ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ПО НЕОНАТОЛОГИЯ

Прието на заседание на НСЦРЛП, проведено на 13.12.2018 г., Протокол № 308/13.12.2018 г.

АПНЕИ НА НЕДОНОСЕНОТО

АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ

1. Дефиниране на заболяването:

1.1. Критерии за диагноза Апнеи на недоносеното (АН)

Спиране на дишането за повече от 20 s или по-малко, ако са налице брадикардия (сърдечна честота <100/min) и/или хипоксемия, която се изявява 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 СЧ <80/min се наблюдават нарушения в скоростта на мозъчния кръвоток и перфузия.

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 медикаменти.

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 гр.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.

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
- Гастроесофагеален рефлукс – чест при недоносени, но участието му в патофизиологията на АН е минимално.

4. Диагноза:

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

5. 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, хипокалцемия, 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.

6. 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**

7. Терапевтично поведение при АН:

7.1. 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
- 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.

7.2. 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

.

7.3. Назално подпомагане на дишането (CPAP, IMV, IPPV, BIPAP)

Механизъм на действие: поддържане на проходими ДП, повишаване на функционалния остатъчен капацитет, подобрение 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 мононазалната (приложена през назофаринтеален тубус). При недостатъчен ефект се препоръчва преминаване към синхронизираната назална вентилация (нIPPV, нIMV) 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.

7.4. Медикаментозна терапия:

7.1. Метилксантини

Механизъм на действие:

- 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: повишена основната обмяна и кислородната консумация, тахикардия, свръхвъзбудимост, повишена гърчова готовност, диуретично действие,

7.1.1.Caffeine citrate amp. 20mg/ml, ATC: N06BC01

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

Поддържаща доза 5 mg/kg i.v. за 10min или p.o. еднократно

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

Терапевтични серумни нива: 5-20mcg/ml

Caffeine citrate 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 БПД и се подобрява неврологичния изход (CAP-study).

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

- При недоносени деца ≤ 29г.с. и/или ≤1250g, 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.

7.1.2. Aminophylline – ATC: R03DA05, препарати:

- amp 10ml / 240mg (24mg в 1 ml)

- tabl. 100 mg

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

! Малка терапевтична ширина

7.2. Doxapram:

Механизъм на действие – дихателен аналептик. При ниски дози повишава чувствителността на периферните хеморецептори, а при високи – на централните.

Усложнения: установена е взаимовръзка между приложението на Доксапрам при недоносени деца с АН с повишена честота на церебрални парези или психомоторен дефицит. Същевременно не се отчита намаление на честотата на реинтубациите

Оценка на ефективността: до момента няма доказателства за ефективността на Доксапрам при лечение на АН. Поради възможните дългосрочни негативни ефекти за психомоторното развитие на този етап не се препоръчва приложението му при недоносени деца с АН.

АНЕМИЯ НА НЕДОНОСЕНОСТТА

Определение и етиопатогетнеза: Анемията на недоносените е хипорегенераторна и се демонстрира с понижаване нивата на хемоглобина / Hb/ и хематокрита /Ht / през първите 6-8 седмици след раждането. Анемията е нормохромна или хипохромна, нормоцитна и се демонстрира с ниски стойности на ретикулоцитите / Ret/.

Определение: Първата седмица от раждането: Hb<145g/l, Ht< 45%;

Анемията нанедоносеността се дължи на: скъсена преживяемост на феталните еритроцити; ниски нива на еритропоетина /EPO / при раждането; стръмно понижаване на EPO нива първите 4 седмици след раждането ; понижена с-за на EPO от незрелия неонатален бъбрек след раждането ; хронична кръвозагуба от лабораторни тестове; дефицит на Vit B12, Vit E .

Клинична картина: бледост без цианоза, тахикардия, тахипнея, чести апнеи, ненаддаване на тегло, лош хранителен толеранс.

Диагноза: поставя се въз основа на клиничната картина и данните от хематологичните показатели.

Диференциална диагноза:

1. Анемия от остра кръвозагуба : над 15%- хиповолемичен шок, нормоцитна, нормохромна, нормални стойности на ретикулоцитите /Ret/ , понижено централно венозно налягане/ ЦВН/.

2. Хронична кръвозагуба: хипохромна, микроцитна, ЦВН норма или повишено, високи Ret.
3. Хемолитични анемии:

HB	Ret	**Билируб**	**Coombs**	Анемия
↓	↓ / N	норма	(–)	Физиологична , анемия на недоносеността
↓	↓ / N	норма	(–)	Хипопластична анемия
↓	↑ / N	норма	(–)	Хеморагична анемия
↓	↑ / N	↑	(+)	Имунна хемолитична анемия
↓	↑ / N	↑	(–)	Ензимни дефекти на Ery, АВО несъвместимост

Лечение на анемията на недоносеността:

Алгоритъм за поведение при лечение на анемията на недоносеността с рекомбинантен човешки еритропоетин / r-hu-EPO/

Алгоритъмът на поведение е съобразен с постналталната възраст, началните стойности на хемоглобина и хематокрита и относителната хипоксия, необходима за

ефективно активиране на еритропоезата. Индикациите за лечение с еритропоетин при анемията на недоносеността са съобразени и с тромбоцитозата като усложнение на лечението, както и с последните изисквания на Световната здравна организация за целевите стойности на хемоглобина при лечението с r-hu-EPO. /не по-високи от 120g/l/.

I. **Цел на лечението с r-hu-EPO при анемията на недоносеността**

Основната цел на лечението е да се преодолее периодът от 20-я ден до края на втория месец след раждането, като не се допусне понижаване на Hb ≤ 100 g/l и Ht ≤ 30%. При тези стойности хемотрансфузионните изисквания се повишават.

II Индикации за лечение:

1. Недоносеност < 34гс и тегло <1400 г;
2. Задоволително общо състояние;
3. смесено или ентерално хранене;
4. O2 нужди < 40% ;
5. Тромбоцити под 500.10^9/l;

III. Начало на лечението:

1. След втората седмица от раждането;
2. Стойности на Hb 110-115g/l;

IV. Методи на лечение:

1. Доза на r-Hu-EPO 750-1000E/kg/т за седмица, разпределена на

2- 3 приема и приложена подкожно;

2. Доза на Fe++: начало 3mg/kg/ ден, ентерално;

- повишаване на дозата до 6 mg/kg/ден след 10-я ден от началото на лечението.

