

EVROPSKI KONSENZUS SMERNICA ZA LEČENJE RESPIRATORNOG DISTRES SINDROMA

Ažurirano izdanje 2019

David G. Sweet^a Virgilio Carnielli^b Gorm Greisen^c Mikko Hallman^d
Eren Ozek^e Arjan te Pas^f Richard Plavka^g Charles C. Roehr^h Ola D. Saugstadⁱ
Umberto Simeoni^j Christian P. Speer^k Máximo Vento^l Gerard H. A. Visser^m
Henry L. Hallidayⁿ

^a Regional Neonatal Unit, Royal Maternity Hospital, Belfast, UK; ^b Department of Neonatology, Polytechnic University of Marche, and Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona, Ancona, Italy; ^c Department of Neonatology, Rigshospitalet and University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ^d Department of Pediatrics and Adolescence, Oulu University Hospital, and PEDEGO Research Unit, Medical Research Center, University of Oulu, Oulu, Finland; ^e Department of Pediatrics, Marmara University Medical Faculty, Istanbul, Turkey; ^f Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; ^g Division of Neonatology, Department of Obstetrics and Gynecology, General Faculty Hospital and 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; ^h Department of Paediatrics, University of Oxford, Medical Sciences Division, Newborn Services, John Radcliffe Hospitals, Oxford, UK; ⁱ Department of Pediatric Research, Oslo University Hospital Rikshospitalet, University of Oslo, Oslo, Norway; ^j Division of Pediatrics, CHUV & University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ^k Department of Pediatrics, University Children's Hospital, Würzburg, Germany; ^l Department of Pediatrics and Neonatal Research Unit, Health Research Institute La Fe, University and Polytechnic Hospital La Fe, Valencia, Spain; ^m Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Centre, Utrecht, The Netherlands; ⁿ Department of Child Health, Queen's University Belfast and Royal Maternity Hospital, Belfast, UK

Ključne reči

Prenatalni kortikosteroidi; kontinuirani pozitivan pritisak u disajnim putevima; praksa zasnovana na dokazima; bolest hijalinih membrana; mehanička ventilacija; nutritivna terapija kiseonikom; perzistentni duktus arteriozus; prevremeno rođena novorođenčad; respiratorni distres sindrom; terapija surfaktantom; termoregulacija

Ove ažurirane smernice sadrže nove dokaze iz najnovijih izdanja Cochranove baze podataka i medicinske literature od 2016. godine. Procena dokaza na kojima se zasniva podrška smernicama obavljena je na osnovu sistema stepenovanja za procenu podataka "GRADE system". Zanimljivo je da je odeljak „Prenatalno zbrinjavanje“ uradio je prof. Gerard H. A. Visser. Smernice obuhvataju i nove preporuke koje se odnose na manje invazivnu primenu surfaktanta. Te smernice je odobrilo Evropsko društvo za pedijatrijska istraživanja (European Society for Paediatric Research, ESPR).

Apstrakt

Napredak u lečenju respiratornog distres sindroma (RDS) obavezuje lekare na kontinuiranu reviziju prakse koju primenjuju na klinikama. U ovom tekstu je prikazano četvrto, ažurirano izdanje „Evropskih smernica za lečenje respiratornog distres sindroma (RDS)“, koje su pripremili Evropski odbor eksperata neonatologa i jedan akušer, ekspert u perinatologiji, a na osnovu literature dostupne do kraja 2018. Optimalan ishod lečenja novorođenčadi sa RDS-om obuhvata predviđanje rizika od prevremenog porođaja, prikladan transfer trudnice u perinatalni centar, kao i pravovremenu prenatalnu primenu kortikosteroida.

Zbrinjavanje u porođajnoj sali sada je više zasnovano na dokazima, a protokole za zaštitu pluća, uključujući započinjanje CPAP-a i titriranje kiseonika, treba primeniti odmah nakon rođenja. Supstituciona terapija surfaktantom ključna je u tretmanu RDS-a, pa noviji protokoli za primenu surfaktanta preporučuju njegovu ranu primenu i izbegavanje mehaničke ventilacije. Metode održavanja novorođenčadi na neinvazivnoj respiratornoj podršci su sve razvijenije i izazivaju manje poremećaja i smanjuju hroničnu bolest pluća. Sa usavršavanjem tehnologije isporuke mehaničke ventilacije smanjuje

se rizik od povrede pluća iako je važno svesti vreme na mehaničkoj ventilaciji na najkraće moguće, i to upotrebom kofeina, kao i kortikosteroida postnatalno ako je potrebno. Protokoli za optimizaciju celokupnog zbrinjavanja prevremeno rođene novorođenčadi sa RDS-om takođe su od suštinskog značaja, a obuhvataju dobru kontrolu telesne temperature, adekvatan unos tečnosti i odabir ishrane, održavanje perfuzije i opravdano korišćenje antibiotika, što su sve važni parametri za postizanje najboljeg mogućeg ishoda.

Uvod

Respiratorni distress sindrom (RDS) i dalje je značajan problem prevremeno rođene novorođenčadi iako je lečenje napredovalo, mada postepeno, i rezultiralo većim procentom preživljavanja novorođenčadi sa ekstremno malom porođajnom masom, ali i neprihvatljivim brojem obolelih od bronhopulmonalne displazije (BPD), barem delimično zbog smanjene upotrebe kortikosteroida postnatalno [1]. Od 2006. godine grupa neonatologa iz raznih evropskih zemalja sastaje se svake tri godine da bi pregledala najsavremeniju literaturu i dogovorila se o konsenzus-smernicama za optimalno lečenje prevremeno rođene novorođenčadi sa RDS-om, ili one koja je pod rizikom od RDS-a, a kako bi se postigli najbolji mogući ishodi lečenja novorođenčadi u Evropi. Prvo izdanje „Evropskih konsenzus-smernica za lečenje RDS-a“ objavljeno je 2007. godine, a izdanja ažuriranih smernica 2010, 2013. i 2016. godine, a odobrilo ih je Evropsko društvo za pedijatrijska istraživanja [2–5]. Smernice su prevedene na nekoliko jezika, uključujući kineski [6], pa se preporuke, iako prvenstveno namenjene za primenu u Evropi, mogu koristiti bilo gde, pod uslovom da kliničari imaju pristup svim resursima i iskustva potrebna za obezbeđivanje savremene neonatalne intenzivne nege.

Iako je RDS primarno poremećaj nastao usled nedostatka surfaktanta koji izaziva plućnu insuficijenciju ubrzo nakon rođenja, klasični opis RDS-a menjao se tokom godina s napretkom lečenja. Danas su retki rendgenski snimci sa „zamagljenom slikom pluća i aerobronhogramom“, i to zbog rane terapije surfaktantom i rane primene kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima (CPAP). Definicije koje se zasnivaju na analizi gasova u krvi postaju suviše jer su se kliničari okrenuli pragmatičnijoj primeni surfaktanta zasnovanoj na kliničkoj proceni funkcije disanja i potreba za kiseonikom vrlo rano u kliničkom toku. Zato je teško odrediti koliko novorođenčadi ima pravi RDS. Od 8156 novorođenčadi iz Evrope čiji su podaci bili

dostavljeni *Vermont Oxford Networku* tokom 2017. godine oko 80% novorođenčadi rođene sa 28 nedelja gestacije bilo je pod šifrom RDS-a, a procenat se povećavao do 90% onih rođenih sa 24 gestacione nedelje [7].

Surfaktant je primenjen kod 55% prevremeno rođene novorođenčadi s vrlo malom telesnom masom na rođenju (VLBW), 27% u porođajnoj sali, a 29% manje od dva sata posle rođenja, što pokazuje da se profilaktički surfaktant još uvek koristi. Hronična bolest pluća (ili BPD) bila je šifra kod 18% VLBW novorođenčadi u Evropi.

Cilj lečenja RDS-a jeste da se sprovedu intervencije koje će omogućiti maksimalno preživljavanje, a eventualne neželjene efekte svesti na minimum, uključujući bronhopulmonalnu displaziju (BPD). U okviru kliničkih ispitivanja testiraju se mnoge strategije i terapije za prevenciju i lečenje RDS-a, a veliki broj novih studija uvršćen je u novije sistemске preglede. Ove smernice ažuriraju prethodna četiri izdanja smernica, i to nakon obavljenog kritičkog pregleda većine podataka dostupnih krajem 2018. Ponovo je primenjen sličan format sumiranja strategija lečenja, a posle kojih slede preporuke zasnovane na dokazima, a koje su podržane rezultatima dobijenim pomoću sistema stepenovanja, kako bi se prikazali stavovi autora o kvalitetu dokaza koji podržavaju svaku od preporuka [8]. Kvalitet dokaza i stepen preporuka prikazani su u tabeli 1. Sažetak preporuka prikazan je u Dodatku 1.

Tabela 1. Prikaz kvaliteta dokaza i stepen preporuka

Kvalitet dokaza	
Visok kvalitet	A
Umeren kvalitet	B
Nizak kvalitet	C
Vrlo nizak kvalitet	D
Stepen preporuka	
Jaka preporuka za primenu intervencije	1
Slaba preporuka za primenu intervencije	2

Prenatalno zbrinjavanje

Nedostatak prenatalnog zbrinjavanja povećava rizik od smrti ili teškog morbiditeta [9]. U načelu ne postoje opšteprimenljiva efikasna sredstva za sprečavanje spontanog ili elektivnih prevremenih porođaja. Međutim, davanje progesterona trudnicama koje su u riziku od spontanog prevremenog porođaja, bilo zbog prethodnog prevremenog porođaja ili uočenog kratkog grlića materice (cerviksa), povezano je sa smanjenjem broja prevremenih porođaja i manjim neonatalnim mortalitetom [10, 11]. Može se preporučiti rutinsko merenje dužine grlića materice u

populaciji žena koje su u riziku od prevremenog porođaja, ali ne i u populaciji sa opšte malim rizikom i/ili vrlo malom incidencom kratkog cerviksa [12]. Serklaž grlića materice takođe može smanjiti broj prevremenih porođaja žena s visokorizičnim jedno-plodnim trudnoćama [13]. Danas izazov predstavlja rana identifikacija visokorizičnih trudnoća čiji je cilj efektivna prevencija prevremenog porođaja.

Postupci u cilju poboljšanja ishoda bolesti i sprečavanja RDS-a počinju da se primenjuju i pre rođenja. Često se javljaju znaci koji upozoravaju na preteći prevremeni porođaj, pa se u tim slučajevima razmatraju intervencije za produžavanje trudnoće ili smanjenje rizika od nepovoljnog ishoda „pripremanjem“ fetusa. Merenje dužine grlića materice, u kombinaciji s biomarkerom, može da odredi koje su žene zaista pod rizikom od porođaja u narednih 7 dana i dozvoli razumniju upotrebu prenatalnih tretmana [14]. Trudnice koje su u visokom riziku od prevremenog porođaja treba, ukoliko je moguće, transportovati u tercijarne centre koji raspolažu stručnjacima odgovarajućih veština jer se najbolji ishod postiže u centrima s visokim protokom VLBW novorođenčadi [15]. Ako dođe do prevremene rupture plodovih ovojaka (PROM), prevremeni porođaj se može odložiti upotrebom antibiotika i tako smanjiti neonatalni morbiditet, mada treba izbegavati primenu amoksiklava zbog njegove povezanosti s povećanim rizikom od nekrotizirajućeg enterokolitisa – NEC [16]. Davanjem magnezijum-sulfata ($MgSO_4$) ženama u riziku od skorog prevremenog porođaja smanjuje se učestalost cerebralne paralize do druge godine za oko 30% [17] iako dugoročnija korist nije dovoljno jasna [18]. Tokolitički lekovi se mogu nakratko upotrebiti za odlaganje porođaja kako bi se omogućio bezbedan transport u perinatalni centar i produžilo vreme za delovanje prenatalno datih kortikosteroida, iako tokolitički lekovi nemaju direktan koristan efekat na fetus [19]. S obzirom na njihovu ograničenu vrednost, treba uzimati u obzir samo primenu lekova koji su bezbedni za majku, kao što su antagonisti oksitocina ili blokatori kalcijumovih kanala [20].

Jednokratno prenatalno davanje kortikosteroida trudnicama čiji se prevremeni porođaj očekuje povećava preživljavanje, smanjuje RDS, NEC i intraventrikularno krvarenje, i ne čini se da je povezana s bilo kakvim značajnim neželjenim dejstvom na majku, ili kratkoročnim neželjenim dejstvom na fetus [21]. Prenatalna davanje kortikosteroida kortikosteroidna terapija se preporučuje svim trudnicama kojima prethodi prevremeni porođaj pre 34. nedelje gestacije, kada se očekuje aktivno zbrinjavanje novorođenčeta.

