

Farmakoterapie oběhového selhání novorozenců

Širc J., Straňák Z.

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Akutní oběhové selhání (AOS) je závažnou a život ohrožující komplikací u novorozenců. Během celého novorozeneckého období se mohou vyskytnout situace, které způsobují AOS. Diagnostika AOS je komplikována velikostí pacientů, omezenými invazivními metodami a intra- i extrakardiálními zkraty. Spektrum farmak, která ovlivňují oběhovou soustavu je poměrně široké. Každý lék ovlivňuje cirkulaci na jiné úrovni a jiným způsobem, proto musí být terapie individualizovaná a efekt na hemodynamiku je třeba pravidelně kontrolovat. Popsaný efekt terapie však často vychází z experimentálních studií nebo ze studií na dospělých pacientech. Tyto výsledky je proto obtížné extrapolovat na novorozence. Recentní studie prokázaly, že dokážeme dobře ovlivnit některé parametry oběhového systému u oběhově kompromitovaných novorozenců, ale bez pozitivního vlivu na dlouhodobý psychomotorický vývoj.

KLÍČOVÁ SLOVA

hypotenze, oběhová podpora, katecholaminy, dopamin, dobutamin, noradrenalin, adrenalin, milrinon, vasopresin, sildenafil, levosimendan, kortikosteroidy

SUMMARY

Treatment of neonatal hemodynamic compromise

Acute circulatory failure (ACF) is a serious and life-threatening complication in a newborn. ACF can occur throughout the whole neonatal life. Diagnosis of ACF is complicated by the size of patients, limited invasive methods and presence of intra and extracardiac shunts. The spectrum of drugs affecting the circulatory system is relatively broad. However, explored effects are often based on experimental studies or studies in adults. Thus, it is difficult to extrapolate these conclusions to neonates. Moreover, each drug affects the circulation at a different level and in a different way. The optimal therapy must therefore be tailored and the effect on hemodynamics must be monitored accordingly. Recently published data revealed that we can sufficiently influence some parameters of the circulatory system in circulatory compromised newborns, but without a positive effect on long-term neurological outcome.

KEYWORDS

hypotension, haemodynamic support, catecholamines, dopamin, dobutamin, norepinephrine, epinephrine, milrinone, vasopressin, sildenafil, levosimendan, corticosteroids

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (1) 28–34

ÚVOD

Funkcí oběhového systému je zajištění dodávky dostatečného množství živin a kyslíku do všech orgánů za fyziologických i patologických stavů [13]. U novorozence po narození během adaptační fáze probíhají důležité změny oběhového systému – transformace fetální cirkulace na cirkulaci postnatální. S aerací plic klesne plicní vaskulární rezistence, odstraněním nízkorezistentní placenty dojde k vzestupu systémového krevního tlaku a směr průtoku krve na tepenné dučeji a foramen ovale se změní z pravo-levého (cyanotického) na bidirekční a později levo-pravý. Narušení tohoto mechanismu může vést k hypoperfuzi a hypoxii orgánů. Adaptaci a oběhovou stabilitu může podpořit placentární transfuze ve formě pozdního podvazu pupečníku nebo milkingu.

Tomuto tématu se věnuje článek Význam placentární transfuze ve vztahu ke kardiopulmonální stabilizaci novorozence a závažné neonatální morbiditě.

Příčiny srdečního selhání se liší dle gestačního stáří a postnatálního věku. Mezi nejčastější patří sepse, hypoxie, selhání srdce u kritické srdeční vady nebo tepenné dučeje, hypovolemie, myokardiální dysfunkce při extrémní nezralosti, chorioamnionitis, perzistující plicní hypertenze (PPHN), nekrotizující enterokolitida a relativní adrenální insuficience [6]. Vždy je nutné při diagnostice AOS myslet na méně časté příčiny selhání – pneumothorax, srdeční tamponáda, arytmie, hypertrofie myokardu, adverzní efekt umělé plicní ventilace nebo selhání při masivní volumexpanzi.

Definování akutního oběhového selhání (AOS) u novorozenců je obtížné. Obecně je AOS neboli šok defi-

nován nepoměrem mezi dodávkou a spotřebou kyslíku a metabolitů nezbytných k zajištění metabolických nároků tkání, způsobeným nedostatečnou perfuzí. Systémová hypotenze je nejčastěji používaný parametr v diagnostice AOS. Korelace mezi krevním tlakem a systémovou perfuzí je však velmi vágní [14] a systémová hypotenze nemusí být dobrým ukazatelem tkáňové hypoperfuze u nedonošených novorozenců. Výsledný krevní tlak je produktem srdečního výdeje a periferní cévní rezistence. Srdeční výdej závisí na preloadu, afterloadu, srdeční kontraktilitě a frekvenci. Jednotlivé složky srdečního výdeje se ještě navzájem ovlivňují (např. zvýšení kontraktility při stoupajícím preloadu dle Frankova-Starlingova zákona). Krevní tlak by měl být jen jeden z mnoha parametrů při klinickém hodnocení oběhového systému. Dalšími jsou poruchy prokrvení (kožní kapilární návrat, chladná akra), diuréza, srdeční akce (bradykardie nebo tachykardie). Z laboratorních parametrů je to hladina laktátu nebo base excess.