V**. Диагностични методи:**

1. Мониториране на 7-10 дни: Hb, Ht, Ret ,Thr, MCV, MCH;
2. Мониториране на КАС и FiO2 ежедневно при деца, изискващи кислородотерапия.

VI. Индикации за преустановяване на лечението:

1. Тромбоцитоза > $550x10^9$/l;

2. Липса на ефект след 15-20-я ден / спадане на Hb, понижаване на Ret/ !!! опасност от анти-EPO- антитела/;
3. 7-10 дни след хемотрансфузия;
4. При достигане нива на Hb 110-115 g/l;
5. Преоценка на терапията след мониториране на хематологичните показатели.

Трансфузия на еритроцитен концентрат: 10-15 мл/кг

Индикации за хемотрансфузия

Hb< 145g/l Ht < 45%	Hb< 120g/l Ht < 35%	Hb <100g/l Ht < 30%	Hb < 80g/l Ht < 25%	Hb < 70g/l Ht < 21%
1.Първите 7дни O2 зависимост **2.Остра кръвозагуба и шок**	**1.До 15 ден Зависимост > 50% от O2** **2.Тежък RD изискващ АВ >50% O2** **3.Предстояща хирургична интервенция**	**1. RD изискващ >1l O2 палатка** **2. АВ с O2 >35%** **3.Наддаване на Тегло <10g/kg 4 дни при > 100 kal/kg**	**1.Тежест на апнеите: >10 за 24 часа >2 епизода изискващи O2 терапия** **2.Тахикардия > 180/ мин.** **3.Тахипнея > 80/ мин.**	**1.Асимптомна анемия и Ret < 4%**

ХЕМОРАГИЧНА БОЛЕСТ / ХБ/ НА НОВОРОДЕНОТО

Определение: Най-честата причина за кървене при новороденото. Дължи се на Витамин К дефицит водещ до хеморагичен синдром.

1. **Етиопатогенеза**. Витамин К е Ко-фактор за синтез на вит. К зависимите фактори /II, VII, IX и X/ чрез чернодробната гама-глутамил-карбоксилация. Най-чести причини за Вит. К дефицит са: ниски нива на Вит К в майчината плазма и кърмата след лечение с антиконвулсанти; чернодробни увреждания, малабсорбция: кистична фиброза, α1-антитрипсин дефицит, билиарна атрезия; Продължително лечение с антибиотици.
2. **Клинична картина**.
   - Ранна хеморагична болест, честота под 5%. Проявява се първите 24 ч. :хеморагии по кожата , масивен кефалхематом, кървене от гастроинтестиналният тракт/ ГИТ/, умбиликално кървене, интракраниални хеморагии, интраабдоминално кървене.
   - Класическа ф-ма на ХБ се проявява се м/у 1-7 ден от живота. Честота 0,01-1,5%. Проявява се с кървене от ГИТ, носоглътка, убодни места след манипулации.
   - Късна форма. Честота 4-10/ 100000 Проявявя се между 1-та седмица и 2-ят месец от живота. Висока честота на интракраниалните кръвоизливи/ 30-60%/; кървене от носоглътка, ГИТ, убодни места; урогенитално кървене.
3. **Диагноза .** Поставя се въз основа на клиничната картина и параклиничните показатели: удължено протромбиново време/ INR/, и удължено активирано парциално тромбопластиново време /aPTT/.
4. **Диференциална диагноза.**
   - Хеморагия при тромбоцитопения : удължено време на кървене, ниски тромбоцити.
   - Синдром на дисеминирана коагулация / ДИК/: тромбоцитопения, високи стойности на фибрин –деградационни продукти/d-dimer/, ниски нива на фибриногена и другите фактори на коагулацията.
5. **Лечение и профилактика.** Профилактика: При всички новородени в добро състояние 2 мг перорално първият и IV-ти ден от раждането. При недоносени и доносени изискващи интензивно лечение 1мг венозно или мускулно през I ден от раждането. Лечение : Вит. К 1мг/кг парентерално, вливане на прясно замръзена плазма 10-20 мл/кг.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Определение. Според повечето водещи автори / Aballi, Albin, Sell and Corigan/ нормалните стойности на тромбоцитите при новородените са в диапазона 150- 480 000 мм^3 **.** За тромбоцитопения се приема стойности на тромбоцитите под 150 000 мм^3. Повишен риск от кървене има при тежка тромбоцитопения /Thr < 50 000 мм^3/: При доносени новородени < 20 000 мм$^{3;}$ при недоносени на апаратна вентилация Thr < 50 000 мм^3/.

Етиопатогенеза. Най-чести причини за тромбоцитопения в неонаталния период могат да се разделят на 3 групи в зависимост от общото състояние на новороденото.

I . Добро общо състояние

1.Имунни тромбоцитопении: Алоимунна /NAIT/ ;майчина идиопатична тромбоцитопенична пурпура 2.Вродени тромбоцитопении: с липса на радиус; Wiskott-Aldrich синдром ;Fanconi анемия ; Bernard-Soulier синдром /автозомно рецесивно унаследяване, липса на рецептори за Вон Вилебранд фактор/ vWF /; Автозомно – доминантна тромбоцитопения

II. Болни новородени: респираторен дистрес синдром /RDS /**;** Бактериален сепсис; вродени вирусни инфекции; некротичен ентероколит /НЕК/; Хипервискозитет; ДИК синдром; хемолитично-уремичен синдром /ХУС/

III. Болни или здрави новородени: Kasabach-Merrit(кавернозен хемангиом; Тризомия 21,13,18 ; левкемия; тромбоза.

Клинична картина. Хеморагичен синдром – кожни кръвоизливи, кървене от гастроинтестиналния тракт, носоглътка, убодните маста при манипулации, урогенитално кървене, абдоминални кръвоизливи, вътречерепни кръвоизливи.