Iako postoji malo podataka u randomizovanim kontrolisanim studijama (RCT) novorođenčadi sa manje od 25. nedelja gestacije, opservacione studije

pokazuju da kortikosteroidi dati prenatalno zajedno s drugim aktivnim terapijskim postupcima smanjuju mortalitet novorođenčadi čak i u tako niskim nedeljama gestacije kao što je 22. nedelja [22]. U trudnoćama koje se završavaju porođajem između 34. i 36. nedelje gestacije pokazalo se da kortikosteroidi dati prenatalno takođe smanjuju rizik od kratkoročnog respiratornog morbiditeta, ali ne i mortaliteta, i da postoji rizik od neonatalne hipoglikemije [23]. Podaci o dužem praćenju uveliko ohrabruju iako nisu dorečeni [24], i s obzirom na mogućnost dugoročnih nuspojava, kortikosteroidi se trenutno ne preporučuju ženama u spontanom porođaju nakon 34. nedelje [25]. Ako se daju pre elektivnog carskog reza (CS) do 39. nedelje, smanjuje se rizik da će novorođenče biti primljeno na odeljenje neonatalne intenzivne nege (NICU), iako je više od 20 novorođenčadi zahtevalo tretman i nedovoljno je podataka o praćenju terminske novorođenčadi koja su bila izložena kortikosteroidima prenatalno [26]. Optimalan tretman u odnosu na interval porođaja je više od 24 h, a manje od 7 dana od početka davanja kortikosteroida; a nakon 14 dana smanjuje se korist od davanja kortikosteroida. Korisni efekti prve doze prenatalnih kortikosteroida počinju kroz nekoliko sati, tako da unapređena dilatacija ne bi trebalo da bude razlog da se terapija ne primeni, a isto može da važi i za $MgSO_4$ [27]. Još uvek se raspravlja o tome da li kortikosteroidna terapija treba da se ponovi jednu ili dve nedelje posle prvog davanja kod žena u riziku od pretećeg prevremenog porođaja. Ponovljena terapija smanjuje rizik od potebe za respiratornom podrškom; međutim, smanjuje fetalni rast, a ponovljene doze ne smanjuju mortalitet ili druge ozbiljne zdravstvene probleme. U pratećim ispitivanjima nije uočen negativan efekat na neurosenzornu sposobnost, ali nedostaju podaci o mogućim dugoročnim štetnim efektima [28, 29]. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje da se može razmotriti primena jednokratno ponovljeno davanje kortikosteroida ako u roku od 7 dana posle davanja inicijalne terapije ne nastupi prevremeni porođaj, a postoji visoki rizik od prevremenog porođaja u narednih 7 dana [30]. Malo je verovatno da ponovljeno davanje terapije posle 32. gestacione nedelje poboljšavaju ishod [31].

Kortikosteroidi su snažni lekovi s mnogo potencijalnih neželjenih dejstava. Kada se pravilno upotrebe, poboljšavaju ishod. Ako ne, onda mogu da preovladaju neželjena dejstva, kao što su pogoršanje fetalnog i placentalnog rasta, apoptoza u mozgu i povećan rizik od infekcija. Upotrebu kortikosteroida treba smanjiti sa adekvatnom procenom rizika od prevremenog porođaja i izbegavanjem ranog elektivnog carskog reza. U nekim slučajevima kada je neophodan rani carski rez, uspostavljanje zrelosti fetalnih pluća može biti bolje od davanja

kortikosteroida svim ženama [32]. Mali je broj dokaza da je porođaj carskim rezom povoljniji za prevremeno rođenu novorođenčad od prirodnog porođaja vaginalnim putem.

Preporuke

- 1 Trudnice koje su u visokom riziku od prevremenog porođaja <28–30. nedelja gestacije treba prebaciti u perinatalne centre koji imaju iskustvo u terapiji RDS-a (C1).
- 2 Kliničari treba da daju jednokratno kortikosteroide prenatalno svim trudnicama koje su u riziku od prevremenog porođaja, od momenta kada se trudnoća smatra potencijalno održivom do pune 34. nedelje gestacije, najbolje barem 24 h pre porođaja (A1).
- 3 Ponovljena jednokratna primena kortikosteroida prenatalno može se primeniti zbog pretećeg prevremenog porođaja pre 32. nedelje gestacije ako je prva doza prethodno data barem pre više od jedne do dve nedelje (A2).
- 4 Trudnicama u riziku od skorog prevremenog porođaja treba dati magnezijum-sulfat (MgSO₄) pre 32. nedelje gestacije (A2).
- 5 Trudnicama sa simptomima prevremenog porođaja treba izmeriti dužinu grlića materice i fibronektin kako bi se sprečile nepotrebna hospitalizacija i upotreba tokolitičkih lekova i/ili kortikosteroida (B2).
- 6 Kliničari treba da razmotre kratkoročno davanje tokolitičkih lekova trudnicama kojima prethodi porođaj znatno pre termina kako bi se omogućila jednokratna primena kortikosteroida u perinatalnom periodu i/ili transfer *in utero* do perinatalnog centra (B1).

Stabilizacija u porođajnoj sali

Evropske smernice za reanimaciju (*European Resuscitation Guidelines*) treba koristiti kod asfikične novorođenčadi sa hipoksijom, kojoj je potrebno hitno otvoriti disajne puteve i pluća da bi se uspostavio srčani rad [33]. Prevremeno rođena novorođenčad sa RDS-om obično pokušava da diše tokom tranzicije na rođenje [34] iako se kasnije može boriti da održi adekvatnu alveolarnu aeraciju. Stoga je „suportivna tranzicija” pre nego „oživljavanje” u većini slučajeva poželjniji termin u lečenju RDS-a, a tek rođenoj novorođenčadi trebalo bi omogućiti laganu tranziciju dok je izložena minimalnom broju intervencija koje bi mogle biti štetne [35]. Rođenjem se smatra trenutak kada fetus potpuno izađe iz materice, i tada treba da počnu sva merenja.

Određivanje pravog vremena za podvezivanje pupčane vrpce je važan prvi korak. Podvezivanje pupčane vrpce pre iniciranja disanja rezultira prolaznom akutnom redukcijom punjenja leve pretkomore, što dovodi do iznenadnog pada

volumena (outputa) leve komore. Odlaganje „fiziološkog” podvezivanja dok se ne uspostavi aeracija pluća rezultira mnogo mirnijom tranzicijom i manjom bradikardijom na animalnim modelima [36]. U jednoj australijskoj studiji placentofetalne transfuzije bilo je randomizovano 1600 novorođenčadi <30 nedelja gestacije, na neposredno (u roku od 10 sekundi) ili odloženo podvezivanje pupčane vrpce (posle 60 sekundi ili kasnije) [37]. Međutim, čak i ovako opsežna studija nije bila dovoljna da se napravi razlika između primarnog smrtnog ishoda ili značajnog morbiditeta. Objedinjavanje ovih podataka u meta-analizi s drugim istraživanjima pokazalo je znatno smanjenje smrtnosti u bolnici prevremeno tek rođene novorođenčadi kod koje je podvezivanje pupčane vrpce bilo odloženo [38].

Specijalistička oprema za reanimaciju dizajnirana tako da održava telesnu temperaturu čini izvodljivom naprednu reanimaciju sa intaktnom pupčanom vrpcom [39]. Potiskivanje krvi kroz pupčanu vrpcu (*milking*) može biti alternativa odloženom podvezivanju pupčane vrpce u hitnim situacijama [40]. Dva randomizovana istraživanja koja su obuhvatala 255 novorođene dece <33. nedelje gestacije jasno su pokazala da je kratkoročan ishod sasvim ekvivalentan [41], a jedna naknadna studija pokazala je bolje kognitivne i jezičke veštine onih randomizovanih za *milking* pupčane vrpce [42]. Međutim, istraživanja na životinjama pokazala su da *milking* pupčane vrpce izaziva značajan hemodinamski poremećaj, a jedno nedavno kliničko ispitivanje pokazalo je četverostruko povećanje incidence jakog intraventrikularnog krvarenja sa *milking* pupčane vrpce u poređenju sa odloženim podvezivanjem pupčane vrpce prevremeno rođene novorođenčadi, što dovodi bezbednost ove metode u pitanje [43]. Novorođenče treba staviti nakon rođenja u čistu polietilensku vreću i pod grejno telo za održavanje telesne temperature (videti dalje u tekstu).

Stimulacijom tek rođenog novorođenčeta u toku stabilizacije pomaže se uspostavljanje regularne respiracije [44]. Kod novorođenčadi koja spontano diše treba radije početi CPAP nego je intubirati u porođajnoj sali, a da bi se smanjio rizik od BPD-a [45]. Rutinska sukcija (usisavanje) disajnih puteva pre početka CPAP nije delotvorna [46]. Idealan nivo CPAP-a nije poznat, ali je u većini studija korišćen nivo od najmanje 6 cm H₂O, a u nekima čak 9 cm H₂O. Korišćenje viših pritisaka sve do 20–25 cm H₂O u periodu od oko 10–15 sekundi prilikom inicijacije disanja (održavana inflacija ili SI) ispitivano je kao način izbegavanja intubacije. Međutim, kliničke studije su bile razočaravajuće, bez neke očigledne vrednosti SI [47]. Ispitivanje održavane inflacije pluća

tek rođene novorođenčadi (*Sustained Inflation of Infants Lungs – SAIL*) brzo je okončano zbog veoma velikog broja ranih smrtnih ishoda novorođenčadi koja je bila pod intervencijom [48], tako da sve dok se ne analizaju raspoloživi podaci, SI treba koristiti samo u kliničkim istraživanjima. Za obezbeđenje merljivog CPAP-a od rođenja bolji je izbor uređaj sa T-nastavkom nego samoinflatorna anestetička vrećica [49], a inicijalni interfejs može biti ili maska za lice ili kratka nazalna kanila [50]. Obezbeđivanje samo CPAP-a je idealno, dok bi rutinsku upotrebu insuflacije pozitivnog pritiska trebalo što je moguće manje primenjivati [51] iako blaga ventilacija pozitivnim pritiskom može biti potrebna za novorođenčad koja ostane apnoična ili bradikardična. Grejanje i vlaženje gasova koji se koriste za stabilizaciju idealni su za sprečavanje gubitka toplote [52]. Neposredno zamotavanje u polietilensku vrećicu takođe smanjuje gubitak toplote [53], a povišenje temperature sredine u porođajnoj sali na oko 26°C takođe se preporučuje za novorođenčad manju od 28 nedelja [33]. Grejani, ovlaženi kiseonik isporučen nazalnom kanilom visokog protoka (HFNC) takođe je proučavan kao primaran način respiratorne podrške, ali se pokazao inferiornim u odnosu na CPAP u smislu neuspeha, pa je često bilo potrebno novorođenčad randomizovanu za HFNC spasavati CPAP-om kako bi se sprečila intubacija [54].

Merenje srčanog ritma je važno za procenu dobrog stanja tokom tranzicije. Brzina otkucaja srca <100/min duže od 2 minuta u prvih 5 minuta nakon rođenja povezana je sa 4,5 strukim porastom mortaliteta [55]. Monitoring srčanog ritma može se uraditi pomoću stetoscopa, elektrokardiografije, pulsne oksimetrije ili fotopletizmografije. Signali pulsne oksimetrije su često odloženi do jednog minuta. Auskultacija stetoskopom možda nije dovoljno precizna kao EKG kod određivanja otkucaja srca tokom tranzicije; međutim, u većini jedinica u današnje vreme, EKG nije generalno dostupan [56]. Pod uslovom da brzina otkucaja srca zadovoljava, cilj je, gde je to moguće, oponašati normalnu tranziciju saturaciju merenu na desnoj ruci pulsnom oksimetrijom sa zasićenjem, koje se postepeno povećava od oko 60–90% u prvih 10 minuta nakon rođenja. Zato na raspolaganju treba da bude mešavina vazduha i kiseonika. Kod terminske novorođenčadi kojoj je potrebna reanimacija smanjen je mortalitet kada se koristi frakcija udahnutog kiseonika (FiO₂) 0,21 nego 1,0 [57]. Postoje dokazi o povećanom oksidativnom stresu prevremeno rođene novorođenčadi kada se počne sa 100% kiseonika. Međutim, još uvek nisu utvrđeni dugoročni efekti izloženosti visokom ili niskom nivou kiseonika pri rođenju prevremeno rođene novorođenčadi [58]. Opservacione studije su iznele sve veću zabrinutost

zbog započinjanja davanja vazduha ekstremno prevremeno rođenoj novorođenčadi zbog slabijeg oporavka od bradikardije i povećanog mortaliteta najmanje novorođenčadi [59]. Čak je kombinacija bradikardije (<100/min) i nižeg SpO₂ (<80%) u prvih 5 minuta povezana sa smrtnim ishodom ili intrakranijalnim krvarenjem [60]. U toku su dalja ispitivanja koja treba da reše ovo pitanje. Za sada se zna da prilikom titriranja kiseonika većina novorođenčadi završi sa oko 30–40% kiseonika za 10 minuta, pa verujemo da je razumno prevremeno rođenoj novorođenčadi do 28 nedelja gestacije početi davati oko 30% kiseonika sve dok ne bude više dostupnih podataka [61]. Za one između 28. i 31. nedelje gestacije preporučuje se 21–30% kiseonika [62].

Intubacija radi stabilizacije opravdana je samo za mali broj novorođene dece. Ako je intubacija neophodna, pravilna postavka endotrahealnog tubusa može se klinički brzo proveriti auskultacijom i korišćenjem kolorimetrijskog uređaja za detekciju CO₂ pre primene surfaktanta, što se u većini slučajeva može uraditi pre radiografske potvrde RDS-a.

Preporuke

- 1 Odložiti podvezivanje pupčane vrpce najmanje 60 sekundi da bi se pospešila placentofetalna transfuzija (**A1**).
- 2 Novorođenčad koja spontano diše treba stabilizovati pomoću CPAP-a od najmanje 6 cm H₂O stuba preko maske ili nazalne kanile (**B1**). Ne koristiti SI pošto od toga nema dugoročnije koristi (**B1**). Blaga inflacija pluća pozitivnim pritiskom korišćenjem pika inspiratornog pritiska (PIP) od oko 20–25 cm H₂O treba da se primeni kod uporno apnoične ili bradikardične novorođenčadi.
- 3 Kiseonik za reanimaciju treba da se kontroliše blenderom. Koristiti inicijalni FiO₂ od 0.30 za novorođenčad < 28. nedelje gestacije, a 0.21–0.30 za novorođenčad od 28–31. nedelje, 0.21 za 32. i više nedelja gestacije. FiO₂ prilagođavanja gore–dole treba činiti uz upotrebu pulsne oksimetrije (**B2**).
- 4 Za novorođenčad <32. nedelje gestacije, SpO₂ od 80% ili veći (i srčani ritam veći od 100/min) treba da se postigne u roku od 5 minuta (**C2**).
- 5 Intubaciju treba rezervisati samo za novorođenčad koja nije reagovala na ventilaciju pozitivnim pritiskom preko maske za lice ili preko nazalnih kanila (**A1**). Novorođenčadi kojoj je neophodna intubacija za stabilizaciju treba dati surfaktant (**B1**).
- 6 Plastične vrećice ili okluzivno umotavanje pod radijantnim grejačem treba koristiti za vreme stabilizacije u porođajnoj sali za novorođenčad <28. nedelja gestacije kako bi se smanjio rizik od hipotermije (**A1**).