Problematika hypotenze novorozenců je komplikována nejasnou definicí. V praxi a klinických studiích je často definována jako hodnota pod 5. percentil pro dané gestační stáří a postnatální věk. Byla publikována normativní data krevního tlaku dle gestačního stáří a hmotnosti [26, 27, 3, 51]. V klinické praxi je nejčastěji používaným pravidlem definujícím hypotenzi v prvních dnech života střední systémový tlak nižší než gestační stáří v týdnech [7]. Tato definice je jednoduchá, dobře zapamatovatelná, nebyla však dostatečně validována a vede k nadužívání terapie [9]. S gestačním týdnem a stářím od narození krevní tlak stoupá. Hodnota krevního tlaku závisí na způsobu měření. Oscilometricky měřený krevní tlak je závislý na správné volbě manžety a většinou nadhodnocuje, především při nižších hodnotách [8]. V novějších publikacích je korelace s invazivně měřeným tlakem lepší [33]. U novorozenců s AOS je nezbytné invazivní měření krevního tlaku.

Systémová hypotenze je asociována s intrakraniálním krvácením [34] a se zhoršeným psychomotorickým vývojem [28]. Byla také popsána asociace mezi délkou hypotenze a frekvencí intrakraniálního krvácení [53]. V jiných studiích byla popsána asociace mezi terapií hypotenze a poruchou psychomotorického vývoje [2, 10]. Jedná se ovšem o asociaci, kauzalitu mezi samotnou hypotenzí (nebo terapií hypotenze) a krátkodobými nebo dlouhodobými komplikacemi je obtížné prokázat [1].

V diagnostice AOS u novorozenců máme k dispozici i řadu technických možností. Echokardiografie je nezbytným nástrojem k vyloučení kritické srdeční vady, v diagnostice hypovolemie (snížená náplň dolní duté žíly a srdečních oddílů), kontraktility komor, zvýšeného afterloadu (diagnostika PPHN) a srdečního výdeje nebo parciálního srdečního návratu (průtok horní dutou žílou vypovídá lépe o systémové perfuzi než levostranný nebo pravostranný srdeční výdej při přítomnosti tepenné dučeje a foramen ovale). Near-infrared spectroscopy (NIRS) měří oxygenovaný hemoglobin (v arteriální, žilní

i kapilární krvi) a orientačně odpovídá tkáňové perfuzi. Nejčastěji se měří perfuze mozkové tkáně, méně často ledvin nebo svalů. NIRS se standardně používá během kardiologických operací, kde je prokázán jeho benefit na snížení incidence pooperační kognitivní dysfunkce a deliria [35]. Použití NIRS u nezralých novorozenců po narození vede ke snížení hypoxických epizod [20]. Tento rok budou publikovány výsledky randomizované studie zkoumající vliv NIRS monitorace v prvních 72 hodinách u nezralých novorozenců na mortalitu a závažnou morbiditu [16]. Použití dalších metod monitorace oběhového systému (sidestream dark field (SDF) imaging, aEEG, impedanční kardiografie, ale i NIRS) je stále v rámci klinických studií.

Při terapii oběhového selhání je v první řadě nutné postupovat kauzálně – tzn., je-li to možné, vyřešit příčinu AOS před nasazením farmakoterapie nebo souběžně s ní, např. punkce u tenzního pneumothoraxu nebo tamponády, změny ventilačního režimu při adverzi nebo zastavit podávání objemů při selhání v rámci masivní volumexpanze.

Terapie AOS i dávky farmak ve většině případů vycházejí ze studií na dospělých nebo dětských pacientech, publikace o novorozencích jsou většinou založeny na malém počtu pacientů, obtížně porovnatelné a bez prokázaného pozitivního vlivu na dlouhodobý psychomotorický vývoj.

Volumexpanze

Tradičně první volbou v terapii hypotenze bez ohledu na příčinu je podání volumexpanze [48]. Zvýšení preloadu vede ke zvýšení kontraktility a následně srdečního výdeje. Volba volumoterapie dává smysl a je nezbytná při prokázané hypovolemii – po masivním krvácení, abrupci placenty nebo sepsi. Naopak excesivní přívod tekutin zhoršuje mortalitu a morbiditu [4]. Cochrane analýza neprokázala benefit podání volumexpanze u oběhově kompromitovaných novorozenců [36]. Protože je často obtížné vyloučit hypovolemii i při použití echokardiografie, dává smysl podání volumexpanze před nasazením katecholaminů v dávce 10–20 ml/kg na 10–30 min. Další podávání objemů by mělo být přísně indikované. Podání transfuze erytrocytů je první volbou u prokázané anemie, v ostatních situacích je to podání balancovaných krystaloidů, které v porovnání s fyziologickým roztokem nezpůsobují metabolickou acidózu. U sepsy, především komplikované koagulopatií, je možné podání čerstvé mražené plazmy.

