



Ravijuhendi „Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinud perinataalperioodi käsitus“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 14

Toimumisaeg ja -koht: 13.12.2023 kl 14-18 Microsoft Teamsis

Osalesid: töörühma liikmed Pille Andresson, Liis Toome, Tuuli Metsvaht, Anne Rohtmets, Roksolana Goshka, Merilin Lumpre, Irena Bartels, Svetlana Mürsepp, Kristel Kukk ning sekretariaadi liikmed Liina Süvari, Kadri Mägi, Maarja Hallik, Kristel Soonets, Triin Laaneleht, Berit Mägi, Jana Rojak ja Anna Vesper

Puudusid (ette teatatud): Birgit Suits, Mari-Liis Ilmoja, Kadi Ploom

Koosolekut juhatas Pille Andresson, protokollis Anna Vesper

Koosoleku päevakord:

1. Ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonide üle vaatamine

Töörühma liikmetel ei ole muudatusi huvide deklaratsioonides.

Koosolekul osaleb üheksa ravijuhendi töörühma liiget, kvoorum otsuste tegemiseks on koos.

2. Kliinilise küsimuse 29 tõendusmaterjali arutelu

Kas kõikidel enneaegsetel vastsündinutel kasutada ravitulemi parandamiseks valuskooringut või mitte?

Tegemist on uue kliinilise küsimusega, töörühm soovib teada, milline on usaldusväärne valuskooring enneaegsete vastsündinute valu hindamiseks ning millisest gestatsiooninädalast valuskooringut kasutada? Berit Mägi teeb ülevaate tõendustamaterjalist. Teemakohaseid soovitusi leidis ühes kaasatud rahvusvahelises juhendis (*Queensland Clinical Guideline: Perinatal care of the extremely preterm baby*, 2020) ning lisaks leiti kuus juhendit, kus oli käsitletud vastsündinu valu hindamist (*AAP: Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update (2016; Reaffirmed 2020; CAHS Pain Assessment and Management. 2020; NHSGSC Neonatal pain guideline. 2021; NHS Clinical Guideline: Pain Management, 2021; Neonatal Pain Assessment; The Royal Children's Hospital Melbourne. 2020; WHO Guidelines on Neonatal Pain Assessment and Management)*). Seejuures ei olnud kõigis nendes juhendites sihtühmaks enneaegsed vastsündinud. Juhendite põhjal soovitatakse kasutada valideeritud vastsündinute valu hindamise mõõdikut enne valulikku protseduuri, selle ajal ja järgselt, et jälgida valu leevendamise efektiivsust. Samuti soovitatakse mõõdikut kasutada lisaks kliiniliste näitajate (nt südame löögisagedus, düspnoe) hindamiseks.

Tuutakse välja erinevaid mõõdikuid: *Pain Assessment Tool (PAT)*, *Neonatal Facial Coding System*, *Premature Infant Pain Profile (PIPP)*, *Neonatal Pain and Sedation Scale (N-PASS)*, *Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)*. Ainult ühes juhendis (*CAHS Pain Assessment and Management. 2020*) soovitatakse alla 33 GN sündinud vastsündinutel kasutada *Premature Infant*

Pain Profile (PIPP), teiste juhendites on soovitusel toodud üldiselt vastsündinute valu hindamise kohta. Rõhutatakse ka, et mõõdikute kasutamiseks peab personali eelnevalt koolitama ning kasutama pidevalt sama mõõdikut. Juhendites välja toodud mõõdikud erinevad täitmiseks kuuluva aja ja mahukuse osas.

Ei leidunud uuringuid, kus võrreldaks nt valu hindamise mõõdiku kasutamist selle mittekasutamisega (ilmselt eetilistel põhjustel) või kahte valu hindamise mõõdikut. Samuti ei leidunud uuringuid, kus oleks toodud valu hindamise kaugtulemeid. Leidus üks süstemaatiline ülevaade, kus hinnati kokku 25 käitumise, stressi ja/või valu hindamiseks kasutatavat mõõdikut enneaegsete vastsündinute intensiivraviosakonnas ning analüüsiti mõõdikute usaldusväärsust ja valiidsust. *COSMIN (COnsensus-based Standards for selecting health Measurement INSTRUMENTS)* kontroll-lehe alusel hinnati valiidsuse osas väga heaks *Premature Infant Pain Profile (PIPP)* ja *Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R)* mõõdikud. Tegemist on üsna sarnaste mõõdikutega.