Terapija surfaktantom

Terapija surfaktantom ima važnu ulogu u lečenju novorođenčadi sa RDS-om pošto smanjuje pneumotoraks i povećava mogućnost preživljavanja. Međutim, intratrahealna primena zahteva veštinu jer može prouzrokovati štetu, naročito ako se nekontrolisani pozitivni pritisak primenjuje na pluća novorođenčeta. Pre 2013. godine, profilaktičko davanje surfaktanta preporučivalo se za najmanju novorođenčad jer je u obavljenim kliničkim istraživanjima u eri pre-CPAP-a omogućio bolje preživljavanje [63]. Posle 2013. godine povećana upotreba prenatalnih kortikosteroida i rana inicijacija CPAP-a pokazuju najbolji ishod ako je surfaktant rezervisan za novorođenčad s kliničkim znacima RDS-a, a kod najmanje novorođenčadi ranom inicijacijom CPAP-a mogu da se izbegnu štetni efekti intubacije i mehaničke ventilacije (MV) tokom tranzicione faze. Sveobuhvatni cilj je da se, ako je moguće, izbegne invazivna MV dok nastojimo da primenimo surfaktant što pre u toku RDS-a kada se smatra potrebnim.

Metode za primenu surfaktanta

Surfaktant treba da primenjuje iskusen kliničar, spretno u obavljanju intubacije i sposoban da obezbedi MV ako je potrebno. U većini dosadašnjih kliničkih ispitivanja surfaktanta primenjivana je trahealna intubacija, bolus instilacija da se surfaktant distribuira korišćenjem intermitentne ventilacije pozitivnim pritiskom, bilo manuelne, bilo pomoću ventilatora, a potom je s porastom komplijanse pluća sledio period odvikavanja od MV. INSURE tehnika (intubacija–surfaktant–ekstubacija do CPAP-a) omogućava davanje surfaktanta bez MV-e, a ranije je bila odobrena zato što smanjuje BPD [64]. Poslednje decenije opisane su nove metode za primenu surfaktanta kod novorođenčeta koje spontano diše na CPAP-u korišćenjem finog katetera ubačenog u traheju pod direktnim ili video-laringoskopom, čime se izbegava izlaganje ventilaciji pozitivnim pritiskom. Specijalni kateteri dizajnirani za ovu metodu poznatu pod nazivom „manje invazivna primena surfaktanta” (LISA – *Less Invasive Surfactant Administration*) dostupni su na tržištu. Nakon objavljenih smernica 2016. godine urađena su dalja randomizovana ispitivanja i metaanalize da se uporede ove metode. Ispitivanja su pokazala da je LISA superiornija u pogledu smanjenja potrebe za MV-om i udruženog ishoda smrti ili BPD-a [65]. Međutim, ove metaanalize uključuju neka istraživanja koja su ostala otvorena za eventualnu pristrasnost i koja možda nisu pogodna za uključivanje u ozbiljniji sistematski pregled. Ipak, studije boljeg kvaliteta, kao što su one u okviru *German neonatal network*, pokazuju trend poboljšanja u korist LISA-e, pa je razumno preporučiti je kao optimalnu metodu primene surfaktanta za novorođenčad koja spontano

diše i koja je stabilna na CPAP-u. Na nekim odeljenjima koristi se i strategija profilaktičke LISA za najmanje bebe iako to još nije ispitano u okviru randomizovanih kontrolisanih studija [66]. Jedna od prednosti LISA metode je da je iskušenje, da se nakon primene surfaktanta nastavi sa MV-om, eliminisano. Ovim postaje kompleksnije pitanje sedacije tokom procedure. Smatra se dobrom praksom izbegavanje neudobnosti tokom elektivne intubacije korišćenjem sedativa ili analgetika kao što su fentanil, propofol ili midazolam (videti dalje u tekstu). Upotreba malih doza sedativa pre laringoskopije za LISA metodu tehnički je izvodljiva, čini da novorođenčetu bude manje neudobno, ali povećava rizik od neuspeha CPAP-a [67]. Trenutno nema jasnog odgovora na to da li treba rutinski sedirati za LISA metodu, pa neonatolozi to treba individualno da odluče.

Primena surfaktanta nebulizacijom bila bi zaista neinvazivna. S razvojem raspršivača s vibracionom membranom moguće je atomizovati surfaktant iako je samo jedno kliničko ispitivanje pokazalo da nebulizovani surfaktant kada je na CPAP-u smanjuje potrebu za MV-om u odnosu na sam CPAP, pa je ovaj nalaz bio ograničen na podgrupu zrelije novorođenčadi od 32–33 nedelje [68]. U toku su dalja ispitivanja nebulizacije. Surfaktant se takođe primenjuje kroz disajne puteve laringealne maske, a jedno kliničko ispitivanje pokazalo je da se time smanjuje potreba za intubacijom i MV-om [69]. Međutim, veličina trenutno dostupnih laringealnih maski ograničava upotrebu metode na relativno zrelo prevremeno rođenu novorođenčad, a rutinska upotreba kod manje novorođenčadi s najvećim rizikom od BPD-a ne preporučuje se [70]. Faringealno taloženje surfaktanta na rođenju takođe se trenutno ispituje u okviru kliničkih studija.

Kada treba primeniti terapiju surfaktantom?

Ako je intubacija neophodna u toku stabilizacije, treba odmah primeniti surfaktant jer je glavni razlog izbegavanja profilaktičke primene surfaktanta, u stvari, izbegavanje intubacije. Mnoga prevremeno rođena novorođenčad uspešno prolazi tranziciju na CPAP-u. Kod novorođenčadi sa RDS-om progresivno se pogoršava oboljenje pluća, klinički se prikazujući povećanim radom disanja, sternalnom recesijom i povećanjem potrebe za kiseonikom da bi se održalo normalno zasićenje. Spontani oporavak obično počinje posle 48–72 h, a neka novorođenčad s lakšom bolešću može da preživi bez primene surfaktanta, čime se izbegavaju neprijatnost laringoskopije i potencijalni štetni efekti intubacije. Rana istraživanja pokazuju da primena surfaktanta ranije u toku bolesti bolje deluje nego kasnije u pogledu smanjenja *air leak*a (curenja vazduha) [71] i izbegavanja MV ukoliko

se koristi INSURE tehnika. To stavlja neonatologe pred dilemu. Trenutno se ozbiljnost RDS-a može odrediti samo klinički, korišćenjem kombinacije FiO_2 radi održavanja normalne saturacije, uz procenu rada disanja i stepena aeracije pluća na rendgenskom snimku pluća, a na sve to može uticati CPAP. Ultrazvuk pluća može biti korisna dopuna u kliničkom odlučivanju iskusnih stručnjaka u vezi s plućima obolelim od RDS-a koja imaju specifičan izgled, koji se može razlikovati od drugih uobičajenih neonatalnih respiratornih poremećaja [73] i ima potencijal da smanji izlaganje rendgenskim zracima [74]. Brzi testovi na odeljenju za tačno određivanje prisustva ili odsustva surfaktanta u želudačnom aspiratu trenutno se testiraju u okviru kliničkih ispitivanja [75]. U Smernicama iz 2013. godine predložena je primena surfaktanta kada je $\text{FiO}_2 > 0.30$ za vrlo nezrelu novorođenčad, a $\text{FiO}_2 > 0.40$ za zreliju novorođenčad, bazirano na pragovima korišćenim u okviru ranih kliničkih ispitivanja. Opservacione studije su potvrdile da je FiO_2 koji prelazi 0.30 u prvim satima nakon

rođenja novorođenčadi na CPAP-u relativno dobar test za predviđanje kasnijih neuspeha CPAP-a [76]. Zato se preporučuje da prag $\text{FiO}_2 > 0.30$ bude korišćen za svu novorođenčad s kliničkom dijagnozom RDS-a, posebno u ranoj fazi pogoršanja bolesti.

Može biti potrebno dati više od jedne doze surfaktanta. Klinička ispitivanja višestrukih doza surfaktanta u poređenju s jednom dozom pokazala su manji broj *air leaka* mada su ta ispitivanja sprovedena u vreme kada se novorođenčad održavala na MV-i. Danas se mnoga novorođenčad održava na neinvazivnoj ventilaciji čak i kada je neophodna primena surfaktanta. Potreba za ponovljenom dozom može se smanjiti na minimum upotrebom veće doze od 200 mg/kg poraktanta alfa [77]. Predviđanjem neuspeha INSURE tehnike korišćenjem kliničkih kriterijuma i gasova u krvi može se odrediti populacija koju je razumno održavati na MV-i neko vreme nakon primene surfaktanta [78, 79].

Tabela 2. Preparati surfaktanta (životinjskog porekla) odobreni u Evropi 2018. godine

Generičko ime	Zaštićeno ime	Izvor	Proizvođač	Doza (volumen)
Beractant	Survanta®	Goveđi	Ross Laboratories (SAD)	100 mg/kg/doza (4 mL/kg)
Bovactant	Alveofact®	Goveđi	Lyomark (Nemačka)	50 mg/kg/doza (1,2 mL/kg)
Poractant alfa	Curosurf®	Svinjski	Chiesi Farmaceutici (Italija)	100–200 mg/kg/doza (1,25–2,5 mL/kg)

Preparati surfaktanta

U tabeli br. 2 prikazani su preparati surfaktanta dostupni u Evropi. Sintetski surfaktanti koji sadrže analoge i SP-B i SP-C takođe su trenutno u fazi evaluacije u okviru kliničkih ispitivanja [80]. Surfaktanti životinjskog porekla upoređeni su u sistematskim pregledima [77]. Direktna poređenja pojedinih surfaktanata uglavnom pokazuju da su oni slično efikasni kada se koriste u sličnim dozama. Postoji, međutim, prednost u pogledu preživljavanja kada se doza od 200 mg/kg poraktanta alfa uporedila sa 100 mg/kg beraktanta ili sa 100 mg/kg poraktanta alfa za lečenje RDS-a [77]. Surfaktant u kombinaciji sa budesonidom značajno smanjuje BPD [81] iako su neophodna dalja opsežnija ispitivanja i dugoročno praćenje pre nego što se to može preporučiti [82].

- Novorođenčad sa RDS-om treba da primi terapiju spasavanja surfaktanta na samom početku obojenja. Predloženi protokol bi značio da se leči novorođenčad čije se stanje pogoršava kada je $\text{FiO}_2 > 0,30$ na CPAP pritisku od barem 6 cm H_2O (B2).
- Poraktant alfa u inicijalnoj dozi od 200 mg/kg bolji je od 100 mg/kg poraktanta alfa ili 100 mg/kg beraktanta za terapiju spasavanja (A1).
- LISA je poželjnija metoda primene surfaktanta za novorođenčad koja spontano diše na CPAP-u, pod uslovom da je obavlja kliničar iskusan u ovoj tehnici (B2).
- Drugu, a ponekad i treću dozu surfaktanta treba dati ukoliko postoji aktuelan dokaz RDS-a, kao što su uporna potreba za kiseonikom, a drugi su problemi isključeni (A1).

Preporuke

- Novorođenčadi sa RDS-om treba dati preparat surfaktanta životinjskog porekla (A1).
- Praksa ranog davanja surfaktanta za spasavanje treba da bude standardna (A1), ali u određenim situacijama surfaktant treba primeniti u porođajnoj sali, kao kod novorođenčadi kojoj je potrebna intubacija radi stabilizacije (A1).

Suplementacija kiseonikom posle stabilizacije

Malo toga se promenilo poslednje tri godine u pogledu redefinisavanja prethodnih preporuka za ciljanu saturaciju kiseonikom, bazirano na podacima iz NeOProm-ove saradnje (*Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration*) [83]. Težnja ka nižim saturacijama (85–89 versus 91–95%) smanjuje rizik od teške retinopatije prematuriteta

(ROP), ali na teret povećanja mortaliteta (relativni rizik [RR] 1.17; 95% interval pouzdanosti [CI] 1.04–1.31) i NEC-a. Zato su preporuke ostale nepromenjene, sa targetom između 90 i 94%, i postavljanjem limita alarma između 89 i 95% iako je prihvaćeno da još uvek nije poznata idealna ciljana saturacija kiseonikom [84]. Epizode intermitentne hipoksemije i bradikardije u vezi su s povećanim rizikom od kasnije smrti ili invaliditeta sa 18 meseci, pa ih ako je moguće, treba izbegavati [85]. Nedavna veća ciljana saturacija povezana je s većom potrebom za tretmanom ROP-a [86], a u Švedskoj je efekat povećanog rizika od ROP-a negirao osetljivost slabog postnatalnog rasta za predviđanje ROP-a [87]. Servokontrolisani algoritmi kiseonika danas su dovoljno razvijeni da se saturacija održi u okviru ciljanog raspona tokom dužeg vremena, kako kod tek rođene novorođenčadi na ventilaciji, tako i kod one koja prima neinvazivnu respiratornu podršku, iako sva ispitivanja nisu bila dovoljna da se utvrdi da li imaju neki povoljan efekat [88, 89].

