknél – individuálisan ennél nagyobb is lehet (B2). A folyadékbevitelt individuálisan kell módosítani, a szérum nátrium értéknek és a súlyvesztésnek megfelelően (D1).

Ajánlás 32

A nátrium-bevitelt meg kell szorítani az első életnapokban. A nátriumpótlást általában a harmadik életnapon és csak a vizeletürítés beindulását követően kell elkezdni. A nátriumpótlást a folyadék- és elektrolit- egyensúly gondos monitorizálása alapján kell meghatározni (B1).

Ajánlás 33

A parenteralis táplálást közvetlenül megszületést követően el kell kezdeni. A proteinbevitel minimálisan 2–2,5 g/kg/nap kell hogy legyen az első napon (B2). A lipidbevitelt szintén el kell indítani az első napon és a tolerancia mértékében gyorsan fel kell emelni 3 g/kg/napra (C2).

Ajánlás 34

Hemodinamikailag stabil koraszülött esetében az enterális táplálást az első napon saját anya colostrumával kell elkezdni, ha ez nem elérhető, donor anyatejjel kell elkezdni az enterális táplálást. (B1).

Antibiotikum kezelés

Helyes gyakorlatnak tartható az RDS tüneteit mutató koraszülöttek infekció irányában történő kivizsgálása, ezzel szemben RDS esetén a rutinszerű antibiotikum profilaxis potenciálisan több veszéllyel jár, mint haszonnal (131–133). Az ide vonatkozó irányelvek útmutatást adnak – általában járulékos kockázati tényezők alapján, mint például anyai chorioamnionitis, vagy infekcióra utaló korai klinikai jelek –, hogy mikor szükséges empirikusan antibiotikum-kezelést indítani. Antibiotikus-kezelésre csak nagyobb kockázat esetén kerüljön sor (134). A megkezdett empirikus antibiotikus-kezelést le lehet állítani, amennyiben az ismételt, vagy a 24. életórában végzett CRP érték negatív, a vérképvizsgálat eredménye nem szól gyulladás mellett, valamint a hemokultúra vizsgálat 36–48 óra múlva is negatív. Jelenlegi ismereteink alapján észszerűnek tűnik, hogy infekció szempontjából alacsony kockázatú, RDS-ben szenvedő koraszülöttek esetében ne induljon antibiotikum-kezelés, mint például elektív császármetszés esetén. Azon esetekben, amikor empirikus antibiotikum-kezelés indult és annak indokoltsága nem igazolódott, a kezelést a lehető leghamarabb le kell állítani.

Ajánlás 35

RDS-ben szenvedő koraszülöttek gyakran antibiotikum-kezelésben részesülnek az infekció kizárásáig, de helyi protokollokat kell kialakítani a szükségtelen antibiotikum-expozíció elkerülésére és az antimikrobás spektrum szűkítésére. Általánosan használt kombináció a penicillin, vagy ampicillin és aminoglikozid (D2). Az antibiotikumot le kell állítani, amint az infekció (szepszis) kizárásra került (C1).

A vérnyomás és szöveti perfúzió megítélése

A hypotensio és csökkent szisztémás perfúzió kedvezőtlen hosszútávú következményekkel jár, noha a kettő nem mindig korrelál szorosan egymással (135). Minél kisebb a terhességi idő, annál alacsonyabb a vérnyomás, ami a megszületést követő első 24 órában fokozatosan emelkedik, de viszonylag széles tartományban mozog minden terhességi hét esetében (136).

Széles körben elfogadott, hogy a vérnyomás akkor tekinthető kórosan alacsony értékűnek koraszülöttekben, ha a középnyomás (mean arterial blood pressure, MAP) értéke Hgmm-ben kifejezve kevesebb, mint a hetekben mért terhességi kor.