Töörühm arutas, et valu hindamine enneaegsetel vastsündinutel on oluline, kuid antud tõendusmaterjali põhjal ei ole võimalik kindlat mõõdikut soovitada. Kliinikumis kasutatakse FLACC (Face, Legs, Activity, Cry and Consolability) skaalat, kuid see on laiemalt lastel kasutatav skaala. ITKs ei kasutata kindlat mõõdikut. Soovitatakse sekretariaadil vaadata lisaks vanemaid allikaid (kuni 15 aasta vanuseid) selgitamaks, kas leidub teemakohaseid uuringuid. Kas leidub ka uuringuid, kus on võrreldud personali poolt hindamise korrektsust vastavalt sellele, kas töötajad on koolitatud mõõdikut täitma või mitte. Küsimust arutatakse edasi järgmisel koosolekul.

OTSUS: Soovitusel sõnastatakse järgmisel koosolekul, kui on täpsustatud tõendusmaterjali.

3. Kliinilise küsimuse 30 tõendusmaterjali arutelu

Kas kõikidel enneaegsetel vastsündinutel kasutada valu ennetamiseks invasiivsete ja valulike toimingute läbiviimisel farmakoloogilist ravi või mitte?

Tegemist on uue küsimusega, töörühm soovib täpsustada, kas ja milliseid ravimeid kasutada erinevate valulike toimingute läbiviimise eelselt valu ennetamiseks enneaegsetel vastsündinutel. Hetkel kehtivas ravijuhendis on perekeskse ravi peatükis mainitud glükoosi/sahharoosi kasutamise võimalus mittefarmakoloogilise ravi meetodina. Tõendusmaterjali otsinguga leiti mitmeid allikaid ja uuringuid just glükoosi/sahharoosi kasutamisest valu ennetamiseks ja raviks, kuid antud küsimuse kontekstis on need välja jäetud, sest ei kuulu farmakoloogilise ravi alla.

Kaasatud rahvusvaheliste juhendites leidis valuravi kohta vähe soovitusi (ainult *NICE 2019, RDS 2022*) ning soovitusel käsitlesid pigem opioidide kasutamist. Lisaks kaasati kaks ravijuhendit (*WHO Guidelines on Neonatal Pain Assessment and Management, 2017* ning *NHS Clinical Guideline: Pain Management, 2021*). Nendes juhendites olid toodud valuravi soovitusel protseduuride alusel ning postoperatiivse valuravi kohta.

Tõendusmaterjali lisaotsinguga leiti viis Cochrane'i süstemaatilist ülevaadet, üks süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs ning üks vaatlusuuring. Cochrane'i süstemaatilises ülevaates paratsetamooli kasutamise kohta valu leevendamiseks vastsündinutel (≤ 28 päeva) ei leitud piisavalt tõendust selle efektiivsuse osas. Samuti ei saanud autorid kinnitada või ümber lükata

paratsetamooli ohutust vastsündinute valuravis. (Ohlsson *et al* 2020). Teises Cochrane'i süstemaatilises ülevaates sooviti hinnata opioidide kasutamise võimalikku kasu ja kahju protseduuriaegse valu leevendamisel vastsündinutel (võrreldes platseebo, mittefarmakoloogiliste sekkumiste ja teiste ravimitega). Leiti, et võrreldes platseeboga vähendas opioidi kasutamise protseduuriaegset valu mõõdetuna valuskooringute abil. Samas leiti ka, et opioidid võivad põhjustada apnoe esinemist. Võrreldes mittefarmakoloogiliste ravi või teiste ravimitega ei leitud piisavalt tõendust opioidi kasutamise efektiivsuse kohta (Kinoshita *et al* 2023).

Samuti on Cochrane'i süstemaatilise ülevaates uuritud mitteopioiidsete valuravimite kasutamist protseduuriaegse valu leevendamiseks. Kaasati kaks uuringut, kus oli võrreldud ketamiini ja platseebot või fentanüüli, kuid nende põhjal ei olnud võimalik järeldusi teha (Persad *et al* 2023). Cochrane'i süstemaatilises ülevaates, kus hinnati opioidide kasutamist mehaanilisel ventilatsioonil olevatel vastsündinutel ei leitud piisavalt tõendust, kas opioididel on toime valule ja neurokognitiivsele arengule 18-24 kuu vanuses (Bellu *et al* 2021).

Süstemaatiliste ülevaadete ülevaates koondati tõendusmaterjal valu ja sedatsiooniga seotud farmakoloogiliste sekkumiste mõju ja ohutuse kohta, et vältida GMH-IVH-d ventilatsioonil olevatel enneaegsetel vastsündinutel. Leiti, et võrreldes platseeboga võib opioididel ja midasolaamil olla väike efekt GMH-IVH vähendamisel, ibuprofeenil ei leitud olevat efekti. Morfiin võrreldes midasolaamiga oli GMH-IVH vähendamisel efektiivsem. Võrreldes platseeboga oli opioididel väike või puuduv efekt vastsündinute kõigil põhjustel suremuse vähendamisel. Paratsetamooli ja ibuprofeeni kohta piisavat tõendust ei leitud. Samuti ei ole kindlust, et opioidid võrreldes platseeboga vähendaksid neurodegeneratiivsete arenguhäirete esinemist 18–24 kuu ja 5–6 aasta vanuselt. Seda tulemust ei teatanud teiste ravimite kohta tehtud uuringud. (Stróżyk *et al* 2023).