Диагноза и диференциална диагноза. Диагнозата се поставя въз основа на клиничната картина и основните показатели на хемостазата./ табл. 1/

табл.1 Диференциална диагноза при склонност към кървене

състояние	INR	aPTT	Време кървене	Брой тромбоцити
Вит К дефицит	удължено	удължено	норма	норма
ДИК	удължено	удължено	удължено	намалява
Болест vW	норма	удължено	удължено	норма
Хемофилия	норма	удължено	норма	норма
тромбоцитопения	норма	норма	удължено	намалява
Чернодробна. недостатъчност	удължено	удължено	удължено	удължено
Врод.афибриноге-немия	удължено	удължено	удължено	норма
Дефицит на ф.V	удължено	удължено	норма	норма
Дефицит на ф.X	удължено	удължено	норма	норма
тромбастения	Норма	норма	удължено	норма

Лечение. Трансфузия на тромбоцитен концентрат 10 мл/кг; прясно замръзена плазма /

ПЗП/ 15-20 мл/кг ; метилпреднизолон 1мг/кг . При имунна тромбоцитопения вливане на имуноглобулини.

СИНДРОМ НА ДИСЕМИНИРАНА ИНТРАВАЗАЛНА КОАГУЛАЦИЯ / ДИК/

Определение. Състоянието се дължи на тежки нарушения в коагулацията водещи до тежък хеморагичен синдром. I фаза – свръх активиране на коагулацията с интравазални тромбози; II фаза- изразходване на факторите на кръвосъсирване водещо до профузно кървене. Двете фази трудно могат да се диференцират.

Етиоология. ДИК е вторично състояние и при новородените най-често се дължи на: респираторендистрес синдром, вродени вирусни и бактериални инфекции, хипотермия, вековиална аспирация, асфиксия, шок, състояния по време на раждането свързани с повишено осфобождаване на тромбопластин.

Патогенеза . Основният патогенетичен механизъм е системно активиране на коагулацията от накои цитокини и най-вече интерлевкин 6 /IL6/, което води до повишаване на активността на тромбина и инхибитора на плазминогеновия активатор/ PAI / и понижена активност на антикоагулацията. Тези процеси са причина за дисеминирана тромбоза в малките съдовете с консумация на коагулационните фактори и тромбоцитите и тежки хеморагии.

Клинична картина: кожни и лигавични хеморагии, кървене от убодните места и стомажно-чревният тракт, белия дроб, хематурия, вътречерепни кръвоизливи.

Диагноза. Характерна параклинична констелация е : удължено протромбиново време, АПТТ, тромбоцитопения, понижена плазмена концентрация на коагулационните фактори /фибриноген, FV, F xIII, антитромбин, протеин С/, повишена концентрация на фибрин-деградационните продукти/FDP/, повишени стойности на тромбин/антитромбинови комплекси / ТАТ/.

Диференциална диагноза: с другите състояния водещи до хеморагии.

Лечение. Лечение на основното заболяване довело до ДИК синдром. Във фазата нахиперкогулация и при тромбоза на голям съд може да се приложи хепарин **:** 15-50 Е/кг/час, - риск от засилване на хеморагичния синдром. Средсто на избор е вливане на: прясно замръзена плазма / ПЗП/ 15-20 мл/кг; тромбоцитен концентрат 10 мл/кг; фактори на кръвосъсирването; рекомбинантен активиран ф.VIIa/, доза 90 mcg/kg.

БРОНХОПУЛМОНАЛНА ДИСПЛАЗИЯ
АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ

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.

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 O2-суплементация)
- Средно тежка БПД – FiO_2 22-29%
- Тежка БПД – $FiO_2 \geq 30\%$ и/или CPAP/апаратна вентилация

***** При деца, родени след 32г.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 (FiO_2 > 21%на 28 дни) и Shennan (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 SpO_2>90%. Това е единствената дефиниция, при която се използва конкретна стойност за долна граница на SpO_2.

2. Етиопатогенеза: многофакторна

2.1. 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 сърфактанта, антиоксидантни и антипротеазни ензими; фактори, участващи в ендотелната регенерация (vit A), дисбаланс между про- и антиинфламаторни механизми

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

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

3. Патоанатомични и морфологични промени

3.1. 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)

3.2. „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. Клинична картина:

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

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

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

4.3. 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).

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

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

5. Профилактика на БПД

5.1. Пренатални кортикостероиди: курс с Betamethazon или Dexamethazon (виж алгоритъм за поведение при прематурно раждане)

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

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

5.4. Caffeine citrate: 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.

5.5. Витамин А, АТС A11CA: интрамускулното приложение 3 х 5000Е седмично за 4 седмици води до леко понижение на смъртността вследствие БПД при екстремно незрели новородени, но не се отразява върху дългосрочната белодробна заболеваемост.

5.6. 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/нCMV/BIPAP) или O2 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 й не повлиява съществено честотата на БПД

5.7. Инхалаторен азотен окис (**iNO**) – има данни, че приложението на **iNO** намалява леко смъртността и честотата на БПД паралелно с известно подобрение на неврологичния изход при деца с тегло над 1000g 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.

6. Терапевтично поведение при установена БПД:

6.1. Кислород – най-важният медикамент 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 ≥ 32г.с. 87-97%

6.2. Диуретици:

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

6.2.1. Furosemide: бримков диуретик, АТС C03CB02

Дозировка: i.v. 0.5-2 mg/kg/dosi q 12-24h
p.o. 2-3 mg/kg/dosi q 12-24h

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

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

6.2.2. Hydrochlorothiazide – тиазиден диуретик, АТС C03AA03

Дозировка: 1-2 mg/kg/dosi q 12h p.o.

Странични ефекти: хипохлоремична алкалоза, хиповолемия, намалени нива на K, Na, Mg, хипергликемия, хиперкалцемия

Spironolactone – Калий съхраняващ диуретик, АТС: C03DA01

Дозировка: 1-3 mg/kg/24h q 12-24h p.o.

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

6.3. 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.:

6.3.1. Salbutamol - β_2-симпатикомиметик. ATC 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 2ml NaCl 0.9% 3-4 пъти дневно

Сироп 2мг/5мл за перорално приложение

Дозировка: 0.15mg/kg/dosi или 0.3 ml/kg/dosi p.o. в 3 приема (1ml/kg/d)

Странични ефекти – тахикардия (β_1-ефект)

6.3.2. 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 – amp 10ml / 240mg (24mg в 1 ml)

- tabl. 100 mg

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

! Малка терапевтична ширина

ATC: R03DA05

Caffeine citrate amp. 20mg/ml, ATC: N06BC01

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

Поддържаща доза 5 mg/kg i.v. за 10min или p.o. еднократно

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

6.3.3. Ipatropium bromide – антихолинергичен медикамент за инхалаторно приложение. ATC R03BB01

Действа чрез неселективно блокиране на мускариновите рецептори чрез които се осъществява действето на ацетилхолина. Все още няма рандомизирани проучвания за ефекта при недоносени новородени с БПД.