Széles körű tapasztalat, hogy sok jó állapotú RDS-ben szenvedő koraszülöttnél figyelhető meg a fentebbi határértéknél alacsonyabb vérnyomás (MAP), és nem igazolt, hogy az ilyen módon meghatározott hypotensio gyógyszeres kezelése hatással van a koraszülöttek kilátásaira (137). Csökkent szisztémás perfúzió jelei esetén funkcionális echokardiográfiával megítélhető a perctérfogat, ami segítséget nyújthat a célravezető kezelés megválasztásában, azonban sok koraszülött intenzív osztályon nem áll rendelkezésre a megfelelő tapasztalat (138). Továbbá a hypotensio hátterében álló lehetséges okok, mint például hypovolemia, nagy bal-jobb shunt a ductus arteriosuson, myocardialis diszfunkció azonosítása segíthet az adekvát kezelés meghatározásában. A hypovolemia valószínűleg ritkábban oki tényezője a keringési elégtelenségnek, amennyiben a késői köldökfogatás megvalósult. A Dopamin hatékonyabb a vérnyomás emelésében, mint a Dobutamin, azonban a postnatalis tranzíció során a Dobutamin alkalmazása racionálisabb lehet, mert javítja a kontraktilitást és csökkenti az utóterhelést (139). Folyamatban vannak vizsgálatok, amelyek a Dopamin-kezelés hosszú távú következményeivel foglalkoznak (140). Az Epinephrin és Hydrocortizon hatásos lehet az inotrop rezisztens hypotensio esetén, annak ellenére, hogy kevés új ismeret áll rendelkezésre a hatékonyságukkal és biztonságosságukkal kapcsolatban (141, 142).

A megfelelő hemoglobin koncentráció fenntartása szintén fontos. A szorosabban, vagy liberálisabban (10–20 g/l-rel alacsonyabb értékek) értelmezett hemoglobin koncentráció határokkal kapcsolatos randomizált, kontrollált vizsgálatok arra utalnak, hogy kisebb transzfúzióigény mellett hasonló a rövid távú kimenetel, ezért a jelenleg javasolt hemoglobin határok a kissé szorosabb értékeken nyugszanak (143). A hosszú távú utánkövetéses vizsgálatok jobb kognitív funkciót jeleznek a liberálisabb hemoglobin határok alkalmazása esetén (144), és jelenleg is folyamatban vannak vizsgálatok, amelyek remélhetőleg választ adnak a felmerülő kérdésekre (145). A PDA klinikai problémát jelenthet az igen kis súlyú koraszülöttekben. A PDA mint oki tényező gyakran felmerül hypotensio, rossz szöveti perfúzió, tüdőödéma és a lélegeztető gépről való leszoktatás nehézsége esetén. Tekintettel arra, hogy minden koraszülött nyitott ductus arteriosussal születik nagyon nehéz ajánlást tenni arra, hogy mikor kell gyógyszeres kezelést alkalmazni a PDA zárásának elősegítésére. A PDA sebészi zárása rossz hosszú távú neurológiai kimenetellel jár. Annak ellenére, hogy nem egyértelmű, hogy ez a PDA következménye vagy a sebészi eljárással hozható összefüggésbe, a sebészi zárást csak akkor javasolt megfontolni, ha a gyógyszeres zárási kísérlet(-ek) sikertelen(-ek) volt(-ak) (146). A konzervatív terápiás megközelítés is elfogadható, ha a PDA mellett a koraszülött jól fejlődik, tolerálja a táplálást és minimális légzéstámogatást igényel (147). A ciklo-oxigenáz gátló Indometacin és Ibuprofen egyaránt elősegíti a ductus arteriosus záródását, de az Ibuprofennek kevesebb a mellékhatása (148). Legújabban a Paracetamollal kapcsolatban is vannak olyan megfigyelések, amely szerint alkalmas lehet a ductus arteriosus zárására, azonban több hosszú távú vizsgálatra van szükség, mielőtt a rutinszerű használatát javasolni lehetne (149). A nagy PDA korai, echokardiográfián alapuló szelektív kezelésével kapcsolatban vizsgálatok folynak, amely révén a gyógyszer expozíció minimalizálása mellett a hosszú távú kimenetel javulhat (150, 151).

Ajánlás 36

A hypertensio kezelése akkor javasolt, ha a rossz szöveti perfúzió következő jeleivel is társul: oliguria, acidosis, laktát emelkedés, valamint megnyúlt kapilláris telődési idő. Önmagában az „alacsony” vérnyomás számszerű értékének kezelése nem indokolt (C2).

Ajánlás 37

A hemoglobinkoncentrációt normál tartományban kell tartani. A javasolt hemoglobin-határértékek légzéstámogatásban részesülő koraszülöttek esetében 115 g/l (Htc 0,35) egyhetes korig, 100 g/l (Htc 0,3) 1–2 hetes korban, és 85 g/l (Htc 0,25) 2 hetes kort követően (C2).