Dopamin

Dopamin je nejčastěji používaný lék v terapii oběhového selhání. Dopamin je endogenní katecholamin s účinkem na α -, β - a dopaminergní receptory, 25 % podaného dopaminu je konvertováno na noradrenalin, který přispívá k vazokonstrikčnímu efektu. Ze zvířecích modelů a zdravých dospělých pacientů se traduje na dávce závislý efekt terapie, který ale nebyl jednoznačně prokázán u novorozenců. Nízké dávky do 2 μ g/kg/min

způsobují vazodilataci v renálních, splanchnických a koronárních cévách stimulací dopaminergních receptorů [43]. Vyšší dávky vedou ke stimulaci α -receptorů, vazokonstrikci a zvýšení systémové vaskulární rezistence [54]. Farmakodynamika dopaminu u nezralých novorozenců je méně jasná. Dávka 6–8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u některých novorozenců zvyšuje levostranný srdeční výdej (LVO) a mírně střední systémový tlak, stejná dávka u jiných novorozenců výrazně zvyšuje systémový tlak a periferní vazokonstrikci, snižuje srdeční výdej a návrat horní dutou žílou. Výsledkem působení dopaminu může být snížení orgánové perfuze [13, 37]. Obecně ale platí, že se stoupající dávkou převažuje vazopresorický účinek oproti inotropnímu [6]. Důležitý je vliv dopaminu na plicní vaskulární rezistenci, kterou u některých novorozenců zvyšuje více než systémovou. U novorozenců s plicní hypertenzí a systémovou hypotenzí může zvýšit pravo-levý zkrat a prohloubit hypoxemii [30]. Dopamin má také endokrinní účinky. Způsobuje přechodné snížení hladiny tyreoid stimulujícího hormonu, T4, prolaktinu a růstového hormonu [12].

Dobutamin

Dobutamin je syntetický katecholamin vytvořený v 70. letech s účinkem především na β_1 - a β_2 -receptory a s menším vlivem na α_1 -receptory. Zvyšuje srdeční výdej vzhledem ke zvýšení systolického objemu a mírnému chronotropnímu efektu, zároveň zvyšuje návrat horní dutou žílou [37]. Nemá výrazný vliv na systémový krevní tlak a systémovou rezistenci – vazodilatace způsobená β_2 -receptory je vyvážená vazokonstrikcí stimulací α_1 -receptorů. Je první volbou u myokardiální dysfunkce s hypokontraktilitou, u plicní hypertenze s dysfunkcí pravé nebo levé komory nebo jako konkurent milrinonu v terapii postligačního syndromu.

Adrenalin

Endogenní katecholamin produkovaný dřeví nadledvin s účinkem na α - a β -receptory. V rámci resuscitace při bradykardii nebo asystolii je jediným doporučeným katecholaminem. Je typicky používán u novorozenců se systémovou hypotenzí rezistentní na dopamin a dobutamin [48]. Účinky jsou závislé na dávce. V nižších dávkách způsobuje stimulaci β -receptorů vazodilataci v systémovém i plicním řečišti, zároveň zvyšuje srdeční frekvenci a srdeční objem. Výsledkem je zvýšení srdečního výdeje. Ve vyšších dávkách převládá vazokonstrikční efekt stimulací α -receptorů. Adrenalin také zvyšuje mozkovou perfuzi zvýšením systémového krevního tlaku [41]. Nežádoucím účinkem adrenalinu je hyperglykemie vzhledem ke zvýšení glykogenolýzy, glukoneogeneze a metabolická acidóza způsobená elevací laktátu. Obojí je výsledkem stimulace β_2 -receptorů [5].

Noradrenalin

Noradrenalin je endogenní katecholamin syntetizovaný na koncích sympatických postgangliových

nervových vlákních a zároveň je důležitý neurotransmitter. Způsobuje silnou stimulaci α - a β_1 -receptorů, slabou stimulaci β_2 -receptorů. Oproti adrenalinu má větší vliv na α -receptory a tedy i výraznější vazokonstrikční účinky [6]. Zároveň snižuje plicní vaskulární rezistenci. Dosud je málo publikací o použití u novorozenců, avšak častější použití v dospělé a pediatrické intenzivní péči a méně nežádoucích účinků oproti adrenalinu vede k jeho častějšímu používání u kriticky nemocných novorozenců. Je vhodnou první volbou spolu s dobutaminem u pacientů s plicní hypertenzí a systémovou hypotenzí nebo u septického šoku.

Vasopresin

Endogenní neuropeptid vylučovaný z neurohypofýzy. V Čechách se používá syntetický analog s prodlouženým účinkem – terlipressin. Kvůli dlouhému poločasů je možné terlipressin podávat intermitentně, kontinuální podávání je však také možné. Stimulace V1-receptorů vede k vazokonstrikci v kůži, svalch, játrech, pankreatu a v povodí art. mesenterica superior. Stimulace V2-receptorů má antidiuretické účinky, dále vazodilatační účinky na plicní, koronární a mozkové cévy (endogenní produkcí oxidu dusnatého). Stimulace centrálních V3-receptorů snižuje srdeční akci, dále zvyšuje hladinu kortizolu a působí synergicky v terapii s katecholaminy [13]. V systémové cirkulaci převládá vliv V1-receptorů a výrazný vazokonstrikční efekt. Místo vasopresinu je v terapii farmakorezistentní systémové hypotenze a plicní hypertenze, teoreticky i u systémové hypotenze s myokardiální dysfunkcí na podkladě hypertrofické kardiomyopatie a obstrukcí výtokových traktů. Popularita analogů vasopresinu u dospělých a dětské populace stoupá, u dospělých pacientů se septickým šokem zlepšuje renální funkce a snižuje mortalitu v porovnání s ostatními katecholaminy, zvyšuje riziko ischemie akrálních částí končetin [19, 23]. Jiná metaanalýza jeho benefity oproti ostatním katecholaminům nepotvrdila [21]. U novorozenců zatím nemáme dostatek kvalitních dat, vasopresin a terlipressin pravděpodobně zvyšují riziko ischemie [31]. Dávkovací schémata se liší. Stathopoulos uvádí nasycovací dávku 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a dále kontinuálně 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hod}$ [47], Oulego-Eroz bolus 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a následně 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hod}$ [38]. Intermitentně se podávají dávky 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ á 6 hod po dobu min. 24 hodin [11].