6.4. Постнатални кортикостероиди (КС)

6.4.1. КС за системно приложение

Водят до подобрение 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 (3-7дни)
- Да се предпочитат алтернативни терапии за подобрение на белодробната функция (рестрикция на течности, диуретици)

Dexamethasone: amp. 4mg/ml, ATC H02AB02

Дозировка

Курс с продължителност 10-12 дни	Кратък курс с продължителност 3 дни
2 x 0.25 mg/kg q 12h за 3 дни	2 x 0.10 mg/kg q 12h I ден
2 x 0.12 mg/kg q 12h за 3 дни	2 x 0.05 mg/kg q 12h II ден
2 x 0.06 mg/kg q 12h за 3 дни	2 x 0.025 mg/kg q 12h III ден
2 x 0.03 mg/kg q 12h за 1-3 дни	Може да се повтори след 7 дни

6.4.2. КС за инхалаторно приложение

Използват се при вече установена БПД с променлив успех

Налични у нас препарати, подходящи за приложение при недоносени деца:

С активно вещество **Fluticasone** propionate,

50 Inhaler, 50 mcg/dosi, ATC R03BA05,

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

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

Дозировка инхалации чрез небулизатор и маска 2 x1ml (0.25 mg) през 12 ч.

6.5. Профилактика на RSV-инфекции

Palivizumab, flac. 50 mg, ATC**:** 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 БПД и г.в. ≤ 28 г.с. 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 2г. и прилагано лечение 6 месеца преди началото на RSV-сезона (O2, бронходилататори, диуретици, кортикостероиди)
- От есенно-зимния сезон 2015/ 2016г. на профилактика ще подлежат всички недоносени деца с г.в. ≤30г.с. на възраст до 6 месеца

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

6.6.1. Антихипертензивни средства: Използват се в комбинация с диуретици, най-често Спиронолактон (виж по-горе)

Captopril (ACE-инхибитор), ATC: C09AA01

Намалява белодробното, но и системното артериално налягане
Дозировка 1 mg/kg/dosi p.o. 2 до 3 пъти дневно
Nifedipine – блокер на Са-каналчета, ATC C08CA05
Белодробен, но и системен вазодилататор; може да намали миокардния контрактилитет. При новородени се използва по изключение

6.6.2. Sildenafil - ATC G04BE03

Инхибитор на ФДЕ-5 (специфична за белия дроб и пениса), 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/ q 6h, p.o.

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

ИНФЕКЦИИ В НЕОНАТАЛНИЯ ПЕРИОД

I. Неонатален сепсис.

Дефиниция

През 1992 г. на конференция, проведена под ръководството на Society of Critical Care Medicine and American College of Chest Physicians, се въвежда терминът “ системен възпалителен отговор- (SIRS). Той се характеризира с наличието на два или повече от следните симптоми: 1) хипер- или хипотермия; 2) тахикардия; 3) тахипнея; 4) промяна в броя на WBC или олевяване в ДКК.
Сепсис се дефинира при наличие на SIRS плюс известно огнище на инфекция (установено чрез микробиологично доказан причинител от това огнище). Положителна хемокултура не е задължителна.
Когато сепсисът е придружен от нарушена органна и тъканна перфузия, артериална хипотония, олигурия, повишен лактат, се дефинира като тежък сепсис или т.н. сепсис синдром.
За септичен шок говорим, когато въпреки адекватната флуидотерапия, е налице рефрактерна хипотония, която често води до полиорганна недостатъчност- бъбречна, чернодробна, сърдечно – съдова.
Терминът ***неонатален сепсис*** характеризира системната реакция към инфекция у новороденото дете. В неонатологичната литература няма консенсус по отношение на правилното използване на този термин - дали при доказана бактериална инфекция, само при положителна хемокултура или според времето на появата и тежестта на заболяването. Прието е терминът ***неонатален сепсис*** да се използва при новородено дете, със сериозно системно заболяване, при което неинфекциозно обяснение за това патологично състояние е изключено или много малко вероятно.
Терминът ***Неонатална септицемия*** се използва при клинично болни деца, с положителна хемокултура.

Инфекцията в неонаталния период може да е вродена (майчино-фетална) или придобита (нозокомиална).

Класификация

Ранна неонатална инфекция (майчино – фетална инфекция) - инфекция настъпваща до 72 час след раждането.

Късна неонатална инфекция (майчино – фетална инфекция или нозокомиална инфекция) е тази, която настъпва след 72 час след раждането.

Рискови фактори, предразполагащи към инфекции в периода на новороденото

А. От страна на майката и бременността (пренатални фактори)

1. Хронични инфекции при бременната
2. Инфекции на майката по време на бременността; хориоамнионит
3. Фебрилитет на майката по време на раждането – анална температура над 38.5, левкоцитоза, бактериурия, положителни влагалищни секрети.
4. ПОМ повече от 18 часа
5. Промяна в цвета и мириса на околоплодната течност

Б. От страна на плода

1. Недоносеност – **Незряла имунна система:** *ниски нива на IgG; комплемент:* с по- ниски нива и активност; *неутрофили:* нормален брой, забавен отговор; *Ретикулоендотелна система /РЕС /:* нормален брой циркулиращи моноцити, намален брой и функция на тъканните макрофаги; *цитокини:* нормални алфа- и бета- интерферон, намален гама- интерферон; *намален брой рецептори за Il- 2*; *незрялост на кожата и защитните бариерни механизми.*
2. Вродени имунни заболявания и вродени имунодефицитни състояния.
3. Мъжки пол – генът за имунитета се намира в Х хромозомата.

В. Ятрогенни причини

1. Инвазивни диагностични и терапевтични процедури: реанимация, вентилация, парентерално хранене, централни венозни катетри.
2. Антибиотична терапия с използване на широкоспектърни антибиотици.

Етиология:

Неонаталната инфекция с ранно начало най-често се дължи на: Стрептококи от група В / GBS / (тип Ia,b,c, II, III), E. Coli, Klebsiella pneumoniae, Lysteria monocytogenes, Enterococci (Streptococcus gr. D), Strept. pneumoniae, Haemophilus influenzae, anaerobes; около 30% Gram положителни микроорганизми.