Ajánlás 38

Amennyiben a ductus arteriosus (PDA) zárása szükségesnek látszik, Ibuprofen alkalmazása javasolt, mivel kevesebb a renalis mellékhatása és a NEC előfordulás, mint Indomethacin esetében, noha egyformán hatékonyak (A2).

Fájdalomcsillapítás és nyugtatás

Az újszülöttek éreznek fájdalmat! Az RDS kezelése során is nagyon fontos, hogy a gyermek komfort érzetére is figyelemmel legyünk. A beavatkozások, mint például a vénabiztosítás, intubálás és a gépi lélegeztetés potenciálisan diszkomfortot okozhatnak és helyes gyakorlat a validált fájdalompontrendszerek alkalmazása a fájdalom mértékének megítélésére (152). A klinikusok jelentős része alkalmaz rövid hatású opiátot, izomrelaxánst és atropint az intubálás során a gyermek komfortjának biztosítására és az intubálás sikerességének javítására (153). Bizonyos helyzetekben nehézséget jelenthet az, hogy a megfelelő egyensúlyt megtaláljuk a gyermek intubálás közbeni komfortja és a túlzott szedálás elkerülése között a későbbi non-invazív légzéstámogatás sikeressége érdekében (154). Amennyiben a koraszülött a lélegeztetés során stabil állapotban van, általában nincs szükség szedálásra (155). A szájon keresztül alkalmazott anytej vagy cukor oldat, vagy egyéb non-farmakológiai módszerrel végzett fájdalomcsillapítás elsődlegesen ajánlott a beavatkozásokkal kapcsolatos fájdalom csökkentésére (156).

Ajánlás 39

A morfininfúzió rutinszerű alkalmazása lélegeztetett koraszülöttekben nem ajánlott (C2).

Ajánlás 40

Az opiátokat szelektíven kell alkalmazni, ha a klinikai kép, vagy a fájdalom indikátorok alapján szükségesnek látszik (D1).

Egyéb megfontolások

A surfactantkezelés előnyökkel járhat surfactant inaktivációt okozó kórképekben is, mint a meconium aspiráció, a kongenitális pneumonia és tüdővérzés. Kevés klinikai vizsgálat áll rendelkezésre, amely a surfactant hatásosságát igazolja újszülöttkori pneumonia esetén (157), noha egy friss obszervációs vizsgálatban azon gyermekek, akik pneumoniával szövődött RDS-ben szenvedtek, több surfactantot igényeltek (158). Tüdővérzés esetén a surfactant alkalmazása bizonyítottan javítja az oxigenizációt, ugyanakkor nincs randomizált kontrollált vizsgálat, amely a kezelés hosszútávú kimenetelét vizsgálja (159).

Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan adat, amely támogatná az inhalált nitrogén monoxid (iNO) rutinszerű alkalmazását koraszülöttekben (160). Ennek ellenére sok intenzív osztályon alkalmazzák olyan koraszülöttek esetében, akiknél súlyos légzési elégtelenség és rossz oxigenizáció áll fenn (161, 162). Felmerül az iNO alkalmazásának lehetősége a koraszülöttek egy-egy specifikus subpopulációjában, mint például dokumentált pulmonalis hypertensio, idő előtti burokrepedéssel kapcsolatos légzéscsavar. Ilyen irányú klinikai vizsgálatok folyamatban vannak (163, 164).

Ajánlás 41

Congenitalis pneumoniával komplikált RDS esetén surfactant alkalmazható (C1).

Ajánlás 42

Surfactant alkalmazható tüdővérzést követően az oxigenizáció javítására (C1).

Ajánlás 43

Az iNO kezelés indokolt lehet koraszülöttekben is, amikor súlyos pulmonalis hypertonia igazolható a hypoxaemia hátterében, egyéb esetekben az alkalmazás csak klinikai vizsgálatokban javasolt (D2).

Az ajánlások összefoglalása

Az ajánlások összefoglalása a 3. számú táblázatban található.