Preporuke

- 1 Kod prevremeno rođene novorođenčadi koja prima kiseonik saturacija treba da se održava između 90 i 94% (**B2**).
- 2 Da bi se ovo postiglo, preporučuju se limiti alarma od 89 do 95% (**D2**).

Neinvazivna respiratorna podrška

Nedavno je istaknuto da prevremeno rođena novorođenčad treba da bude tretirana bez MV kad god je to moguće i ukoliko je ventilacija potrebna minimalizovati trajanje upotrebe endotrahealnog tubusa. Upotreba neinvazivne respiratorne podrške povećala se s ekspanzijom metoda za njeno postizanje, ali često nema dovoljno podataka da se odredi koja od tih metoda je najefikasnija. CPAP se upotrebljava duže od 40 godina, s ranim studijama koje pokazuju da CPAP poboljšava oksigenaciju, reguliše disanje i deluje na smanjenja reintubacije nakon ekstubacije [90]. CPAP se danas preporučuje kao prvi optimalan način neinvazivne podrške mada se i drugi načini neinvazivne podrške od rođenja ispituju u okviru kliničkih ispitivanja [91].

CPAP obuhvata isporuku gasa, idealno zagrejanog i ovlaženog, s merljivim i kontrolisanim pritiskom. Pritisak se prenosi pomoću interfejsa, kao što su kratke mekane nazalne kanile ili maska čvrsto spojena s licem novorođenčeta kao zaptivka. Pritisak koji se prenosi do nazofarinksa po pravilu se održava između 5 i 9 cm H₂O, što ima nekoliko teoretskih prednosti, uključujući granjanje gornjih disajnih puteva, održavanje ekspanzije pluća i sprečavanje krajnjeg ek-

spiratornog alveolarnog kolapsa [92]. Visoki pritisci poboljšavaju oksigenaciju, ali potencijalno povećavaju rizik od curenja vazduha. Upotreba podvodne zaptivke za generisanje pritiska, ili *Bubble CPAP*, stvara male fluktuacije oko postavljenog pritiska za koji neki veruju da daje dodatnu prednost [93]. Koristeći drijver protok za generiranje, CPAP ima teoretsku prednost da rastereti ekspiratorni rad disanja (efekat Coanda) iako se nisu pokazale neke važne kliničke razlike između uređaja koji se koriste za isporuku CPAP-a, ali jednostavnost balona CPAP sistema omogućava njihovu upotrebu u sredinama s nižim prihodima [94]. Testovi u kojima se upoređuju interfejsi ne pokazuju razlike između nazalnih kanila i kratkih faringealnih tubusa za inicijalnu stabilizaciju u porođajnoj sali [50], ali za produženu upotrebu nazalna maska može biti najefikasnija [95]. Svi CPAP-ovi interfejsi nose rizik od izobličavanja lica i nazalne traume. Prilikom odvikavanja novorođenčeta od CPAP-a postepeni umesto iznenadni prekid pritiska pruža veću verovatnoću da će doći do odvikavanja na prvi pokušaj [96].

Bilevel CPAP ili BIPAP je varijanta CPAP-a kod koje se koriste male razlike pritiska između inspiratorne i ekspiratorne faze. Oni se obično isporučuju kroz drajver uređaje za protok CPAP-a i generišu nizak PIP od oko 9–11 cm H₂O uglavnom koristeći prilično niske stope od oko 20 sekundi i dugačko vreme inspiracije od oko 0,8 sekundi. Iako je popularan, nema dokaza da BIPAP ima bilo kakvu prednost nad CPAP-om, a bilo kakva klinička razlika može jednostavno biti odraz višeg sveukupnog srednjeg pritiska u disajnim putevima [97]. Moderni ventilatori sa senzorima za protok i pritisak takođe pružaju nazalnu intermitentnu ventilaciju s pozitivnim pritiskom, ili NIPPV (neinvazivna ventilacija pozitivnim pritiskom) koristeći pritisak sličan onome koji se koristi za invazivnu MV. Ovi udisaji mogu biti sinhronizovani s naporom disanja korišćenjem bilo abdominalne kapsule, bilo detekcijom malih promena pritiska u krugu. Novije metaanalize u studijama gde se koristio NIPPV kao alternativa CPAP-u posle ekstubacije pokazuju da smanjuje potrebu za reventilacijom i curenje vazduha, ali bez ikakvog smanjenja BPD-a [98]. Sinhronizacija nazalne ventilacije je najbolji ishod. Nema dovoljno dokaza za preporuku NIPPV-a kao primarnog načina respiratorne podrške u porođajnoj sali. Nazalni interfejsi s visokofrekventnom oscilatornom ventilacijom (HFOV) takođe se koriste, ali rezultati nisu ubedljivi [99, 100].

Zagrejani ovlašeni HFNC sve više se koristi kao alternativa CPAP-u. Sa HFNC, zagrejani/ovlašeni gas se unosi u nozdrve nazalnim kateterom posebno dizajniranim da ne zapuši nozdrve, po pravilu sa protokom između 2 i 8 L/min, s brzinom protoka odvikavanja

klinički utvrđenom tako da FiO_2 ostane nizak i s procenom rada disanja [101]. Dok se jedna količina pritiska po pravilu generiše unutar nazofarinksa, primarni način delovanja se verovatno odnosi na kondicioniranje gasa i nazofaringealni *washout* CO_2 mrtvog prostora. U kliničkim ispitivanjima, HFNC je veoma ekvivalentan CPAP-u za novorođenčad >28. nedelja koje je skinuta sa MV, i omogućava veću lakoću korišćenja i manje nazalnih trauma, iako ima manje podataka za manju novorođenčad [102]. Centri kojima je poznata upotreba HFNC-a tvrde da se može koristiti uz iskustvo za inicijalnu podršku čak i za neku od najmanje novorođenčadi [103, 104]. U HIPSTER studiji je upoređivan HFNC sa CPAP-om kao primaran način podrške u porođajnoj sali za tek rođenu novorođenčad >28. nedelja, ali je studija brzo prekinuta zato što je bilo neophodno spasavanje više novorođenčadi sa CPAP-om koja je počela sa HFNC-om [54]. CPAP trenutno ostaje poželjnija inicijalni metoda neinvazivne podrške.

Moguće je da će se narednih godina dalje usavršavati neinvazivna podrška. Bolja sinhronizacija ventilatorske podrške sa sopstvenim naporima disanja novorođenčeta može se postići upotrebom prirodno podešene ventilatorne pomoći, pa su hitno potrebna opsežna klinička ispitivanja novih načina podrške [105].

Preporuke

- 1 CPAP treba početi od rođenja sve novorođenčadi sa rizikom od RDS-a, kao što je ona <30. nedelja gestacije kojoj nije potrebna intubacija za stabilizaciju (A1).
- 2 Sistem koji isporučuje CPAP od male je važnosti; međutim, treba povezivati na kratke bi-nazalne kanile ili masku i primeniti startni pritisak od oko 6–8 cm H_2O (A2). Pozitivni krajnji ekspiratorni pritisak (PEEP) onda se može individualizovati zavisno od kliničkog stanja, oksigenacije i perfuzije (D2).
- 3 CPAP sa ranom primenom surfaktanta (terapija spasavanja) treba smatrati optimalim tretmanom za novorođenčad sa RDS-om (A1).
- 4 Sinhronizovani NIPPV, ako se isporučuje putem ventilatora pre nego BIPAP uređaja, može da smanji rizik od neuspeha ekstubacije, ali ne mora da pruži dugoročnu prednost, kao što je redukcija BDP-a (B2).
- 5 HFNC može se upotrebiti kao alternativa CPAP-u kod neke novorođenčadi u fazi odvikavanja s prednošću manje nazalnih trauma (B2).

Strategije za mehaničku ventilaciju

Uprkos najboljim namerama da se neinvazivna podrška usavrši do maksimuma, za mnogu malu no-

vorodenčad biće inicijalno neophodna MV, a kod oko polovine manjih od 28 nedelja gestacije neće uspeti prvi pokušaj ekstubacije, a to su oni s visokim mortalitetom i morbiditetom [106]. Cilj MV je da se obezbede „prihvatljivi“ gasovi u krvi i izbegnu povrede pluća koje su obično uzrokovane previsokom ili pre niskom isporukom pritiska. Princip MV je inflacija atelektatičnih pluća, optimizujući volumen pluća za ravnomernu distribuciju disajnih volumena pri pritisku podešenom za sprečavanje atelektaze i prekomerne distenzije. Preterana inflacija povećava rizik od curenja vazduha, kao što su pneumotoraks i pulmonalni intersticijalni emfizem. Ventilacijom pri suviše niskom pritisku rizikuje se da delovi pluća ponovo postanu atelektatični za vreme ekspiracije, što može izazvati inflamaciju.

Savremeni ventilatori sa sensorima za protok mogu tačno da mere volumene gasa koji ulazi i izlazi iz endotrahealnog tubusa i iskoriste te informacije za primenu limita na količinu isporučene podrške da bi se sprečila prekomerna distenzija. Ventilacija ciljanim volumenom (VTV) omogućava kliničarima obavljanje ventilacije s manje varijabilnim disajnim volumenima i pravovremenim odvikavanjem od pritiska s poboljšanjem plućne komplijanse. VTV u poređenju sa ventilacijom koja ima regulisan ciklus pritiska ima za rezultat manje provedeno vreme na ventilatoru, manje curenja vazduha i manje BPD [107]. Inicijalno postavljen disajni volumen od oko 5 mL/kg i procenjeni maksimalni PIP prema opservaciji pokretanja grudnog koša možda mora da se prilagodi sopstvenim respiratornim naporima novorođenčeta i proceni razmene gasova. Neophodan postavljeni disajni volumen možda bude potrebno povećati s povećanjem postnatalne starosti ako novorođenče ostane na ventilaciji [108]. „Otvorena pluća“ se održavaju podešavanjem PEEP-a sa optimalnim nivoom za određeno novorođenče, definisanim kao nivo na kome je FiO_2 najniži s prihvatljivim gasovima u krvi i hemodinamskom stabilnošću [109]. Podržavanje sopstvenih respiratornih napora novorođenčeta metodama kao što je podrška pritiskom pre nego sinhronizovana intermitentna obavezna ventilacija takođe se čini razumnim iako se nisu pokazale razlike u kliničkim ishodima [110].

HFOV (visokofrekventna oscilatorna ventilacija) alternativna je strategija konvencionalnoj MV, koja dopušta postizanje razmene gasova korišćenjem veoma niskog disajnog volumena koji se isporučuje po vrlo brzom stopi u pluća koja se održavaju otvorenim na optimalnoj inflaciji pomoću kontinuiranog distendiranog pritiska (CDP). Optimalan kontinuirani distendirani pritisak na HFOV-u određuje se klinički pronalaženjem pritiska na kome se oksigenacija pogoršava za vreme postepenog smanjenja od pune

inflacije i ciljanjem na 1–2 cm H₂O iznad te vrednosti [111]. Studije u kojima se HFOV poredila s konvencionalnom MV pokazale su umereno smanjenje bronhopulmonalne displazije (BPD) u grupi na HFOV-u iako se u relativno malom broju ispitivanja ciljani volumen koristi u funkciji konvencionalne MV [112]. Ciljanje volumena u HFOV može smanjiti varijabilnost CO₂ i omogućiti korišćenje još nižih disajnih volumena [113]. Neuronski prilagođeni ventilator kao pomoć ventilaciji omogućuje bolju sinhronizaciju podrške ventilatorom sa sopstvenim respiratornim potrebama novorođenčadi u realnom vremenu, ali su pre nego što se mogu dati preporuke potrebna dalja istraživanja efikasnosti ove metode [114]. Savremeni ventilatori imaju i opciju za servokontrolisanu isporuku kiseonika. Time se povećava vreme provedeno u željenom rasponu zasićenja i smanjuje se hiperoksija, ali nema ispitivanja koja pokazuju da se time poboljšava ishod [115, 116]. Koji god način ventilacije da se koristi u pojedinim odeljenjima, važno je da svi zaposleni budu upoznati kako se ona koristi.

Kada se jednom postigne stabilizacija na MV, a postoji spontano disanje, kliničari odmah treba da razmotre strategiju za odvikavanje od ventilacije. Nema dovoljno podataka u prilog bilo kom protokolu za odvikavanje [117]. Hipokapnija i jaka hiperkapnija povezane su s najgorim ishodom i treba ih izbegavati redovnim ili kontinuiranim određivanjem CO₂. VTV metoda omogućava automatsko odvikavanje od PIP-a (pika inspiratornog vazduha) *u pravo vreme* kada se poboljša komplijansa. Neko novorođenčadi je potrebna vrlo kratkotrajna ventilacija, naročito novorođenčadi sa RDS-om posle terapije surfaktantom, i ona se može brzo naviknuti na niže vrednosti ventilatora. Preporučuje se rana ekstubacija čak i za najmanju novorođenčad, uz uslov kliničke bezbednosti [118]. Veličina novorođenčeta, odsustvo restrikcije rasta, FiO₂ i gasovi u krvi, sve su to determinante uspeha ekstubacije [106]. Dužim održavanjem male novorođenčadi na niskoj stopi MV ne povećava se šansa za uspeh ekstubacije [119]. Ekstubacija može biti uspešna od 7 do 8 cm H₂O MAP na konvencionalnim metodama i od 8 do 9 cm H₂O CDP na HFOV. Ponekad se za procenu spremnosti za ekstubaciju koriste testovi spontanog disanja, ali je malo podataka koji pokazuju da su oni efikasni [120]. Ektubacija na relativno viši CPAP pritisak od 7–9 cm H₂O ili NIPPV povećava šanse za uspeh [121]. Još nekoliko strategija specifično se primenjuje za skraćivanje trajanja MV, uključujući dopuštenu hiperkapniju, kofeinsku terapiju, postnatalnu upotrebu kortikosteroida i izbegavanje prekomerne upotrebe sedativa.