При Неонаталните инфекции с късно начало най- честите причинители са GBS (тип III), E. coli (K1), Lysteria monocytogenes., Staphylococcus epidermidis (90% Метицилин резистентни- MR), Staphylococcus aureus (MR), Enterococci (Str. Gr. D), Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter, Serratia, Гъбични – Candida albicans, Candida parapsillosis; над 70% Gram положителни микроорганизми.

Патогенеза: Възможностите за инфектиране на плода и новородените могат да бъдат разделени на следните групи: хематогенно, асцендентно и в хода на вагиналното раждане.

Клинични прояви:

За съжаление клиничната картина на неонаталните инфекции е неспецифична. Тези неспецифични клинични симптоми се срещат и при други заболявания, характерни за неонаталния период: респираторен дистрес синдром, метаболитни заболявания, вътречерепни кръвоизливи.

Симптоми, насочващи неонатолога към диагнозата на неонаталния сепсис са следните:

1. **Респираторен дистрес синдром** – най- честата изява на ранната неонатална инфекция. Среща се при над 90% от новородените със сепсис. Апнеята е с повишена честота при късна неонатална инфекция.
2. **Нарушено общо състояние** – свръхвъзбудимост, летаргия. Според Jaiswal et al летаргията се среща при 42% от новородените със сепсис.
3. **Температурна нестабилност** – температура под 36°C или над 37.8^{o}C, продължаваща повече от един час е суспектна за инфекция. Около 50% от инфектираните новородени имат аксиларна температура над 37.8^{o}C.
4. **Симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) -** отказ от хранене, повръщане, балониран корем, нарушен хранителен толеранс.
5. **Метаболитни нарушения** – хипогликемия, хипергликемия, метаболитна ацидоза.
6. **Симптоми от страна на централната нервна система (ЦНС)** – гърчове, бомбирана фонтанела, болезнен плач, променен мускулен тонус и рефлекси. **Менингит** се среща в 30% от случаите на ранна неонатална инфекция и в 75% - при късна неонатална инфекция. При нозокомиалните инфекции се среща в 10 – 20% от случаите.
7. **Кардиоваскуларна дисфункция** – тахикардия над 160 удара в минута, удължено време на реколоризация, бледост, цианоза.
8. **Хеморагичен синдром**
9. **Хепатоспленомегалия**
10. **Иктер** – един от важните клинични симптоми на неонаталната инфекция. Според Basu K. et al жълтеница се среща при 4.75% от децата със сепсис.
11. **Кожни прояви** – омфалит, обривни единици, конюнктивит

Диагноза се поставя на базата на клиничната картина, подкрепена от микробиологични и параклинични изследвания.

Изискванията към микробиологичните и параклиничните изследвания – да са с висока чувствителност и надежност, бързи за извършване и леснодостъпни.

Микробиологични показатели:

- *Хемокултура*- 100% чувствителност
- *Ликвор*- 100% чувствителност
- *Трахеален аспират*- 77% чувствителност
- *Периферни секрети, стомашен аспират*- ниска чувствителност

- *Ушен секрет*- 68% чувствителност, взет до 6-тия час след раждането
- *Урокултура*- висока чувствителност при късен неонатален сепсис

Параклинични показатели:

Хематологичните показатели: Брой на левкоцити (WBC), общ брой неутрофили, съотношениемежду щаб/сегмент(St/Seg), брой на тромбоцитите.

1. Брой левкоцити. При ранна неонатална инфекция се установяват **WBC** под 8 000 и над 30 000 до 24 час; под 5 000 и над 20 000 до 72 час; при късни неонатални инфекции броя на левкоцитите е над 15 000.

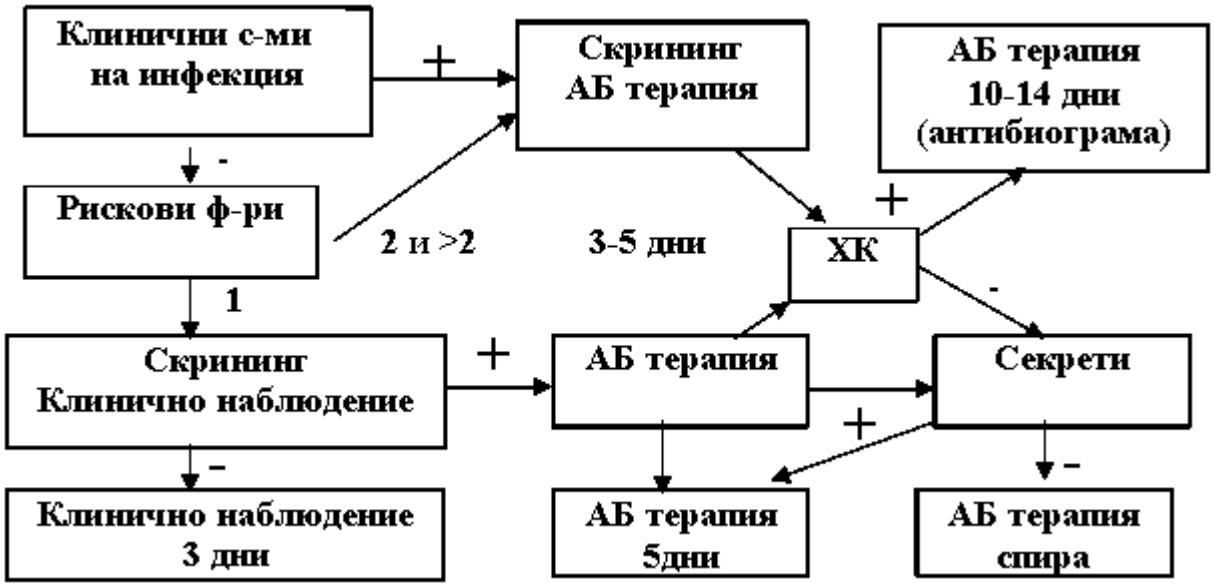
През първите три дни след раждането левкопенията има чувствителност 67% и специфичност 90%, а неутропенията – чувствителност 78% и специфичност 80%. След третия ден чувствителността и специфичността на тези показатели е по- ниска.

2. Отношението незрели към зрели неутрофили - St/Seg над 0.2 при ранни инфекции и над 0.14 при късни инфекции е маркер със чувствителност 78% и специфичност 73%.