Milrinon

Jedná se o selektivní inhibitor fosfodiesterázy 3 (PDE3), který zvyšuje kontraktilitu (pozitivní inotropie) a relaxaci myokardu (pozitivní lusitropní efekt). Inhibice PDE3 zvyšuje intracelulární koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu a oxidu dusnatého v buňkách hladkého svalstva cév. Výsledkem je vazodilatace především v plicním řečišti, ale mírně i v systémovém řečišti, zvyšuje srdeční výdej a kontraktilitu [22]. Milrinon by neměl

být aplikován při systémové hypotenzi. Biologický poločas milrinonu je u novorozenců 4 hodiny a může být výrazně prodloužen u orgánové dysfunkce, především selhání ledvin, nezralosti a u asfyktických novorozenců [32]. Milrinon je ideálním lékem u myokardiální dysfunkce s hypokontraktilitou a plicní hypertenzí, jeho pozitivní efekt byl prokázán po kardiologických operacích, u novorozenců s brániční hernií a plicní hypertenzí [13]. Preventivní podání u nezralých novorozenců nezabrání případnému nízkému srdečnímu výdeji nebo návratu horní dutou žílou, nevede ani k redukci incidence závažného intrakraniálního krvácení [39]. Milrinon má poměrně úzké dávkovací rozmezí, avšak s nutností podání nasycovací dávky. Poločas, jak již bylo uvedeno, se může lišit u kriticky nemocných novorozenců. Nízká nasycovací dávka proto může způsobit nízkou účinnost léčby, oproti tomu vysoká nasycovací dávka nežádoucí efekt – hypotenzi. I přes tento fakt se dávkovací schémata dle různých autorů výrazně liší. Původní práce australských autorů doporučuje u nezralých novorozenců nasycovací dávku 0,75 µg/kg/min po dobu 3 hodin a dále 0,2 µg/kg/min [39]. Hallik doporučuje v terapii postligačního syndromu nasycovací dávku 0,5 µg/kg/min po dobu 3 hodin a dále udržovací 0,15 µg/kg/min u novorozenců pod 27. gestační týden, 0,2 µg/kg/min u novorozenců nad 27. týden [15]. Taketomo [49] uvádí možnou nasycovací dávku 50 µg/kg na 10 min (5 µg/kg/min po dobu 10 min) a udržovací 0,25–0,75 µg/kg/min, v pooperačním období u novorozenců s kritickou srdeční vadou (jako prevence nízkého srdečního výdeje) udává nasycovací dávku 75 µg/kg na 60 minut (1,25 µg/kg/min po dobu 60 minut) a udržovací 0,75 µg/kg/min.

Sildenafil

Sildenafil je selektivní inhibitor fosfodiesterázy 5, která odbourává cGMP. Výsledkem je snížení plicní vaskulární rezistence. Sildenafil lze použít i jako neuroprotektivum [55]. Dosud byl omezený přístup k intravenózní formě, což komplikovalo podávání kriticky nemocným novorozencům. V dnešní době je i.v. forma lépe dostupná. Největší zkušenosti jsou s použitím sildenafilu u dětí s plicní hypertenzí, především u novorozenců s kongenitální diafragmatickou hernií [29]. Cochrane analýza z roku 2017 uvádí tendenci ke snížení mortality a zlepšení oxygenace u novorozenců s plicní hypertenzí a omezenému přístupu k oxidu dusnatému. V analýze je však jen 166 dětí [25]. Velký potenciál tkví v léčbě chronické plicní hypertenze, především u dětí s bronchopulmonální dysplazií [17].

Levosimendan

Levosimendan je kalciový senzitivizátor. Vazbou na tropoin C zvyšuje senzitivitu myofilament k intracelulárnímu kalciumu a tím zlepšuje kontraktilitu. Aktivuje sarkolemální K-senzitivní ATP-kanály hladké svaloviny cév, což má vazodilatační efekt. Po kardiologických operacích u kojenců

je použití levosimendanu srovnatelné s milrinonem [50], nebo dokonce účinnější než milrinon v prevenci nízkého srdečního výdeje [24]. Review u pediatrické populace (většinou po kardiologických operacích, myokardiální selhání, seps) popisuje zlepšení ventrikulární funkce, oxygenace, pokles laktátu, centrálního žilního tlaku a srdečního indexu, s rizikem systémové hypotenze. Dávka se pohybuje od 0,05 do 0,6 µg/kg/min, v některých publikacích podávali bolus 2,2–24 µg/kg na 10–60 minut [46, 52], výrobce udává nasycovací dávku 6–12 µg/kg v infuzi na více než 10 minut.