Dopuštena hiperkapnija

Ciljanje nivoa arterijskog CO₂ u umerenom opsegu hiperkapnije prihvaćena je strategija za smanjenje vremena provedenog na MV [122]. U studiji PHELBI istraženo je tolerisanje čak i višeg PaCO₂ sve do oko 10 kPa u poređenju sa 8 kPa kod prevremeno rođene novorođenčadi <29. nedelja gestacije za prvih 14 dana. Analiza je urađena na 359 od planiranih 1.534 novorođenčadi nakon ranog prekida studije i ona je pokazala da nije bilo razlike u primarnom ishodu smrti ili BPD-a sa trendom lošijih rezultata u višoj ciljnoj grupi [123]. Nastavak ove kohortne studije i drugih studija pokazuje da nema dugoročnih štetnih posledica dopuštene hiperkapnije, pa je stoga razumljivo dopustiti umereni porast PaCO₂ tokom odvikavanja pod uslovom da je pH prihvatljiv [124].

Kofeinska terapija

Optimizovanje uspeha neinvazivne podrške obuhvata terapiju kofeinom kao stimulusa disanja. Većina informacija o kliničkim efektima kofeina dobijena je iz kohortne studije *Caffeine for Apnea of Prematurity* (CAP) u kojoj je 2006 novorođenčadi <1,251 g skinute s ventilacije ili sa apnoičnim epizodama randomizovano na kofeinsku ili placebo grupu. Kofein je olakšao raniju ekstubaciju uz redukciju BPD-a i omogućio bolji neurorazvojni ishod sa 18 meseci starosti [125, 126]. U ovoj kohortnoj studiji deca od 11 godina koja su lečena kofeinom imala su bolju respiratornu funkciju [127] i smanjen rizik od oštećenja motornih funkcija [128]. Profilaksa kofeinskom terapijom ubrzo nakon prijema postala je standardna, a na osnovu kohortnih studija koje su pokazale da je ranije iniciranje kofeina povezano s boljim ishodom [129]. Međutim, kliničko ispitivanje profilaktičkog kofeina u poređenju s placebom rano je napušteno zbog uočenih nepovoljnijih ishoda u grupi lečenoj kofeinom [130]. Standardna doza kofein-citrata iznosi 20 mg/kg kao udarna doza i 5–10 mg/kg kao dnevna doza održavanja. Veće doze sve do 20 mg/kg na dan mogu čak biti još efikasnije [131], ali su potrebna dalja ispitivanja u okviru randomizovanih studija jer su veće doze povezane i s povećanjem rizika od cerebelarnog krvarenja, hipertoničnošću i učestalijim napadima [132].

Postnatalni kortikosteroidi

Uprkos velikim naporima da se optimizuje upotreba neinvazivne podrške, neka novorođenčad će ostati na MV sa rizikom od upale pluća i povećanim rizikom od BPD. Ovaj ciklus je moguće prekinuti primenom sistemskih kortikosteroida. Danas postoji preko 50 randomizovanih kontrolisanih studija koje ispituju rizik i korist raznih režima kortikosteroida [133,134]. Deksametazon povećava šansu za uspeh

ekstubacije i smanjuje BPD, ali na štetu povećanog rizika od neurorazvojnih posledica ako se koristi u prvoj nedelji [133, 135]. Ranije smo preporučili da treba koristiti najmanju efektivnu dozu, i to samo za novorođenčad s najvećim rizikom od BPD-a, kao što je ona koja ostane zavisna od ventilatora posle jedne do dve nedelje. Postoje anegdoticni dokazi da početna mala doza deksametazona koja iznosi samo 0,05 mg/kg na dan može biti efikasna [136, 137], ali Minidex RCT nije uspeo da regrutuje dovoljno učesnika da se to potvrdi. Niska doza profilaktičkog hidrokortizona takođe je smanjila BPD [138] sa poboljšanim neurološkim ishodom u podgrupi novorođenčadi mlađe od 25. nedelja gestacije [139].

Inhaliran budesonid se čini očigledno logičnom alternativom za sistemske kortikosteroide. Nedavni *Cochrane* pregled rano inhaliranog budesonida pokazao je smanjenje BPD [140]. Studija NEUROSIS, posebno osmišljena i pokrenuta da pruži odgovor na ovo pitanje, potvrdila je da profilaktički inhaliran budesonid smanjuje i uporni duktus arteriozus (PDA) i BPD. Međutim, uočeno je zabrinjavajuće povećanje mortaliteta pre otpuštanja [141]. Praćenja NEUROSIS kohortne studije nisu pokazala razliku u neurorazvojnem ishodu, ali su ponovo izazvala zabrinutost zbog prekomernog mortaliteta novorođenčadi randomizovane da prima budesonid [142]. Metaanaliza 17 studija rano ili kasnije inhaliranih kortikosteroida koja je obuhvatila 1807 novorođene dece nije pokazala značajno smanjenje BPD-a (RR [95% CI] 0.79 [0.68–0.92]) bez ikakvog povećanja mortaliteta (RR [95%] CI] 1.04 [0.59–1.68]), što je ponovo potvrdilo da se inhalirani kortikosteroide mogu dodati lečenju razvoja BPD-a kod prevremeno rođene novorođenčadi (140, 143).

Bol i sedacija

Sedacija i analgezija su kontroverzne teme u lečenju RDS-a [144]. Broj bolnih procedura doživljenih u prvom mesecu života povezan je s niskim kognitivnim razvojem i posledicama na razvoj mozga – glave u 1. godini života iako je malo verovatno da su direktan uzrok i posledica svega toga [145]. Dok se vodi računa o udobnosti novorođenčeta, postoji napetost između adekvatne analgezije i efekata sedacije koji nanosi štetu, naročito pošto je istaknuto da trajanje invazivne respiratorne podrške treba svesti na minimum. Laringoskopija je nesumnjivo neudobna, ali pokušaj sa LISA metodom daje veću šansu za uspeh bez primene sedacije [67]. U toku planirane neurgentne intubacije mnogi kliničari radije koriste kombinaciju kratkodelujućih opijata, muskularnih relaksansa – miorelaksansa i atropina kako bi postigli najveću udobnost [146] i povećali šansu za uspešnu

intubaciju [147]. Dugoročno delujući muskularni relaksansi – miorelaksansi, kao što je vekuronijum, mogu povećati potrebu za ventilacijom i ne treba ih koristiti [148]. Rutinska sedacija ventilisane novorođenčadi opijatima ili midazolom nije dokazana [149, 150]. Sukrozna analgezija i druge nefarmakološke metode mogu se primeniti za smanjenje manjih bolova nastalih tokom ovih procedura [151].

Preporuke

- 1 Nakon stabilizacije novorođenčadi sa RDS-om treba koristiti mehaničku ventilaciju (MV) kada druge metode respiratorne podrške ne uspevaju (**A1**). Trajanje MV treba svesti na minimum (**B2**).
- 2 Primaran izbor metode ventilacije slobodna je odluka kliničara; međutim, ako se koristi konvencionalna MV, treba primeniti ciljanu ventilaciju disajnim volumenom (**A1**).
- 3 Kod odvajanja sa MV, razumljivo je tolerisati blag stepen hiperkapnije, pod uslovom da vrednost pH ostane iznad 7,22 (**B2**).
- 4 Kofein treba koristiti za olakšavanje odvajanja sa MV (**A1**). Ranu primenu kofeina treba razmotriti za novorođenčad s visokim rizikom od potrebe za MV, kao što je novorođenčad na neinvazivnoj respiratornoj podršci (**C1**).
- 5 Kratku snižavajuću kuru malih ili vrlo malih doza deksametazona treba razmotriti za olakšanje ekstubacije novorođenčadi koja ostaje na MV duže od jednu do dve nedelje (**A2**).
- 6 Inhalacioni kortikosteroide se ne mogu preporučiti za rutinsku upotrebu za novorođenčadi s visokim rizikom od BPD-a (**A2**).
- 7 Opioide treba koristiti selektivno kada je to indikovano mišljenjem kliničara i procenom pomoću indikatora bola (**D1**). Za prevremeno rođenu novorođenčad ne preporučuje se rutinska infuzija morfina ili midazolama (**A1**).

Praćenje i suportivna nega

Da bi se postigao najbolji ishod kod prevremeno rođene novorođenčadi sa RDS-om, bitna je optimalna suportivna nega, uz nadzor fizioloških varijabli. Blenderi za kiseonik treba da budu dostupni u porođajnoj sali i na odeljenju za intenzivnu negu novorođenčadi (NICU). Pulsna oksimetrija od rođenja pruža informaciju kakav je odgovor na stabilizaciju. U okviru NICU odeljenja treba primenjivati kontinuiranu pulsnu oksimetriju, EKG monitoring i pratiti vrednosti PaCO₂. Detekcija izdahnutog CO₂ može da obezbedi pravilno postavljanje endotrahealnog tubusa, a kontinuirano merenje krajnjeg – izdisajnog CO₂ takođe pruža korisne informacije pokazivanjem trenda razmene gasova. Umbilikalna arterijska kanulacija indikovana je ako se predviđaju redovne analize gasova u krvi. Praćenje transkutanog kiseonika i CO₂

takođe se koristi u pristupu kontinuiranim informacijama o trendu, ali može uzrokovati povredu kože, naročito kod većine nezrele novorođenčadi [152]. Metode praćenja cerebralne oksigenacije takođe su dostupne i njima se može proceniti cerebralna saturacija, ali njihova klinička korist još uvek nije jasno identifikovana [153]. Neophodno je pažljivo praćenje serumskih elektrolita i hematoloških vrednosti, a idealno bi bilo koristiti tehniku mikrouzorkovanja. Krvni pritisak treba meriti preko postojećih arterijskih linija ili alternativno korišćenjem odobrenih oscilometrijskih aparata. Od suštinskog je značaja da radiološke usluge i portabl ultrazvuk takođe stalno budu dostupni, jer se često koriste za potvrdu dijagnoze RDS-a, isključenje curenja vazduha, kao i za potvrdu tačno postavljenog endotrahealnog tubusa i centralnih linija.

Kontrola telesne temperature

Preporučuje se stalno održavanje telesne temperature između 36,5 i 37,5°C [33] jer se hipotermija povezuje s lošijim ishodom iako nije jasno da li je posredi direktan uzrok i posledica [154]. Odmah nakon rođenja novorođenčeta uvijanjem u polietilensku vreću pod grejnim telom smanjuje se gubitak toplote [53]. Servokontrolisani inkubatori s temperaturom kože podešenom na 36,5°C smanjuju neonatalni mortalitet [155]. Posle stabilizacije novorođenčad treba negovati u inkubatorima s visokom relativnom vlažnošću kako bi se smanjili neprimetni gubici vode. Za novorođenčad ekstremno male telesne mase treba inicijalno koristiti vlažnost od 60–80%, a smanjivati je s poboljšavanjem integriteta kože. Nega “kengur-majka” (Kangaroo Mother Care – KMC) efikasan je način održavanja telesne temperature i poboljšanje ishoda u siromašnijim sredinama i sve više se koristi na odeljenjima NICU da bi se veza majke i novorođenčeta uspostavila do maksimuma, čak i kad je novorođenčad na ventilaciji, što prednjači ranijem otpustu iz bolnice. [156, 157].

Antibiotici

Davanje antibiotika novorođenčadi sa RDS-om često počinje pre nego što se isključi postojanje sepse, pa su prihvatljiva mišljenja da treba suziti spektar i bespotrebno izlaganje antibioticima svesti na minimum. Rutinska antibiotska profilaksa donesi više štete nego koristi [158]. Smernice obično savetuju kada treba uraditi skrining na sepsu na osnovu dodatnih faktora rizika, kao što su maternalni horioamnionitis ili rani znaci septikemije, a u nadi da će se antibiotici propisivati samo kad postoji najveći rizik [159]. Razumno je rutinski ne davati antibiotike

prevremeno rođenoj novorođenčadi sa RDS-om koja je u malom riziku od infekcije, kao što je planirani porođaj elektivnim carskim rezom. Ako je neophodan skrining na sepsu, potrebno je empirijski početi s antibioticima dok se čekaju rezultati testova. Kod one novorođenčadi kojima su empirijski počeli da se daju antibiotici treba primeniti najkraću moguću kuru, a prekid posle 36 sati smatra se dobrom praksom [160].