3. Наличието на **тромбоцитопения** – тромбоцити под 150 000, също насочва към диагноза сепсис. Този показател има 65% чувствителност и 47% специфичност.

Острофазовите белтъци: Най– често използваните лабораторни показатели за неонатална инфекция са С реактивен протеин (CRP) и прокалцитонин.

Алгоритъм на поведение при майчино-фетални инфекции



Лечение: Основното лечение на неонаталния сепсис е емпиричната антибиотична терапия. Характерно за неонаталния период е парентералното приложение на антибиотичните средства. Продължителността на лечението е 14 дни при положителна хемокултура; 21 дни при данни за менингит; 5 дни при положителни периферни секрети.

- Първа линия антибиотици: комбинация от бета- лактамен пеницилинов антибиотик и аминогликозид. В неонаталния период се използват протектирани пеницилини-

широкоспектърен пеницилин + инхибитор на бета-лактамазите. Такъв антибиотик е **Amoxicilline, clavulanic acid (амоксицилин плюс клавулонова киселина).**

От аминогликозидните антибиотици най-често употребявани са **Gentamicin и Amikacin.**

Амоксицилин плюс клавулонова киселина: доза 100мг/кг/24 часа, венозно или мускулно приложение на 12 часа; странични ефекти: повръщане, диария, обриви, анемия, тробоцитопения, еозинофилия, левкопения, увеличени трансаминази.

Гентамицин: 2.5-5мг/кг/24 часа, венозно или мускулно приложение на 24 часа при новородени под 28 г.с. и на 12 часа при новородени над 28 г.с.; странични ефекти: нефротоксичност, ототоксичност, увеличе трансаминази, гърчове, мускулни потрепвания.

Амикацин: 15мг/кг/24 часа венозно или мускулно на 12 часа при новородени над 28 г.с.; 7.5мг/кг/24 часа еднократно при новородени под 28 г.с.; страничните ефекти са същите както на Гентамицин.

- Втора линия антибиотици: цефалоспорини трета генерация: **Cefixime, Ceftazidime, Cefotaxime, Cefoperazone c Sulbactam.**

Цефтриаксон Ceftriaxone : 50мг/кг/24 часа еднократно венозно или мускулно; странични ефекти: кожни обриви, симптоми от страна на гастро-интестинален тракт, еозинофилия, тромбоцитоза.

Цефтазидим: 100мг/кг/24 часа венозно или мускулно приложение на 12 часа; странични ефекти: увеличени трансаминази, кожни обриви, симптоми от страна на гастро-интестинален тракт, анафилактичен шок.

Цефотаксим: 100мг/кг/24 часа венозно или мускулно приложение на 12 часа; странични ефекти: тромбоцитопения, еозинофилия, левкопения, повишени трансаминази, преходно нарушение на бъбречната функция.

/Сулбактам + Цефоперзон /: 80мг/кг/24 часа венозно или мускулно приложение на 12 часа; странични ефекти: обриви, уртикария, анафилаксия, гърчове, увеличено протромбиново време, повишени трансаминази, симптоми от страна на гастроинтестинален тракт.

- Трета линия антибиотици по антибиограма.

Меропенем: широкоспектърен пеницилинов антибиотик от групата на карбапенемите; доза 60-120мг/кг/24 часа венозно в инфузия на 8 часа; странични ефекти: кожни обриви, симптоми от гастроинтестинален тракт.

Имипенем: широкоспектърен пеницилинов антибиотик от групата на карбапенемите; доза 45мг/кг/24 часа венозно в инфузия на 8 часа; странични ефекти: еозинофилия, левкопения, тромбоцитопения, повишени трансаминази, олигурия, азотемия, ототоксичност.

Ванкомицин: гликопептиден антибиотик, прилага се главно при тежки стафилококови инфекции; доза: първа доза 15мг/кг след това 10мг/кг при новородени под 28 г.с. на 24 часа, при новородени под 7 дни на 12 часа, при новородени над 7 дни на 8 часа венозно в инфузия; странични ефекти: анафилаксия, азотемия, интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност, ототоксичност, левкопения, тромбоцитопения, псевдомембранозен колит.

Кларитромицин: макролиден антибиотик; доза 8-16мг/кг/24 часа на 12 часа венозно в инфузия; странични ефекти: симптоми от страна на гастроинтестинален тракт, анафилаксия, повишени трансаминази, левкопения.
Ципрофлоксацин: хинолон, доза 16мг/кг/24 часа на 12 часа в инфузия; странични ефекти: алергични реакции, повишени трансаминази, хипертония, тахикардия.
Левофлоксацин: хинолон; доза 16 мг/кг/24 часа на 12 часа в инфузия; странични ефекти: левкопения, ототоксичност, повишени трансаминази.
Клиндамицин: линкозамид, използва се при остеомиелит; доза: 20-40мг/кг/24 часа на 8 или 6 часа интравенозно в инфузия; странични ефекти: тробоцитопения, левкопения, еозинофилия, псевдомембранозен ентероколит, анафилаксия.
/Пиперацилин + Тазобактам /: доза 100мг/кг на 12 или 8 часа венозно в инфузия; странични ефекти: повишени трансаминази и билирубин, хипотония, диария, тромбофлебит.

- Биопродукти- **Immunoglobulins, normal human, for intravascular adm. 5% IgG, AB 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.**

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

- Първа линия антибиотици: комбинация от бета- лактамен 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: цефалоспорини 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**.**

ВРОДЕН СИФИЛИС –LUES CONGENITAL

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 случая годишно, 460 000 аборти и мъртви раждания и около 270 000 случая на вроден сифилис. Заразяването е трансплацентарно след първия триместър на бременността,но е възможно 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 е 2,5 до 10%.

Диагноза:серопозитивна майка,серопозитивно бебе, често интраутеринна хипотрофия,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 лизираните клетки;специфични тестове TPHA-Treponema pallidum хемаглутинационен тест или TPPA-T.pallidum particle тест;FTA –флуоресциращи T.pallidum антитела;специфични IgM 20-30 дни след заразяването,IgG персистират 15 месеца.Проследяват се и стандартните лабораторни показатели –пълна кръвна картина,чернодробни показатели,при нужда рентген на дълги кости,изследване на ликвор и ехография на ЦНС при неврологична симптоматика.