Kortikosteroidy

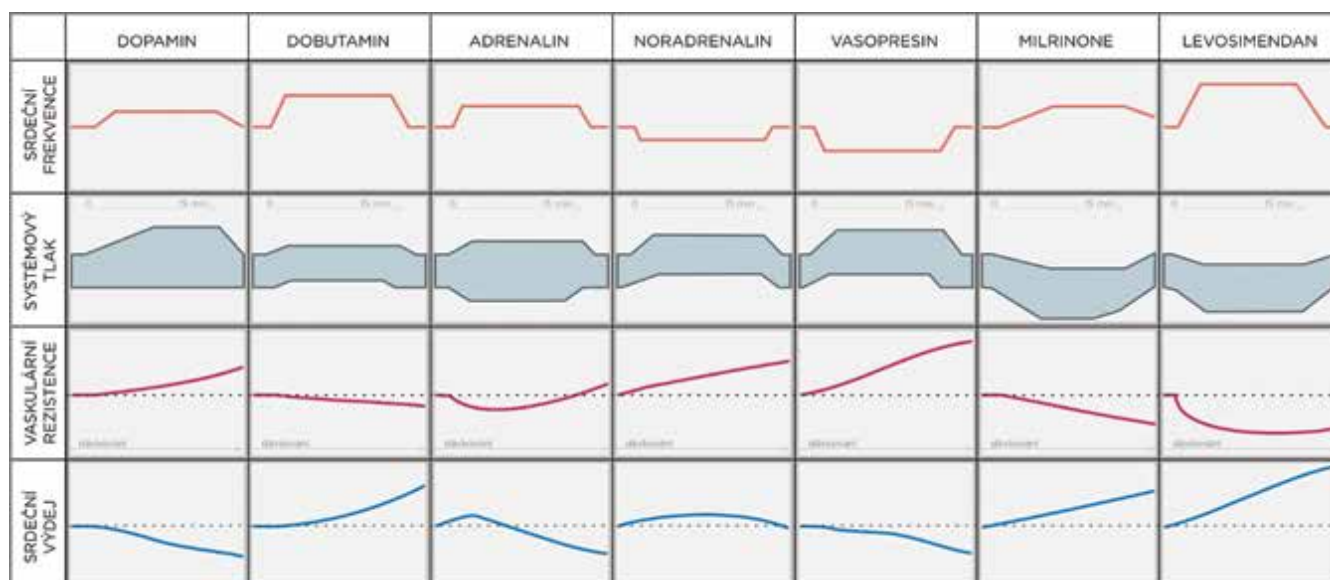
Mechanismus účinku kortikoidů na oběhový systém je komplexní, multifaktoriální, a podílí se na něm jak složka mineralokortikoidní, tak glukokortikoidní. Zvyšuje intracelulární dostupnost kalcia v buňkách hladkého svalstva cév a snižuje produkci vazodilatačně působící inducibilní NO-syntázy a prostacyklinu. Při dlouhodobé terapii katecholaminy dochází ke snížení počtu a denzity adrenergních receptorů. Kortikoidy zvyšují expresi adrenergních a angiotenzinových receptorů a efektivitu katecholaminů [44]. Glukokortikoidy také indukují produkci endogenních katecholaminů, snižují permeabilitu kapilár u septického stavu a tím udržují intravaskulární objem. U zvířecích modelů s PPHN je popsána inhibice fosfodiesterázy 5 a zlepšení oxygenace vysokými dávkami kortikoidů [42]. Nejlépe prostudovaný a nejpoužívanější je hydrokortizon. Je indikován u farmakorezistentní systémové hypotenze a PPHN nereagující na oxid dusnatý. Dávkování při farmakorezistentní hypotenzi, těžkém selhání a PPHN je 4 mg/kg/den ve 4 dávkách [45]. Suspektní relativní adrenální insuficienci se věnuje článek Relativní adrenální insuficience a vazopresor-rezistentní hypotenze u kriticky nemocných novorozenců.

Další farmakoterapie

V terapii méně častých příčin AOS se mohou uplatnit i jiné léky – např. antiarytmika, prostaglandiny v případě kritické srdeční vady nebo PPHN, plicní vazodilatátory u PPHN, β-blokátory u hypertrofie myokardu a další. Tato terapie je však mimo rozsah publikace nebo je uvedena v článcích Perzistující plicní hypertenze u novorozenců a Hypertrofie myokardu u novorozence.

ZÁVĚR

AOS je častá komplikace u rizikových novorozenců s negativním vlivem na psychomotorický vývoj. Diagnostika je z řady důvodů (specifických pro novorozenecký věk) komplikovaná, je třeba monitorovat více klinických parametrů a používat laboratorní i zobrazovací metody. Každý lék má specifické účinky na krevní oběh, proto je důležitá optimální volba terapie a hodnocení efektu léčby.



Graf 1. Systémové účinky léků používaných při oběhovém selhání

Na všech úrovních grafu se jedná o relativní hodnoty, proto nejsou uvedeny jednotky. Účinky na srdeční frekvenci a systémový tlak jsou v závislosti na čase, pro dopamin, dobutamin a adrenalin jsou to účinky při podávání 10 µg/min u dospělých mužů. Vaskulární rezistence a srdeční výdej jsou v závislosti na stoupající dávce [18].