Rana nadoknada tečnosti, temperaturna i nutricionista podrška

Kod novorođenčadi sa ekstremno malom telesnom masom vrlo je veliki inicijalni transkutani gubitak vode, a voda i natrijum prelaze iz intersticijalnog u intravaskularni prostor, pa se balans tečnosti može dovesti u pitanje. Obično se počinje davanjem tečnosti u količini od oko 70–80 mL/kg na dan, a zatim se količina individualno prilagođava prema balansu tečnosti, promenama telesne mase i vrednostima serumskih elektrolita. U ranom postnatalnom dobu normalan je umereni gubitak telesne mase. Režimi sa restriktivnijim davanjem tečnosti pružaju bolji ishod kod perzistentnog duktusa arteriozusa (PDA), nekrotišućeg enterokolitisa (NEC) i bronhopulmonalne displazije (BPD) [161]. Odlaganje uvođenja suplementacije natrijuma za period posle trećeg dana ili posle gubitka mase od 5%, takođe poboljšava ishod [162]. Parenteralna ishrana treba da se započne odmah pošto je ograničen inicijalni volumen enteralnog hranjenja. Rana inicijacija viših vrednosti aminokiselina smanjuje neuspeh postnatalnog rasta i povećava pozitivan azotni balans [163]. Barem 1,5 g/kg intravenoznih proteina [164] i 1–2 g/kg lipida treba primeniti od prvog dana i povećavati na maksimum od 3,5 g/kg aminokiselina [165]. Stabilnoj novorođenčadi može se rano početi davanje male količine majčinog mleka (0,5–1 mL/kg/h) kako bi se inicirala enteralna ishrana [166]. Nema dokaza o povećanju NEC-a sa ranim početkom hranjenja do 30 mL/kg na dan kod stabilne VLBW novorođenčadi [167]. Majčino mleko ima prednost za inicijaciju hranjenja. Ako nema majčinog mleka, onda je bolje pasterizovano majčino mleko od donatorke nego veštačko mleko jer smanjuje rizik od NEC-a, ali ima za posledicu sporiji postnatalni rast [168].

Preporuke

- 1 Telesna temperatura treba da se sve vreme održava između 36,5 i 37,5°C (C1).

- 2 Većini novorođenčadi treba u početku intravenski davati tečnost u količini od 70–80 mL/kg/dan dok se drže u inkubatoru sa adekvatnom vlažnošću mada su nekoj ekstremno prevremeno rođenoj novorođenčadi potrebne veće količine (C2). Tečnosti treba određivati individualno na osnovu vrednosti natrijuma u serumu i gubitka telesne mase (D1).
- 3 Parenteralnu ishranu treba početi već prvog dana. Treba početi sa 1–2 g/kg amino-kiselina od prvog dana, pa brzo povećati na 2,5–3,5 g/kg na dan (C2). Lipide takođe treba davati od prvog dana i brzo povećavati do maksimalno 4,0 g/kg lipida na dan ako novorođenče to toleriše (C2).
- 4 Enteralna ishrana majčinih mlekom može da počne od prvog dana ako je novorođenče hemodinamski stabilno (B2).

Praćenje krvnog pritiska i perfuzije

Prenatalni steroidi, odloženo presecanje pupčane vrpce i izbegavanje MV povezani su s višim srednjim vrednostima krvnog pritiska nakon rođenja. Hipotenzija i nizak sistemski protok krvi u vezi su s pojavom sporednih dugoročnih ishoda iako prag za intervenciju i optimalan tretman nije jasan [169]. Krvni pritisak je niži sa smanjenjem gestacije, pa se postepeno povišava u prva 24 časa života, ali veoma varira u svakom gestacionom dobu [170]. Hipotenzija kao srednji arterijski pritisak, koji je niži od gestacione strositi u nedeljma, široko je rasprostranjena definicija. Međutim, mnoga novorođenčad sa RDS-om prelazi ovaj prag, a nema dokaza da lečenje „numerički definisane“ hipotenzije utiče na ishod [169, 171]. Funkcionalna ehokardiografija koju obavi neonatolog korisna je dopuna za procenu hipotenzije koja može biti povezana s hipovolemijom, velikim levo-desnim duktalnim šantovima, ili s kardijalnom disfunkcijom iako je u Evropi potrebna formalna obuka za ovu veštinu [172]. Hipovolemija se verovatno prečesto dijagnostikuje, a primena slanih bolusa povezana je s lošijim ishodom [173]. Dopamin je efikasniji od dobutamina za povišenje krvnog pritiska hipotenzivne tek rođene novorođenčadi mada dobutamin ili epinefrin mogu biti racionalniji izbor kada je ventrikularna funkcija redukovana [174]. Randomizovana ispitivanja u kojima su se pratili pragovi za intervenciju sa inotropima nisu bila uspešna zbog loše regrutacije ispitanika, ali je nedavna opservaciona studija pokazala da je prevremeno rođena novorođenčad lečena zbog izolovane hipotenzije, definisane kao srednji arterijski pritisak manji od gestacione starosti, imala veće vrednosti preživljavanja što je podiglo opreznost o “dozvoljenoj hipotenziji” [175]. Hidrokortizon je takođe razuman izbor za prevremeno rođenu novorođenčad s hipotenzijom, naročito onu s

dokumentovanim niskim serumskim kortizonom [176, 177].

Perzistentni duktus arteriozus (PDA) može da izazove kliničke probleme kod ekstremno prevremeno rođene novorođenčadi sa RDS-om. Sva novorođenčad počinje život sa otvorenim duktusom arteriozusom, a kod većine se on spontano zatvara. Inhibitori ciklooksigenaze, kao što su indometacin ili ibuprofen, promovišu duktalno zatvaranje mada ibuprofen ima manje sporednih efekata [178]. Paracetamol takođe može da promoviše uspešno duktalno zatvaranje, možda s manje renalnih nuspojava od ibuprofena [179]. Metaanalize svih dostupnih studija pokazuju da visoka doza oralnog ibuprofena omogućuje bolju stopu zatvaranja PDA nego intravenski ibuprofen ili indometacin iako nijedan određeni režim u poređenju s placebom nije uticao na važan dugoročni ishod [180]. Rutinsko davanje indometacina ili ibuprofena svoj novorođenčadi za unapređenje PDA zatvaranja ne smatra se dobrom praksom [181]. Permisivna tolerancija PDA predstavlja strategiju koja se proučava u kliničkim ispitivanjima [182]. Hirurška ligacija PDA uzima se u obzir samo ako medicinska terapija nije uspešla, a PDA uzrokuje značajne kliničke probleme [183].

Održavanje odgovarajuće koncentracije hemoglobina (Hb) takođe je veoma važno. Randomizovana ispitivanja u kojima su se poredile ciljane restriktivnije koncentracije Hb u odnosu na liberalnije koncentracije Hb (oko 1–2 g/dL niže) pokazala su da je smanjena potreba za transfuzijom krvi bez uticaja na bolnički rezultat, a nedavno je Britanski komitet za standarde u hematologiji (*British Committee for Standards in Haematology*) odredio prag Hb potreban za transfuziju na ovim restriktivnijim vrednostima [184]. Međutim, *post-hoc* analiza podataka dugoročnog praćenja u jednoj studiji pokazala je nešto bolji kognitivni ishod kod novorođenčadi s liberalnijim pragom Hb, ističući potrebu za daljim ispitivanjima u ovoj oblasti [185, 186]. Ostaje nejasno da li je bolja praksa liberalne ili restriktivne transfuzije.

Preporuke

- 1 Tretman arterijske hipotenzije preporučuje se kada postoje dokazi o slaboj perfuziji tkiva, kao što su oligurija, acidoza i slabo kapilarno punjenje, pre nego samo na osnovu numeričkih vrednosti (C2).
- 2 Ukoliko je odlučeno da se pokuša terapijsko zatvaranje PDA, mogu se koristiti indometacin, ibuprofen ili paracetamol (A2).

- 3 Koncentracija hemoglobina (Hb) treba da se održava u okviru normalnog raspona. Za novorođenčad s teškom kardiopulmonalnom bolešću preporučeni prag hemoglobina je 12 g/dL (hematokrit, HCT 36%), 11 g/dL (HCT 30%) za novorođenčad zavisnu od kiseonika, a 7 g/dL (HCT 25%) za stabilnu novorođenčad stariju od dve nedelje (**C2**).

Razna razmatranja

Od smernica iz 2010. godine izabrali smo kratak odeljak o aspektima tretmana RDS-a koji se ne javlja ju često. Genetske mutacije koje utiču na sistem surfaktanta, kao što su kongenitalna SP-B i ABCA3 deficijencija, obično su fatalne i izvan opsega ovih smernica. Terapija surfaktantom može biti korisna i kada dođe do sekundarne inaktivacije surfaktanta, kao kod ventilisane novorođenčadi s jakom pneumonijom [187], pulmonalnom hemoragijom [188] ili sindromom aspiracije mekonijuma [189]. Ne postoje indikacije za rutinsku ili spasavajuću primenu inhalacionog azotnog oksida (iNO) kod prevremeno rođene novorođenčadi [190]. Međutim, iNO se i dalje koristi u situacijama PPRM-a i dokumentovane pulmonalne hipertenzije zasnovane na opservaciji da se oksigenacija može akutno poboljšati iako su slabi dokazi u prilog poboljšanju dugoročnog ishoda [191], a postoje i novi podaci o povezanosti iNo terapije i pojave kancera u detinjstvu [192]. Dok se klinička ispitivanja ne završe, odluku o primeni ove skupe terapije treba donositi individualno, i terapiju brzo prekinuti ukoliko nema očiglednog odgovora na nju.

Preporuke

- 1 Terapija surfaktantom može se primeniti kod RDS-a s komplikacijama kongenitalne pneumonije (**C2**).
- 2 Terapija surfaktantom može se koristiti za poboljšanje oksigenacije nakon pulmonarne hemoragije (**C1**).
- 3 iNO treba koristiti oprezno za prevremeno rođenu novorođenčad i naročito ograničiti na novorođenčad u okviru kliničkih ispitivanja ili kao terapijski postupak u slučaju teške dokumentovane pulmonalne hipertenzije (**D2**).

Izjava o tajnosti

Evropski panel eksperata sazvan je pod okriljem Evropskog društva za istraživanja u pedijatriji (European Society of Paediatric Research – ESPR) radi ažuriranja smernica baziranih na dokazima za lečenje RDS-a. Smernice su bile pripremljene korišćenjem metodologije zasnovane na dokazima, kao što je sažeto prikazano u tabeli 1. Henry Halliday i Christian P. Speer su konsultanti Chiesi Farmaceutici, Parma, proizvođača vodećeg preparata prirodnog surfaktanta koji se koristi za lečenje RDS-a i kofeinskog proizvoda za lečenje apnoje prematuriteta. Virgilio Carnielli je član Savetodavnog odbora Chiesi Farmaceutici. Henry Halliday i Christian P. Speer su zajedno glavni izdavači časopisa *Neonatology*.

Dodatak

Sažetak preporuka

Prenatalna nega	<ul style="list-style-type: none">• Prevremeno rođena novorođenčad u riziku od RDS-a treba da se rađa u centrima gde je na raspolaganju odgovarajuća nega, uključujući mehaničku ventilaciju (MV).• Promišljena prenatalna procena treba da obuhvati rizik od prevremenog porođaja i potrebu davanja kortikosteroida trudnicama ukoliko je rizik umeren ili visok. Tokolitici se mogu upotrebiti tako da se omogući da kortikosteroidi počnu da deluju ili radi bezbednog transporta do prikladnog centra.• Magnezijum-sulfat treba dati trudnicama koje su u pretećem pretermijskom porođaju.
Stabilizacija u porođajnoj sali	<ul style="list-style-type: none">• Nakon rođenja odložiti podvezivanje pupčane vrpce na rođenju barem za 1 minut.• Stabilizovati prevremeno rođeno novorođenče (<28. nedelja gestacije) u plastičnoj vreći pod radijantnim grejačem da bi se sprečio gubitak toplote.• Pažljivo podržavati disanje korišćenjem CPAP-a ako je moguće, a ako je potrebna inflacija, izbegavati prekomerni disajni volumen. Pulsna oksimetrija može da pomogne u postizanju adekvatnog odgovora srčanog ritma do stabilizacije. Početi sa oko 21–30% kiseonika za 28–31. nedelja gestacije i 30% kiseonika za <28. nedelja gestacije i titrirati gore-dole prema ciljanom SpO₂. Imati za cilj SpO₂ od 80% ili veći u okviru 5 minuta.• Uzeti u obzir intubaciju odmah po rođenju samo za onu novorođenčad koja ne reaguje na navedene postupke mada rana intubacija i tretman surfaktantom mogu biti potrebni za novorođenčad s ranim znacima ozbiljnog RDS-a, kao što su grudna retrakcija i velika potreba za kiseonikom.
Respiratorna podrška i surfaktant	<ul style="list-style-type: none">• Prirodni (životinjski) surfaktanti treba da se koriste i daju što je ranije moguće u toku RDS-a. Prag lečenja sa FiO₂ od 0.30 na CPAP pritisku od 6 cm H₂O izgleda razumno. Doze surfaktanta mogu se ponoviti ukoliko i dalje postoje dokazi RDS-a.• Ako je moguće, primeniti surfaktant LISA metodom, ali samo ako je novorođenče klinički stabilno na CPAP-u sa pogoršanjem znakova RDS-a i ako kliničar ima iskustva s primenom ove tehnike.• Ako je intubirana, novorođenčad se često može ekstubirati na CPAP, HFNC ili NIPPV odmah nakon primene surfaktanta, ali je potrebno individualno proceniti da li novorođenče može to da toleriše.• Cilj je da se novorođenčad koja zahteva mehaničku ventilaciju ventilira u što je moguće kraćem vremenskom periodu, i to da bi se izbegle hiperoksija, hipokapnija i volutrauma. To se može najbolje postići ventilacijom sa ciljanim volumenom (VTV) i saturacionim granicama alarma postavljenim na 89 i 95%.• Treba rutinski koristiti terapiju kofeinom da bi se potreba za ventilacijom svela na minimum. Ako je moguće, novorođenčad treba držati na neinvazivnoj respiratornoj podršci pre nego na MV-u. Posle jedne do dve nedelje treba razmotriti primenu kortikosteroida za olakšanje ekstubacije ukoliko novorođenče ostaje na ventilaciji.• Kod prevremeno rođene novorođenčadi koja prima kiseonik ciljna saturacija treba da bude između 90 i 94%. Da bi se to postiglo, predlažu se granice alarma od 89 do 95%.
Suportivna nega	<ul style="list-style-type: none">• Održavati telesnu temperaturu sve vreme u rasponu od 36,5 –37,5° C.• Odmah početi parenteralnu ishranu sa amino-kiselinama i lipidima s početnim volumenom tečnosti od oko 70–80 mL/kg/dan za većinu novorođenčadi i ograničiti natrijum u ranom tranzicionom periodu.• Ukoliko je novorođenče stabilno, treba početi enteralnu ishranu majčinim mlekom od prvog dana.• Antibiotike treba promišljeno koristiti i rano prekinuti njihovo davanje kada se isključi postojanje sepe.• Krvni pritisak treba redovno kontrolisati da bi se održavala normalna perfuzija tkiva, ukoliko je potrebno, i korišćenjem inotropnih lekova. Hemoglobin (Hb) treba održavati na prihvatljivom nivou.• Protokoli za praćenje bola i nelagodnosti treba da budu dostupni, sa razmatranjem nefarmakoloških metoda svođenja proceduralnog bola na minimum i promišljene upotrebe pijata za invazivnije procedure.