3. számú táblázat Az ajánlások összefoglalása

	Azoknak a koraszülötteknek, akiknél az RDS kockázata fennáll – amennyiben az anya szállítható állapotban van – olyan centrumokban kell megszületniük, ahol a megfelelő ellátás, beleértve a surfactantadás elérhetőségét, gépi lélegeztetést, rendelkezésre áll.
Prenatalis ellátás	Fenyegető koraszülés esetén anyai steroid profilaxis indokolt. Tokolitikumok és antibiotikum-profilaxis alkalmazandók a steroid profilaxis hatásának kialakulásához szükséges idő és szükség esetén az anya perinatalis központba történő biztonságos szállításának biztosítása érdekében.
Szülőszobai stabilizáció	Törekedni kell a késői (legalább egy perc) köldökellátásra, szükség esetén a köldökzsinór fejése alternatíva lehet. A hővesztés elkerülése érdekében a koraszülöttet polyetilén zsákban, sugárzó hőforrás alá helyezve kell stabilizálni.

A légzést finoman kell támogatni, lehetőleg CPAP segítségével és amennyiben befűjás válik szükségessé, törekedni kell a nagy belézési volumenek elkerülésére. EKG és pulzoximéter alkalmazása segíthet a stabilizálás során a szívfrekvencia változások megítélésében. 21–30% FiO₂ alkalmazandó indulásként, amely a továbbiakban igény szerint változtatható.

A megszületést követően intubálás csak azon koraszülöttek esetében indokolt, akik nem reagálnak a fentiekre, de néhány esetben korai intubálás és surfactantadás szükséges lehet, például súlyos RDS korai jelei esetén.

Az RDS minél korábbi szakaszában (lehetőleg 2 óras életkor előtt) állati eredetű (természetes) surfactantot kell alkalmazni. A nagyon éretlen koraszülöttek esetében adekvát CPAP-kezelés mellett észlelhető 30% feletti oxigén igény *és/vagy* az RDS bármilyen klinikai jele indokolja a surfactantkezelést. A surfactantkezelés ismétlése szükségessé válhat, ha az RDS továbbra is fennáll.

A koraszülöttek gyakran extubálhatók nCPAP-ra vagy NIPPV-re közvetlenül a surfactantadás után, egyéni mérlegelést követően. Megfelelő gyakorlat esetén mérlegelni kell a surfactant adásának kevésbé invazív módjait (LISA, MIST), az INSURE alternatívájaként.

Légzéstámogatás és surfactantkezelés

Azon koraszülötteket, akik gépi lélegeztetést igényelnek, a lehető legrövidebb ideig kell lélegeztetni, és kerülni kell a hyperoxiát, a hypocapniát és a volutraumát. Ez leginkább volumengarancia (volumen targeted ventilation) alkalmazása révén érhető el.

Rutinszerű koffeinkezelés javasolt a gépi lélegeztetés elkerülése érdekében.

A koraszülöttek légzéstámogatása során a non-invazív légzéstámogatást kell előnyben részesíteni a gépi lélegeztetéssel szemben. 1–2 héten túli lélegeztetés esetén a szteroid kezelés megfontolandó az extubálás elősegítése érdekében.

Oxigénkezelésben részesülő koraszülötteknél az oxigénszaturációs céltartomány 90–94%. Az oxigénszaturáció riasztási határértékeit 89 és 95%-ra javasolt állítani.

Törekedni kell arra, hogy a maghőmérsékletet mindig 36,5–37,5 °C között legyen.

Megszületést követően azonnal el kell kezdeni a parenterális táplálást aminosav és lipid adásával, a legtöbb gyermek esetében az első életnapon

70–80 ml/kg/nap folyadékbevitel megfelelő, a korai tranzíció során a nátriumbevitelt meg kell szorítani.

Szupportív kezelés

Ha a koraszülött stabil, az enterális táplálást a saját anya tejével, kolosztrumával már az első napon el kell kezdeni.

Az antibiotikumokat megfontoltan kell alkalmazni, és korán leállítani, amint az infekció kizárásra került.

A jó szöveti perfúzió biztosítása érdekében a vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell, és szükség esetén ionotróp szerek alkalmazhatók. A hemoglobinszint elfogadható szinten tartandó.

Helyi protokollok szükségesek a fájdalom és diszkomfort monitorizálására. Mérlegelni kell a non-farmakológiai módszerek alkalmazását a beavatkozásokkal kapcsolatos fájdalom csökkentésére.