Tab 1. Přehled farmakoterapie oběhového selhání – cílové receptory, dávkování a praktické poznámky [6, 49, 39, 15, 47, 38, 11, 45]

Název	Receptory	Dávkování	Způsob podání
Dopamin	α_1 , β_1 , β_2 , dopaminergní	1–20 µg/kg/min max. 50 µg/kg/min	možné podat do velké periferní žíly, lépe do CŽK chránit před světlem
Dobutamin	α_1 , β_1 , slabě β_2	2–20 µg/kg/min max. 40 µg/kg/min	kont. do CŽK, možné podat do periferní žíly
Adrenalin	α_1 , α_2 , β_1 , β_2	0,05–1 µg/kg/min max. 2,6 µg/kg/min	kont. do CŽK chránit před světlem
Noradrenalin	α_1 , α_2 , β_1	0,05–1 µg/kg/min max. 3,3 µg/kg/min	kont. do CŽK chránit před světlem dop. ředit do 5%G
Milrinon	inhibitor PDE3	50–75 µg/kg na 10–60 min 90–135 µg/kg na 3 hod (ev. 120 µg/kg na 2 hod) dále 0,15–0,75 µg/kg/min	kont. do CŽK
Sildenafil	inhibitor PDE5	p.o. 0,3–3 mg/kg/dávku á 6–12 hod i.v. 0,4 mg i.v. na 3 hod dále 1,6 mg/kg/den	p.o. i.v. kont. do CŽK nebo periferní žíly
Terlipressin	V1 – syst. vazokonstrikce V2 – vazodilatace (splachnikum, ledviny, plíce)	bolus 20 µg/kg, dále 5 µg/kg/hod bolus 5 µg/kg, dále 10 µg/kg/hod 20 µg/kg á 6 hod	kont. nebo intermitentně do CŽK nebo do periferní žíly chránit před světlem
Levosimendan	kalciový senzitivátor	0,05–0,6 µg/kg/min výrobce udává bolus 6–12 µg/kg na > 10 min	kont. do CŽK nebo do periferní žíly
Hydrokortizon	snížená exprese NO-syntázy a prostacyklinu zvýšená exprese adrenergických a angiotenzinových receptorů	substituční dávky: 1 mg/kg/den ve 2–3 dávkách vazopresorické dávky: 2–4 mg/kg/den ve 3–4 dávkách	intermitentně do CŽK nebo periferní žíly

CŽK – centrální žilní katetr, 5%G – roztok 5% glukózy, PDE3 – fosfodiesteráza 3, PDE5 – fosfodiesteráza 5