Literatura

- 1 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep;314(10):1039-51.
- 2 Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, et al.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med*. 2007;35(3):175-86.
- 3 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. 2010 Jun;97(4):402-17.
- 4 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.
- 5 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2016 update. *Neonatology*. 2017;111(2):107-25.
- 6 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Association of Perinatal Medicine [European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014;52:749-55.
- 7 <https://nightingale.vtoxford.org/reports.aspx>
- 8 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008 May;336(7652):1049-51.
- 9 Diguisto C, Foix L'Helias L, Morgan AS, Ancel PY, Kayem G, Kaminski M, et al. Neonatal outcomes in extremely preterm newborns admitted to intensive care after no active antenatal management: a population-based cohort study. *J Pediatr*. 2018 Dec;203:150-5.
- 10 Vintzileos AM, Visser GH. Interventions for women with mid-trimester short cervix: which ones work? [editorial]. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):295-300.
- 11 Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2019 Apr;126(5):556-567.
- 12 McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T: The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):B2-7.
- 13 Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun;6:CD008991.
- 14 Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*. 2017 Dec;41(8):445-51.
- 15 Marlow N, Bennett C, Draper ES, Hennesy EM, Morgan AS, Costeloe KL. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 May;99(3):F181-8.
- 16 Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec;(12):CD001058.
- 17 Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan;1(1):CD004661.
- 18 Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, Lee KJ, Crowther C; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMG-SO4) Study Group. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA*. 2014 Sep;312(11):1105-13.
- 19 Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012 Oct;345 oct09 2:e6226.
- 20 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in preterm labour. Green-top Guideline No. 1b. February 2011. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_1b.pdf.
- 21 Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar;3:CD004454.
- 22 Ehret DE, Edwards EM, Greenberg LT, Bernstein IM, Buzas JS, Soll RF, et al. Association of antenatal steroid exposure with survival among infants receiving postnatal life support at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA Netw Open*. 2018 Oct;1(6):e183235.
- 23 Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al.; NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med*. 2016 Apr;374(14):1311-20.
- 24 Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJ. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTecs trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 May;98(3):F195-200.
- 25 Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: what do we do now? *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;215(4):423-30.
- 26 Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug;8:CD006614.
- 27 Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA, et al.; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Association of short antenatal corticosteroid administration-to-birth intervals with survival and morbidity among very preterm infants: results from the EPICE cohort. *JAMA Pediatr*. 2017 Jul;171(7):678-86.
- 28 Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul;7(7):CD003935.
- 29 Cartwright RD, Crowther CA, Anderson PJ, Harding JE, Doyle LW, McKinlay CJ. Association of fetal growth restriction with neurocognitive function after repeated antenatal betamethasone treatment vs placebo: secondary analysis of the ACTORDS randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Feb;2(2):e187636.
- 30 WHO. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva: WHO; 2015.
- 31 Asztalos, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 2013; 167: 1102-1110.
- 32 Besnard AE, Wirjosoekarto SA, Broeze KA, Opmeer BC, Mol BW. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Jul;169(2):177-83.
- 33 Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:249-63.
- 34 O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Crying and breathing by extremely preterm infants immediately after birth. *J Pediatr*. 2010 May;156(5):846-7.
- 35 Saugstad OD. Delivery room management of term and preterm newly born infants. *Neonatology*. 2015;107(4):365-71.

- 36 Polglase GR, Dawson JA, Kluckow M, Gill AW, Davis PG, Te Pas AB, et al. Ventilation onset prior to umbilical cord clamping (physiological-based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. *PLoS One*. 2015 Feb;10(2):e0117504.
- 37 Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, et al.; Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med*. 2017 Dec;377(25):2445–55.
- 38 Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):1–18.
- 39 Duley L, Dorling J, Pushpa-Rajah A, Oddie SJ, Yoxall CW, Schoonakker B, et al.; Cord Pilot Trial Collaborative Group. Randomised trial of cord clamping and initial stabilisation at very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jan;103(1):F6–14.
- 40 Patel S, Clark EA, Rodriguez CE, Metz TD, Abbaszadeh M, Yoder BA. Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Nov;211(5):519.e1–7.
- 41 Nagano N, Saito M, Sugiura T, Miyahara F, Namba F, Ota E. Benefits of umbilical cord milking versus delayed cord clamping on neonatal outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Aug;13(8):e0201528.
- 42 Katheria A, Garey D, Truong G, Akshoomoff N, Steen J, Maldonado M, et al. A randomized clinical trial of umbilical cord milking vs delayed cord clamping in preterm infants: neurodevelopmental outcomes at 22–26 months of corrected age. *J Pediatr*. 2018 Mar;194:76–80.
- 43 Katheria AC, Reister F, Hummler H, Essers J, Mendler M, Truong G, et al. Premature Infants Receiving Cord Milking or Delayed Cord Clamping: A Randomized Controlled Non-inferiority Trial (abstract LB 1). *Am J Obstet Gynecol* 2019 Jan;220(Suppl):S682.
- 44 Dekker J, Hooper SB, Martherus T, Cramer SJ, van Geloven N, Te Pas AB. Repetitive versus standard tactile stimulation of preterm infants at birth - A randomized controlled trial. *Resuscitation*. 2018 Jun;127:37–43.
- 45 Schmölder GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Oct;347 oct17 3:f5980.
- 46 Kelleher J, Bhat R, Salas AA, Addis D, Mills EC, Mallick H, et al. Oronasopharyngeal suction versus wiping of the mouth and nose at birth: a randomised equivalence trial. *Lancet*. 2013 Jul;382(9889):326–30.
- 47 Fischer HS, Schmölder GM, Cheung PY, Bühler C. Sustained inflations and avoiding mechanical ventilation to prevent death or bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2018 Nov;27(150):180083.
- 48 Kirpalani H, Ratcliffe S, Keszler M, et al. The international “Sustained Aeration for Infant Lung” (SAIL) randomized trial. Presented at the Pediatric Academic Societies meeting, May 5–8, 2018, Toronto. Abstract 1852.1.
- 49 Szyld E, Aguilar A, Musante GA, Vain N, Prudent L, Fabres J, et al.; Delivery Room Ventilation Devices Trial Group. Comparison of devices for newborn ventilation in the delivery room. *J Pediatr*. 2014 Aug;165(2):234–239.e3.
- 50 McCarthy LK, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JF, O'Donnell CP. A randomized trial of nasal prong or face mask for respiratory support for preterm newborns. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):e389–95.
- 51 Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev*. 1998 Nov;53(1):81–94.
- 52 Meyer MP, Owen LS, Te Pas AB. Use of heated humidified gases for early stabilization of preterm infants: a meta-analysis. *Front Pediatr*. 2018 Oct;6:319.
- 53 McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S, Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb;2:CD004210.
- 54 Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Frøisland DH, Donath SM, Dalziel KM, et al.; HIP-STER Trial Investigators. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med*. 2016 Sep;375(12): 1142–51.
- 55 Kapadia VS, Oei JL, Saugstad OD, Rabi Y, Finer NN, Tarnow-Mordi W et al: Brady-Prem study: heart rate is the most vital signs during resuscitation of preterms. EPAS-2018: 4650.4.
- 56 Phillippos E, Solevåg AL, Pichler G, Aziz K, van Os S, O'Reilly M, et al. Heart rate assessment immediately after birth. *Neonatology*. 2016; 109(2):130–8.
- 57 Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, Isayama T, Dawson JA, Weiner G, et al.; International Liaison Committee on Resuscitation Neonatal Life Support Task Force. Room air for initiating term newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2019 Jan;143(1):e20181825.
- 58 Lui K, Jones LJ, Foster JP, Davis PG, Ching SK, Oei JL, et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May;5:CD010239.
- 59 Lamberska T, Luksova M, Smisek J, Vankova J, Plavka R. Premature infants born at [{}LT]25 weeks of gestation may be compromised by currently recommended resuscitation techniques. *Acta Paediatr*. 2016 Apr; 105(4):e142–50.
- 60 Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, Wright IM, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Sep; 103(5):F446–54.
- 61 Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, Weiner G, Roehr CC, Isayama T, et al.; International Liaison Committee on Resuscitation Neonatal Life Support Task Force. Initial oxygen use for preterm newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2019 Jan;143(1):e20181828.
- 62 Saugstad OD, Oei JL, Lakshminrusimha S, Vento M. Oxygen therapy of the newborn from molecular understanding to clinical practice. *Pediatr Res*. 2019 Jan;85(1):20–9.
- 63 Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2(2):CD000510.
- 64 Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct;4(4):CD003063.
- 65 Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Jan;102(1):F17–23.
- 66 Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology*. 2013;103(4):252–8.
- 67 Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RN, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. doi: 10.1136/archdischild-2018-315015.
- 68 Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ; CureNeb Study Team: Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. doi: 10.1136/archdischild-2018-315051.
- 69 Roberts KD, Brown R, Lampland AL, Leone TA, Rudser KD, Finer NN, et al. Laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2018 Feb;193:40–46.e1.
- 70 Bansal SC, Caoci S, Dempsey E, Trevisanuto D, Roehr CC. The laryngeal mask airway and its use in neonatal resuscitation: a critical review of where we are in 2017/2018. *Neonatology*. 2018;113(2):152–61.
- 71 Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov;11:CD001456.
- 72 Verderer H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less

- than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999 Feb;103(2):E24.
- 73 De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R, Raimondi F, Shankar-Aguilera S, De Luca D. Lung ultrasound score predicts surfactant need in extremely preterm neonates. *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3):e20180463.
- 74 Escourrou G, De Luca D. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 2016 May;105(5):e237–9.
- 75 Verder H, Heiring C, Clark H, Sweet D, Jessen TE, Ebbesen F, et al. Rapid test for lung maturity, based on spectroscopy of gastric aspirate, predicted respiratory distress syndrome with high sensitivity. *Acta Paediatr*. 2017 Mar; 106(3):430–7.
- 76 Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RG, Kuschel CA, Kamlin CO, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology*. 2013; 104(1): 8–14.
- 77 Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec;(12):CD010249.
- 78 Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2012 Mar;88 Suppl 1:S3–4.
- 79 Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2014 Jun; 14(1):155.
- 80 Sweet DG, Turner MA, Straňák Z, Plavka R, Clarke P, Stenson BJ, et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Nov;102(6):F497–503.
- 81 Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal administration of budesonide-surfactant in prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Jul;52(7):968–75.
- 82 Bancalari E, Jain D, Jobe AH. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: are intratracheal steroids with surfactant a magic bullet? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan;193(1): 12–3.
- 83 Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, et al.; Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProm) Collaboration. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA*. 2018 Jun; 319(21):2190–201.
- 84 Saugstad OD. Oxygenation of the immature infant: a commentary and recommendations for oxygen saturation targets and alarm limits. *Neonatology*. 2018;114(1):69–75.
- 85 Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Bader D, et al.; Canadian Oxygen Trial Investigators. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. *JAMA*. 2015 Aug;314(6):595–603.
- 86 Manley BJ, Kuschel CA, Elder JE, Doyle LW, Davis PG. Higher rates of retinopathy of prematurity after increasing oxygen saturation targets for very preterm infants: experience in a single center. *J Pediatr*. 2016 Jan;168:242–4.
- 87 Lundgren P, Hård AL, Wilde Å, Löfqvist C, Smith LE, Hellström A. Implementing higher oxygen saturation targets reduced the impact of poor weight gain as a predictor for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2018 May; 107(5):767–73.
- 88 Gajdos M, Waitz M, Mendler MR, Braun W, Hummler H. Effects of a new device for automated closed loop control of inspired oxygen concentration on fluctuations of arterial and different regional organ tissue oxygen saturations in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314769>.
- 89 Reynolds PR, Miller TL, Volakis LI, Holland N, Dungan GC, Roehr CC, et al. Randomised cross-over study of automated oxygen control for preterm infants receiving nasal high flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315342>.
- 90 Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2(2):CD000143.
- 91 Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun;6(6):CD001243.
- 92 Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Feb;14(1):14–20.
- 93 Welty SE. Continuous positive airway pressure strategies with bubble nasal continuous positive airway pressure: not all bubbling is the same: the Seattle Positive Airway Pressure System. *Clin Perinatol*. 2016 Dec;43(4):661–71.
- 94 Mazmanyan P, Mellor K, Doré CJ, Modi N. A randomised controlled trial of flow driver and bubble continuous positive airway pressure in preterm infants in a resource-limited setting. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Jan;101(1):F16–20.
- 95 Say B, Kanmaz Kutman HG, Oguz SS, Oncel MY, Arayici S, Canpolat FE, et al. Binasal prong versus nasal mask for applying CPAP to preterm infants: a randomized controlled trial. *Neonatology*. 2016;109(4):258–64.
- 96 Jensen CF, Sellmer A, Ebbesen F, Cipliene R, Johansen A, Hansen RM, et al. Sudden vs pressure wean from nasal continuous positive airway pressure in infants born before 32 weeks of gestation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2018 Sep;172(9):824–31.
- 97 Lampland AL, Plumm B, Worwa C, Meyers P, Mammel MC. Bi-level CPAP does not improve gas exchange when compared with conventional CPAP for the treatment of neonates recovering from respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Jan;100(1):F31–4.
- 98 Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb;2:CD003212.
- 99 Bottino R, Pontiggia F, Ricci C, Gambacorta A, Paladini A, Chijenias V, et al. Nasal high-frequency oscillatory ventilation and CO2 removal: A randomized controlled crossover trial. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Sep; 53(9):1245–51.
- 100 Klotz D, Schneider H, Schumann S, Mayer B, Fuchs H. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomised controlled cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jul; 103(4):F1–5.
- 101 Roehr CC, Yoder BA, Davis PG, Ives K. Evidence support and guidelines for using heated, humidified, high-flow nasal cannulae in neonatology: Oxford Nasal High-Flow Therapy Meeting, 2015. *Clin Perinatol*. 2016 Dec;43(4):693–705.
- 102 Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb;2:CD006405.
- 103 Zivanovic S, Scrivens A, Panza R, Reynolds P, Laforgia N, Ives KN, et al. Nasal high-flow therapy as primary respiratory support for preterm infants without the need for rescue with nasal continuous positive airway pressure. *Neonatology*. 2019;115(2):175–81.
- 104 Reynolds P, Leontiadis S, Lawson T, Otunla T, Ejiwumi O, Holland N. Stabilisation of premature infants in the delivery room with nasal high flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Jul;101(4):F284–7.
- 105 Firestone KS, Beck J, Stein H. Neurally adjusted ventilatory assist for non-invasive support in neonates. *Clin Perinatol*. 2016 Dec;43(4):707–24.
- 106 Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Carpenter B, Brion LP, Keszler M, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Markers of successful extubation in extremely preterm infants, and morbidity after failed extubation. *J Pediatr*. 2017 Oct;189:113–119.e2.
- 107 Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted ver-