Контролни специфични тестове се повтарят на 6 мес. И на 18 мес.възраст.

Лекарствена терапия:

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

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

GHONORRHOEA-OPHTHALMIA NEONATORUM

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 1-5 дни от раждането.

Диагноза: Клинично изявен конюнктивит с гноевидна секреция,едем на клепачите с хиперемия;доказва се с микробиологично изолиране от конюнктивален секрет на N.gonorrhoeae .
Диференциална диагноза: с конюнктивити от други бактериални,вирусни причинители;основно с тези причинени от Chlamidia/заемат 2 до 40% от неонаталния конюнктивит/.
Лекарствена терапия:
Профилактика с разтвор на сребърен нитрат 1% по 1 капка в очите след раждането.
Локална терапия с очни капки колир:
Ofloxacin 0,3% 2 дневно 10 дни ; или очна маз
Azithromycin 15mg/g 2x дневно за 3 дни;
Levofloxacin 5 mg/ml 3x1 капка в очите за 10 дни
Tobramycin 3 x 1 капка в очите за 10 дни

При наличие на системни прояви на гонорея Ceftriaxon 50 mg/kg веднъж дневно 10 дни.

HERPES VIRUS ИНФЕКЦИИ ПРИ НОВОРОДЕНИ

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.В периода на новороденото се проявяват Herpes simplex и Herpes genitalis инфекциите.Цитомегаловирусните инфекции започват пренатално със значителни поражения основно на мозъка и с несигурен до липсващ резултат от постнатално специфично етиологично лечение.Варицела инфекцията преминава в стандартните случаи без специфично антивирусно лечение.Широко разпространи сред населението.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 инфекция при майката.
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 Ig M тип във висок титър при бебето.
Диференциална диагноза: менингоенцефалити и вродени инфекции от други вируси,токсоплазмоза.
Лекарствена терапия:
Aciclovir – инхибира вирусната ДНК полимераза,с което спира репликацията му,но не въздействува на вирус преминал в латентна фаза;доза 30 мг/кг за 24 ч. Или 10мг/кг на всеки 8 часав продължение на 10 дни.
Може да се прилага и при останалите вируси от това семейство.

Забележка!: Ефекта на специфичното антихерпесно лечение е силно зависим от наличието на вирусна репликация,т.к. не повлиява латентните епизоми на херпесните вируси и при вече прекарана вътреутробна инфекция няма ефект.
Алтернативно лечение е приложението на имуноглобулинови препарати-специфични и неспецифични.

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.
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.
Диференциална диагноза: венозни тромбози,фрактури.
Лекарствена терапия:
Антибиотици - най-добре специфични за причинителя,когато е направено микробиологично изолиране,които са с висока костна проникваемост. Лечението трябва да продължи 14 дни венозно и перорално до един месец.
Clindamycin 20 -40 мг/кг за 24ч. 3-4 х венозно
Vancomycin по схема
Ticarcillin
Цефалоспорини III и IV генерация

НЕКРОТИЗИРАЩ ЕНТЕРОКОЛИТ (НЕК)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ- НЕК е остър некротичен синдром на тънките черва с неясна етиология. Патогенезата е комплексна и многофакторна. Началото е около втората седмица след раждането.

ЕТИОЛОГИЯ- НЕК е сериозно заболяванес висока смъртност, често завършващо с хирургична интервенция и засяга новородени лекувани в неонатални интензивни отделения.(НИО)

- Недоносеност- висок епидемиологичен риск особено при деца роденипод 32 г. с. и при 10% от доносените деца лекувани в НИО.
- Новородени на майки наркозависими- наркотикът води до вазонстрикция е исхемия на червата на новороденото.
- Раждане на новородени с интраутеринна ретардация поради хронична перинатална хипоксия

- Дефицит на ензими имащи отношени към усвояването на храната- хранене с храни с висок осмолалитет, захранване с по-големи количества храна
- Микробна и вирусна флора- отделяне на ендотоксини и цитокинини, оказващи влияние на пролиферизацията на колонизиращи бактерии и бактерии предизвикващи повишена ферментация
- Използване на Н2 блокери

ПАТОАНАТОМИЯ- Възпаление на тънките черва, усложнено с множество перфорации.

КЛИНИЧНА КАРТИНА- систематично засягане на много органи и коремна симптоматика

Системни симптоми- дихателна недостатъчност, дихателни паузи, брадикардия, летаргия, температурна нестабилност, повишена възбудимост, лошо хранене, хипотензия(шок), намаляване на периферната перфузия, ацидоза, олигоурия, кървене.

Абдоминални симптоми- кръв в изпражненията, балониране на корема, зачервяване и оточно коремната стена, задържане на стомашно съдържимо със зелено оцветяване, повръщане(зелени материи, кръв или и двете), суб/илеус- липса не перисталтика, асцит.

ДИАГНОЗА –

- Рентгенография в динамика-раздути чревни бримки поради образуване на газове, пневматоза, нива(дължи се на илеус), перфорация със въздух под диафрагмите.
- Кръвни изследвания търсещи, възпаление(тромбоцитоза/тромбопения, висок С реактивен протеин, левкоцитоза/левкопения, смущения във факторите на кръвосъсирване)
- Алкално-кисело състояние(търси се метаболитна ацидоза)
- Анализ на изпражненията- кръв и следи на кръв

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Пневмония или сепсис

Чревна малформация

Страничен ефект от приложение на нестероидни протововъзпалителни медикаменти за затваряне на артериалния канал при недоносени с тегло под 1500 гр.

Инфекциозен ентероколит

Вродени метаболитни заболявания

Лош хранителен толеранс

ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ- зависи от стадия по рентгенологичните критерии

ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ - двойна до тройна антибиотична комбинация и венозни вливания на хранителни субстанции

Антибиотици-

Пеницилинова група

- Ампицилин инжекционен разтвор
- Ampicillin/Sulbactam 1,0 g/0,5 g прах за инжекционен разтвор
- Amoxicillin /clavulanic acid
- Piperacillin/tazobactam (PI-per-a-SIL-in/TAZ-oh-BAK-tam)

Аминогликозиди
- Gentamycin за венозно приложение
- Amikacin sulfate за венозно приложение

Цифалоспорини
- Ceftazidime за венозно приложение
- Cefotaxime за венозно приложение

Анти анаеробни антибиотици
- Metronidazole за венозно приложение

Антимикотици
Fluconazole за венозно приложение

Друго лечение
Прясно замразена плазма
Човешки албумин 20%
10% глюкозен р-р
Аминокиселини 10%
Липидни р-ри 20%

ПЕСИСТИРАЩ ОТВОРЕН АРТЕРИАЛЕН КАНАЛ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ- Сигнификантно хемодинамично значим ляво- десен шънт през отворен артериален канал

ЕТИОЛОГИЯ- Наблюдава се при недоносени деца с ниско и екстремно ниско тегло при раждането(под 1500гр.), при които има сериозна белодробна патология свързана с незрелостта и преждевременното раждане

ПАТОАНАТОМИЯ- широко отворен артериален канал като тежестта на патологията е пропорционална на гестационна възраст и тегло.