LITERATURA

1. **Barrington K, El-Khuffash A, Dempsey E.** Intervention and outcome for neonatal hypotension. *Clin Perinatol* 2020; 47(3): 563–574. doi: 10.1016/j.clp.2020.05.011. Epub 2020 May 20. PMID: 32713451.
2. **Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, Faix RG, Laughon MM, Stoll BJ, Higgins RD, Walsh MC; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development Neonatal Research Network.** Early blood pressure, antihypertensive therapy and outcomes at 18–22 months' corrected age in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101(3): F201–206. doi: 10.1136/archdischild-2015-308899. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26567120; PMCID: PMC4849123.
3. **Batton B, Li L, Newman N, et al.** Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *J Perinatol* 2014; 34: 301–305.
4. **Bell EF, Acarregui MJ.** Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(12): CD000503. doi: 10.1002/14651858.CD000503.pub3. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25473815; PMCID: PMC7038715.
5. **Corrall RJ, Frier BM, Davidson NM, French EB.** Hormonal and substrate responses during recovery from hypoglycaemia in man during beta 1-selective and non-selective beta-adrenergic blockade. *Eur J Clin Invest* 1981; 11(4): 279–83. doi: 10.1111/j.1365-2362.1981.tb02117.x. PMID: 6795044.
6. **Dempsey E, Rabe H.** The use of cardiotoxic drugs in neonates. *Clin Perinatol* 2019; 46(2): 273–290. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.010. Epub 2019 Mar 30. PMID: 31010560.
7. **Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians.** Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67(10 Spec No): 1221–1227. doi: 10.1136/adc.67.10_spec_no.1221. PMID: 1444567; PMCID: PMC1590463.
8. **Diprose GK, Evans DH, Archer LN, Levene MI.** Dinamap fails to detect hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1986; 61(8): 771–773.
9. **Farrugia R, Rojas H, Rabe H.** Diagnosis and management of hypotension in neonates. *Future Cardiol* 2013; 9(5): 669–79. doi: 10.2217/fca.13.59. PMID: 24020669.
10. **Faust K, Härtel C, Preuß M, Rabe H, Roll C, Emeis M, Wieg C, Szabo M, Herting E, Göpel W; Neocirculation project and the German Neonatal Network (GNN).** Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(5): F388–392. doi: 10.1136/archdischild-2014-306483. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26199082.
11. **Filippi L, Gozzini E, Daniotti M, Pagliai F, Catarzi S, Fiorini P.** Rescue treatment with terlipressin in different scenarios of refractory hypotension in newborns and infants. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(6): e237–241. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181fe304c. PMID: 21057354.
12. **Filippi L, Pezzati M, Poggi C, Rossi S, Cecchi A, Santoro C.** Dopamine versus dobutamine in very low birthweight infants: Endocrine effects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(5): F367–371. doi: 10.1136/adc.2006.098566. Epub 2007 Feb 28. PMID: 17329276; PMCID: PMC2675359.
13. **Giesinger RE, McNamara PJ.** Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol* 2016; 40(3): 174–188. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.005. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26778235.
14. **Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR.** Relationship between blood pressure and blood flow in newborn preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(1): F29–F32.
15. **Hallik M, Ilmoja ML, Tasa T, Standing JF, Takkis K, Veigure R, Kipper K, Jalas T, Raidmäe M, Uibo K, Starkopf J, Metsvaht T.** Population pharmacokinetics and dosing of milrinone after patent ductus arteriosus ligation in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20(7): 621–629. doi: 10.1097/PCC.0000000000001879. PMID: 30664589.
16. **Hansen ML, Pellicer A, Gluud C, Dempsey E, Mintzer J, Hyttel-Sørensen S, Heuchan AM, Hagmann C, Ergenekon E, Dimitriou G, Pichler G, Naulaers G, Cheng G, Guimarães H, Tkaczyk J, Kreutzer KB, Fumagalli M, Claris O, Lemmers P, Fredly S, Szczapa T, Austin T, Jakobsen JC, Greisen G.** Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring versus treatment as usual for extremely preterm infants: A protocol for the SafeBoosC randomised clinical phase III trial. *Trials* 2019; 20(1): 811. doi: 10.1186/s13063-019-3955-6. PMID: 31888764; PMCID: PMC6937938.
17. **Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M; European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN).** Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2021; 89(3): 446–455. doi: 10.1038/s41390-020-0993-4. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32521539; PMCID: PMC7979539.
18. <https://derangedphysiology.com/cicm-primary-exam/required-reading/cardiovascular-system>
19. **Huang L, Zhang S, Chang W, Xia F, Liu S, Yang Y, Qiu H.** Terlipressin for the treatment of septic shock in adults: A systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2020; 20(1): 58. doi: 10.1186/s12871-020-00965-4. PMID: 32138657; PMCID: PMC7057452.
20. **Hyttel-Sørensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, Claris O, Dempsey E, Franz AR, Fumagalli M, Gluud C, Grevstad B, Hagmann C, Lemmers P, van Oeveren W, Pichler G, Plomgaard AM, Riera J, Sanchez L, Winkel P, Wolf M, Greisen G.** Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: Phase II randomised clinical trial. *BMJ* 2015; 350: g7635. doi: 10.1136/bmj.g7635. PMID: 25569128; PMCID: PMC4283997.
21. **Cheng L, Yan J, Han S, Chen Q, Chen M, Jiang H, Lu J.** Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2019; 23(1): 168. doi: 10.1186/s13054-019-2427-4. PMID: 31088524; PMCID: PMC6518735.
22. **James AT, Corcoran JD, McNamara PJ, Franklin O, El-Khuffash AF.** The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension. *Cardiol Young* 2016; 26(1): 90–99. doi: 10.1017/S1047951114002698. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25599873.
23. **Jiang L, Sheng Y, Feng X, Wu J.** The effects and safety of vasopressin receptor agonists in patients with septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care* 2019; 23(1): 91. doi: 10.1186/s13054-019-2362-4. PMID: 30871607; PMCID: PMC6419432.
24. **Jothinath K, Balakrishnan S, Raju V, Menon S, Osborn J.** Clinical efficacy of levosimendan vs milrinone in preventing low cardiac output syndrome following pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2021; 24(2): 217–223. doi: 10.4103/aca.ACA_160_19. PMID: 33884979; PMCID: PMC8253017.
25. **Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS.** Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8(8): CD005494. doi: 10.1002/14651858.CD005494.pub4. PMID: 28777888; PMCID: PMC6483280.
26. **Kent A, Kecskes A, Shadbolt B, Falk M.** Normative blood pressure data in the early neonatal period. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1335–1341.
27. **Kent A, Meskell S, Falk M, Shadbolt B.** Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28–36 weeks gestation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 141–146.
28. **Kuint J, Barak M, Morag I, Maayan-Metzger A.** Early treated hypotension and outcome in very low birth weight infants. *Neonatology* 2009; 95(4): 311–6. doi: 10.1159/000180113. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19052477.
29. **Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL.** Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol* 2016; 40(3): 160–73. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.004. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26778236; PMCID: PMC4808469.
30. **Liet JM, Boscher C, Gras-Leguen C, Gournay V, Debillon T, Rozé JC.** Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2002; 140(3): 373–375. doi: 10.1067/mpd.2002.123100. PMID: 11953739.
31. **Masarwa R, Paret G, Perlman A, Reif S, Raccach BH, Matok I.** Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared

- to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit Care* 2017; 21(1): 1. doi: 10.1186/s13054-016-1589-6. PMID: 28057037; PMCID: PMC5217634.
32. **McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A.** Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14(1): 74–84. doi: 10.1097/PCC.0b013e31824ea2cd. PMID: 23132395.
 33. **Meyer S, Sander J, Gräber S, Gottschling S, Gortner L.** Agreement of invasive versus non-invasive blood pressure in preterm neonates is not dependent on birth weight or gestational age. *J Paediatr Child Health* 2010; 46(5): 249–254.
 34. **Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG.** Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987; 62(10): 1068–1069. doi: 10.1136/adc.62.10.1068. PMID: 3314723; PMCID: PMC1778679.
 35. **Ortega-Loubon C, Herrera-Gómez F, Bernuy-Guevara C, Jorge-Monjas P, Ochoa-Sangrador C, Bustamante-Munguira J, Tamayo E, Álvarez FJ.** Near-infrared spectroscopy monitoring in cardiac and non-cardiac surgery: Pairwise and network meta-analyses. *J Clin Med* 2019; 8(12): 2208. doi: 10.3390/jcm8122208. PMID: 31847312; PMCID: PMC6947303.
 36. **Osborn DA, Evans N.** Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2004(2): CD002055. doi: 10.1002/14651858.CD002055.pub2. PMID: 15106166; PMCID: PMC7025803.
 37. **Osborn D, Evans N, Kluckow M.** Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002; 140(2): 183–191. doi: 10.1067/mpd.2002.120834. PMID: 11865269.
 38. **Oulego-Eroz I, Terroba-Seara S, Castanon-Lopez L, Rodriguez-Nunez A.** Rescue treatment with terlipressin for persistent pulmonary hypertension and refractory shock in a preterm infant. *Indian Pediatr* 2020; 57(9): 864–865. doi: 10.1007/s13312-020-1972-x. PMID: 32999121; PMCID: PMC7498553.
 39. **Paradisis M, Evans N, Kluckow M, Osborn D.** Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr* 2009; 154(2): 189–95. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.059. Epub 2008 Sep 25. PMID: 18822428.
 40. **Paradisis M, Jiang X, McLachlan AJ, Evans N, Kluckow M, Osborn D.** Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(3): F204–209. doi: 10.1136/adc.2005.092817. Epub 2006 May 11. PMID: 16690639; PMCID: PMC2675339.
 41. **Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gayá F, Quero J, Cabañas F.** Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1501–1512. doi: 10.1542/peds.2004-1396. PMID: 15930210.
 42. **Perez M, Lakshminrusimha S, Wedgwood S, Czech L, Gugino SF, Russell JA, Farrow KN, Steinhorn RH.** Hydrocortisone normalizes oxygenation and cGMP regulation in lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302(6): L595–603. doi: 10.1152/ajplung.00145.2011. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22198909; PMCID: PMC3311533.
 43. **Seri I, Rudas G, Bors Z, Kanyicska B, Tulassay T.** Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. *Pediatr Res* 1993; 34(6): 742–749. doi: 10.1203/00006450-199312000-00009. PMID: 8108186.
 44. **Seri I, Tan R, Evans J.** Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001; 107(5): 1070–1074. doi: 10.1542/peds.107.5.1070. PMID: 11331688.
 45. **Siefkes HM, Lakshminrusimha S.** Management of systemic hypotension in term infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: an illustrated review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 106(4): 446–455. doi: 10.1136/archdischild-2020-319705. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33478959; PMCID: PMC8217132.
 46. **Silvetti S, Silvani P, Azzolini ML, Dossi R, Landoni G, Zangrillo A.** A systematic review on levosimendan in paediatric patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2015; 13(1): 128–133. doi: 10.2174/1570161112666141127163536. PMID: 25440597.
 47. **Stathopoulos L, Nicaise C, Michel F, Thomachot L, Merrot T, Lagier P, Martin C.** Terlipressin as rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in a neonate with a congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2011; 46(2): e19–21. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.10.006. PMID: 21292065.
 48. **Stranak Z, Semberova J, Barrington K, O'Donnell C, Marlow N, Naulaers G, Dempsey E; HIP consortium.** International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies. *Eur J Pediatr* 2014; 173(6): 793–798. doi: 10.1007/s00431-013-2251-9. Epub 2014 Jan 4. PMID: 24390060; PMCID: PMC4032643.
 49. **Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric and neonatal handbook: A universal resource for clinicians treating pediatric and neonatal patients, 23rd Ed. Lexi-Comp Inc 2016.
 50. **Thorlacius EM, Wähländer H, Ojala T, Ylänen K, Keski-Nisula J, Synnergren M, Romlin BS, Ricksten SE, Castellheim A.** Levosimendan vs. milrinone for inotropic support in pediatric cardiac surgery: Results from a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; 34(8): 2072–2080. doi: 10.1053/j.jvca.2020.02.027. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32201198.
 51. **Vesoulis Z, El Ters N, Wallendorf M, Mathur A.** Empirical estimation of the normative blood pressure in infants < 28 weeks gestation using a massive data approach. *J Perinatol* 2016; 36: 291–295.
 52. **Wang A, Cui C, Fan Y, Zi J, Zhang J, Wang G, Wang F, Wang J, Tan Q.** Prophylactic use of levosimendan in pediatric patients undergoing cardiac surgery: A prospective randomized controlled trial. *Crit Care* 2019; 23(1): 428. doi: 10.1186/s13054-019-2704-2. PMID: 31888711; PMCID: PMC6937718.
 53. **Watkins AM, West CR, Cooke RW.** Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev* 1989; 19(2): 103–110. doi: 10.1016/0378-3782(89)90120-5. PMID: 2737101.
 54. **Zhang J, Penny DJ, Kim NS, Yu VY, Smolich JJ.** Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81(2): F99–F104. doi: 10.1136/fn.81.2.f99. PMID: 10448176; PMCID: PMC1720986.
 55. **Zinni M, Pansiot J, Léger PL, El Kamouh M, Baud O.** Sildenafil-mediated neuroprotection from adult to neonatal brain injury: Evidence, mechanisms, and future translation. *Cells* 2021; 10(10): 2766. doi: 10.3390/cells10102766. PMID: 34685745; PMCID: PMC8534574.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 5. 3. 2022

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Širc, PhD
Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157
147 00 Praha 4
e-mail: jan.sirc@upmd.eu