- sus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct;10:CD003666.
- 108 Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants ≤ 800 g ventilated with Volume Guaranteed. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Jul;94(4):F279–82.
- 109 Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, Bryan AC. The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and “optimal” positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 1999 Sep;27(9):1946–52.
- 110 Unal S, Ergenekon E, Aktas S, Altuntas N, Beken S, Kazanci E, et al. Effects of volume guaranteed ventilation combined with two different modes in preterm infants. *RespirCare*. 2017 Dec;62(12):1525–32.
- 111 De Jaegere A, van Veenendaal MB, Michiels A, van Kaam AH. Lung recruitment using oxygenation during open lung high-frequency ventilation in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep;174(6):639–45.
- 112 Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar;3(3): CD000104.
- 113 Iscan B, Duman N, Tuzun F, Kumral A, Ozkan H. Impact of volume guarantee on high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomized crossover clinical trial. *Neonatology*. 2015;108(4):277–82.
- 114 Rossor TE, Hunt KA, Shetty S, Greenough A. Neurally adjusted ventilatory assist compared to other forms of triggered ventilation for neonatal respiratory support. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct;10:CD012251.
- 115 Van Zanten HA, Kuypers KL, Stenson BJ, Bachman TE, Pauws SC, Te Pas AB. The effect of implementing an automated oxygen control on oxygen saturation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Sep;102(5):F395–9.
- 116 Mitra S, Singh B, El-Naggar W, McMillan DD. Automated versus manual control of inspired oxygen to target oxygen saturation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2018 Apr;38(4): 351–60.
- 117 Ferguson KN, Roberts CT, Manley BJ, Davis PG. Interventions to improve rates of successful extubation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017 Feb;171(2):165–74.
- 118 Manley BJ, Doyle LW, Owen LS, Davis PG. Extubating extremely preterm infants: predictors of success and outcomes following failure. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:45–9.
- 119 Danan C, Durrmeyer X, Brochard L, Decobert F, Benani M, Dassieu G. A randomized trial of delayed extubation for the reduction of reintubation in extremely preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2008 Feb;43(2):117–24.
- 120 Shalish W, Latremouille S, Papenburg J, Sant’Anna GM. Predictors of extubation readiness in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jan;104(1):F89–97.
- 121 Buzzella B, Claire N, D’Ugard C, Bancalari E. A randomized controlled trial of two nasal continuous positive airway pressure levels after extubation in preterm infants. *J Pediatr*. 2014 Jan;164(1):46–51.
- 122 Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2(2):CD002061.
- 123 Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rhode O, et al.; PHELBI Study Group. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2015 Jul; 3(7):534–43.
- 124 Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al.; PHELBI Study Group. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO₂ targets: the PHELBI follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Sep; 102(5):F376–82.
- 125 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al.; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006 May;354(20):2112–21.
- 126 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al.; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007 Nov; 357(19):1893–902.
- 127 Doyle LW, Ranganathan S, Cheong JL. Neonatal caffeine treatment and respiratory function at 11 years in children under 1,251 g at birth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Nov;196(10):1318–24.
- 128 Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, Asztalos EV, Costantini L, Davis PG, et al.; Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Group. Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2017 Jun;171(6):564–72.
- 129 Lodha A, Entz R, Synnes A, Creighton D, Yusuf K, Lapointe A, et al.; Investigators of the Canadian Neonatal Network (CNN) and the Canadian Neonatal Follow-up Network (CNFUN). Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics*. 2019 Jan; 143(1):e20181348.
- 130 Amaro CM, Bello JA, Jain D, Ramnath A, D’Ugard C, Vanbuskirk S, et al. Early caffeine and weaning from mechanical ventilation in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2018 May; 196:52–7.
- 131 Vliegenthart R, Miedema M, Hutten GJ, van Kaam AH, Onland W. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Nov;103(6):F523–9.
- 132 Vesoulis ZA, McPherson C, Neil JJ, Mathur AM, Inder TE. Early high-dose caffeine increases seizure burden in extremely preterm neonates: a preliminary study. *J Caffeine Res*. 2016 Sep;6(3):101–7.
- 133 Halliday HL. Update on postnatal steroids. *Neonatology*. 2017;111(4):415–22.
- 134 Zeng L, Tian J, Song F, Li W, Jiang L, Gui G, et al. Corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a network meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Nov; 103(6):F506–11.
- 135 Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early ≤ 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct;10:CD001146.
- 136 Yates HL, Newell SJ. Minidex: very low dose dexamethasone (0.05 mg/kg/day) in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 May;96(3):F190–4.
- 137 Tanney K, Davis J, Halliday HL, Sweet DG. Extremely low-dose dexamethasone to facilitate extubation in mechanically ventilated preterm babies. *Neonatology*. 2011; 100(3):285–9.
- 138 Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al.; PREMILOC trial study group. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2016 Apr;387(10030): 1827–36.
- 139 Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C; PREMILOC Trial group. Two-year neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants treated with early hydrocortisone: treatment effect according to gestational age at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jan; 104(1):F30–5.
- 140 Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan;1:CD001969.
- 141 Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al.; NEUROSIS Trial Group. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(16): 1497–506.
- 142 Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, et al.; Neonatal European Study of Inhaled Steroids Trial Group. Long-term effects of inhaled budesonide for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 2018 Jan;378(2):148–57.
- 143 Shinwell ES. Are inhaled steroids safe and effective for prevention or treatment of bronchopulmonary dysplasia? *Acta Paediatr*. 2018 Apr;107(4):554–6.

- 144 McPherson C, Inder T. Perinatal and neonatal use of sedation and analgesia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Oct; 22(5): 314–20.
- 145 Coviello C, Popple Martinez M, Drovandi L, Corsini I, Leonardi V, Lunardi C, et al. Painful procedures can affect post-natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2018 May;107(5):784–90.
- 146 Fleishman R, Mossabeb R, Menkiti O, Young M, Bains V, Cooperberg D. Transition to routine premedication for nonemergent intubations in a level IV neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol.* 2018 Mar; 35(4):336–44.
- 147 Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, et al. Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr.* 2014 May;14(1):120.
- 148 Chandrasekharan P, Nrusimha A, Rawat M, Lakshminrusimha S. Using paralytic as part of premedication for elective intubation of premature neonates may result in transient impairment of ventilation. *Am J Perinatol.* 2018 Sep;35(11):1127–30.
- 149 Bellù R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Jul; 95(4):F241–51.
- 150 Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan;1:CD002052.
- 151 Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul;7:CD001069.
- 152 Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring for the prevention of neonatal morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb;2:CD011494.
- 153 Hyttel-Sorensen S, Greisen G, Als-Nielsen B, Gluud C. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep;9:CD011506.
- 154 Wilson E, Maier RF, Norman M, Misselwitz B, Howell EA, Zeitlin J, et al.; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Admission hypothermia in very preterm infants and neonatal mortality and morbidity. *J Pediatr.* 2016 Aug;175:61–67.e4.
- 155 Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36C in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;1(1):CD001074.
- 156 Boundy EO, Dastjerdi R, Spiegelman D, Fawzi WW, Missmer SA, Lieberman E, et al. Kangaroo mother care and neonatal outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2016 Jan; 137(1):e20152238.
- 157 Charpak N, Tessier R, Ruiz JG, Hernandez JT, Uriza F, Villegas J, et al. Twenty-year follow-up of kangaroo mother care versus traditional care. *Pediatrics.* 2017 Jan;139(1): e20162063.
- 158 Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2015 Mar; 42(1):195–206.
- 159 www.nice.org.uk/guidance/cg149
- 160 McPherson C, Liviskie C, Zeller B, Nelson MP, Newland JG. Antimicrobial stewardship in neonates: challenges and opportunities. *Neonatal Netw.* 2018 Mar;37(2):116–23.
- 161 Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12(12):CD000503.
- 162 Barrington KJ. Management during the first 72 h of age of the periviable infant: an evidence-based review. *Semin Perinatol.* 2014 Feb;38(1):17–24.
- 163 Osborn DA, Schindler T, Jones LJ, Sinn JK, Bolisetty S. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar;3:CD005949.
- 164 Kawai M. Reevaluation of protein intake for preterm infants. *Am J Perinatol.* 2018 Oct; 35(12):1138–41.
- 165 Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Cai W, Campoy C, Carnielli V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018 Dec;37(6 Pt B):2303–5.
- 166 Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar; 3(3):CD000504.
- 167 Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug;8:CD001241.
- 168 Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun; 6:CD002971.
- 169 Dempsey EM. What should we do about low blood pressure in preterm infants? *Neonatology.* 2017;111(4):402–7.
- 170 Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Waterberg KL, Yoder BA, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *J Perinatol.* 2014 Apr;34(4):301–5.
- 171 Pereira SS, Sinha AK, Morris JK, Wertheim DF, Shah DK, Kempley ST. Blood pressure intervention levels in preterm infants: pilot randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* doi: 10.1136/archdischild-2017-314159.
- 172 Singh Y, Roehr CC, Tissot C, Rogerson S, Gupta S, Bohlin K, et al.; European Special Interest Group “Neonatologist Performed Echocardiography” (NPE). Education, training, and accreditation of Neonatologist Performed Echocardiography in Europe - framework for practice. *Pediatr Res.* 2018 Jul;84(S1 Suppl 1):13–7.
- 173 Finn D, Roehr CC, Ryan CA, Dempsey EM. Optimising intravenous volume resuscitation of the newborn in the delivery room: practical considerations and gaps in knowledge. *Neonatology.* 2017;112(2):163–71.
- 174 Subhedhar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 3(3):CD001242.
- 175 Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, Gascoin G, Roze JC, Storme L, et al.; Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Abstinence or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Nov;102(6):490–6.
- 176 Ibrahim H, Sinha IP, Subhedhar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec;12(12):CD003662.
- 177 Peoples ES. An evaluation of hydrocortisone dosing for neonatal refractory hypotension. *J Perinatol.* 2017 Aug;37(8):943–6.
- 178 Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep;9:CD003481.
- 179 Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr;4: CD010061.
- 180 Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018 Mar; 319(12):1221–38.
- 181 Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al.; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001 Jun; 344(26):1966–72.
- 182 Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AH, Dijkman KP, et al. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNe-Ductus trial). *BMC Pediatr.* 2018 Aug;18(1):262.
- 183 Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, Jang M, Ly L, Church PT, et al. Association of patent ductus arteriosus ligation with death or neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants. *JAMA Pediatr.* 2017 May;171(5):443–9.

- 184 <https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/transfusion-for-fetuses-neonates-and-older-children/>
- 185 Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al.; PIN-TOS Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):207–13.
- 186 Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology*. 2018;114(1):7–16.
- 187 Deshpande S, Suryawanshi P, Ahya K, Maheshwari R, Gupta S. Surfactant therapy for early onset pneumonia in late preterm and term neonates needing mechanical ventilation. *J Clin Diagn Res*. 2017 Aug;11(8):SC09–12.
- 188 Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul;7(7):CD005254.
- 189 El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec; 12(12):CD002054.
- 190 Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan;1:CD000509.
- 191 Ellsworth KR, Ellsworth MA, Weaver AL, Mara KC, Clark RH, Carey WA. Association of early inhaled nitric oxide with the survival of preterm neonates with pulmonary hypoplasia. *JAMA Pediatr*. 2018 Jul; 172(7):e180761.
- 192 Dixon F, Ziegler DS, Bajuk B, Wright I, Hilder L, Abdel Latif ME, et al. Treatment with nitric oxide in the neonatal intensive care unit is associated with increased risk of childhood cancer. *Acta Paediatr*. 2018 Dec; 107(12):2092–8.