КЛИНИЧНА КАРТИНА-
- начало около 4-5 ден след раждането при деца с ниско и екстремно ниско тегло с дихателна патология
- влошаване на общото състояние-възможно е кървене от белите дробове или белодробен оток
- различен по интензитет систоло-диастолен шум с максимална сила в областта на основата на сърцето, с пропагация на ляво и към гърба,
- активен прекордиум
- целеритет на радиалните артерии,

• влошаване на белодробния статус с повишаване на кислородните нужди и повишаване на въглеродния двуокис, тахипнея, дихателни паузи.
•

ДИАГНОЗА- поставя се на базата на клиниката, динамично рентгеново изследване(увеличаване на съдечна сянка), кардиоехография

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА- различни кардиопатия с клиника на дихателна недостатъчност и систоло-диастолен шум

ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ-алгоритъм
• Повишаване на вентилаторното подпомагане- повишаване на кислородните концентрации
• Флуидна рестрикция- ограничаване на течностите до 60-70 мл/кг за 24ч.
• Дехидратираща терапия
• Опит за медикаментозно затваряне на отворения артериален канал(успешност над 80% от случаите) с инхибитори на простагландиновия синтез за венозно приложение
• Оперативно затваряне на отворения артериален канал при неуспешно медикаментозно затваряне и обременяване на белите дробове(при около 20% от случаите)

ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ
Дехитратиращи медикаменти
• Furosemide инжекционен разтвор 10 mg/ml - 2 ml x 10; x 100
назначава се в доза 1-3 мг/кг/24 ч.
Нестеродни противовъзпалителни препарати (инжекционен разтвор)-
• Индометацин (Indomethacinum) кардиоваскуларен представител Инхибитор на простагландиновия синтез- за венозно приложение при новородени
амп. 10 мг. 1
дозиране- 1 х 10мг/кг/ 24 ч първа доза и поддържаща 1 х 5мг/кг/24 ч в продължение на 2 дни и е възможно като поддържащо лечение още 5-7 дни х 0,2 мг/кг/ 24 ч.

• Ибупрофен (неселективен цикло-оксигенен ензимен инхибитор, Инхибитор на простагландиновия синтез) - за венозно приложение при новородени
амп.
Дозиране 1 х 10мг/кг/ 24 ч първа доза и поддържаща терапия1 х 5мг/кг/24 ч в продължение на 2 дни

НЕОНАТАЛЕН СЕПСИС И МЕНИНГИТ

АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ

1. Дефиниране на заболяването:
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 72ч. 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.

1.2. 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 NIHD при 21% от тях по време на лечението в ИО се доказва сепсис с позитивна хемокултурата (ХК)

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 по-често при при сепсиса с късно начало и с майчино-фетален произход.

2. Рискови фактори за неонатален сепсис:

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

3. Най-чести причинители на неонатален сепсис

3.1. Ранен неонатален сепсис

- β хемолитични стрептококи група B (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 moncytogenes – 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)

3.2. Късен неонатален сепсис (КНС)

Gr(+) микроорганизми

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

Gr(-) микроорганизми:

- E.coli K1 сепсис с менингит (най-често майчино-фетална инфекция)

ШОК В НЕОНАТАЛНИЯ ПЕРИОД

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

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: плацента превия, 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.

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

Диагноза:

1. *Сърдечна честота и кръвно налягане.* Водещи симптоми са тахикардията и хипотонията.
2. *Време на реколаризация:* повече от 3 секунди.
3. *Олигурия и хиперкалиемия:* късни симптоми на неонатален шок.
4. *Лактат, BE и pH:* метаболитна ацидоза и повишен лактат. Късни лабораторни маркери за шок. По- голямо значение има динамичното им проследяване за оценка на ефекта от лечение.
5. *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.

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

1. 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 пациента. Има редица проучвания, които показват, че агресивната флуидотерапия увеличава риска от белодробна, сърдечно-съдова и неврологична заболеваемост и смъртност. Използват се изотонични разтвори: **0.9% NaCl** в доза 10-20мл/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.

2. Симпатомиметици / катехоламини /. Основна група медикаменти за лечение на неонатален шок.

Допамин хидрохлорид: в зависимост от дозата, този ендогенен катехоламин, оказва различен клиничен ефект.

- Доза между 2-5 μg/kg/min- стимулира различните Допаминергични рецептори в бъбречни съдове, мезентериални съдове и ЦНС, което довежда до вазодилатация.
- Доза между 5-10 μg/kg/min- стимулира β2-адренорецептори, което увеличава миокардния контрактилитет.
- Доза > 10-15 μg/kg/min- стимулира α- адренорецепторите, което увеличава периферното съдово съпротивление и повишава кръвното налягане.

Страничните ефекти на медикамента 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 β1-адренорецепторите в сърцето, не възбужда допаминергичните рецептори; не увеличава периферното съдово съпротивление. Прилага се в инфузия, венозно в доза 2-20 μg/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 α1, β1, и главно β2-адренорецепторите, поради което се използва като средство на избор при кардио-пулмонална ресусцитация в доза 0.1 мл/кг и.в., и.трах. от разтвор 1%00.

3. **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.

4. **Корекция на метаболитната ацидоза** при pH под 7.25. Използва се разреден разтвор на **NaHCO3**, в доза, която се определя по формулата на Аструп.

5. **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 μg/kg/min до 0.05 μg/kg/min, странични ефекти: апнея, хипотония, брадикардия, хипогликемия, хипокалциемия.

6. **При септичен шок** основно приложение намират широкоспектърните антибиотици, приложени венозно.

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.