Fentanüüli toime hindamisel mehaanilisel ventilatsioonil olevatele enneaegsetele vastsündinutele ei leitud võrreldes kontrollgrupiga suuremat suremuse riski, ventilatsiooni kestuse ega haiglas viibimise aja pikenemist. Kaasatud uuringute põhjal ei mõjuta fentanüül erinevate vastsündinul esinevate haiguste esinemist. (Sudo *et al* 2023).

Väikeses üksikuuringus intranasaalse fentanüüli kasutamise kohta protseduuriaegse valu leevendamiseks enneaegsetel vastsündinutel leiti ravim olevat efektiivne (Cheng *et al* 2021).

Töörühm arutab, et analüüsitud uuringute põhjal ei ole valuvaigistite kasutamisel suurt efekti. Farmakoloogilise valuravi mittekasutamine ei välista mittefarmakoloogiliste sekkumiste kasutamist. Deksmetomidini kasutamise kohta enneaegsete vastsündinute valuravis tõendusmaterjali ei leitud. Samuti ei ole tõendeid, et paratsetamool ennetaks väikeste valulike protseduuridega (perifeerse veenikanüüli paigaldamine, kannatorge, NGS paigaldamine) seotud valu efektiivsemalt kui suukaudne glükoos.

Töörühma arvamusel tuleb lisaks soovitude sõnastamisele koostada juhendi lisana tabel, kus on toodud milliste protseduuride käigus milliseid ravimeid kasutada ja lisaks annused. Ehk oleks toodud protseduurieelne (NGS, kannatorge, perifeerne veenikanüül) farmakoloogiline valuravi, esmased ravimid. Vajadusel saab alati konsulteerida anestesioloogiga. Allikatena saab kasutada

British National Formulary for Children, seal peaks olema toodud esimene ja teine valik. Ravimitest peaksid olema toodud paratsetamool, ketamiin, morfiin, fentanüül, deksketedomidiin.

Sõnastatakse esialgsed soovitused:

1. Rutiinne farmakoloogiline valuravi kõikidel (k.a invasiivsel või mitteinvasiivsel hingamistoetusel olevatel) enneaegsetel vastsündinutel ei ole näidustatud. – *tugev negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste*
2. Valuravi kasutage selektiivselt ja lähtuvalt valuskooringu tulemustest ja planeeritava sekkumise iseloomust. – *tugevus ja tõendatuse aste jäävad lahti*

OTSUS: Järgmiseks koosolekuks koostab sekretariaat tabeli valulike protseduuride eelselt valuravimite kasutamise kohta. Soovitused kinnitatakse järgmisel koosolekul.

4. Kliinilise küsimuse 18 tõendusmaterjali arutelu

Kas enneaegse vastsündinu esmasel stabiliseerimisel kasutada parema ravitulemi saavutamiseks kindlat hüpotensiooni/hüpopperfusiooni ravimeetodit või mitte?

Algse ravijuhendi käsitusala kliinilise küsimuse 18 alusel koostatud täpsustav küsimus. Töörühm soovib selgitada, milline on eelistatud ravimeetod või valikravim hüpotensiooni/hüpopperfusiooni ravis, sh infusioonravi üle füsioloogilise vajaduse võrreldes selle mittetegemisega; voluumeni täitmine võrreldes inotroopne ravim; inotroopne ravi võrreldes mitte inotroopne ravi; inotroopsete ravimite omavaheline võrdlus.

Maarja Hallik teeb ülevaate tõendusmaterjalist. Teemakohased soovitusel on toodud juhendis *European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update*. Uut tõendusmaterjali selle küsimuse osas eriti ei ole. Leidus kaks üksikuuringut ning üks ajakohastatud süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs. Randomiseeritud kontrollitud uuringus ei leitud dopamiini ja platseebo vahel erinevust elumuses kuni 36 nädala PMV ilma raske ajukahjustuseta (Dempsey et al 2021). Retrospektiivses uuringus hinnati ka vasopressiini toimet tekib muutus tulemusnäitajates ning leiti, et on efekt hapnikuvajaduse vähenemisele (Budniok et al 2021). Metaanalüüsis sidenaafiili efektiivsuse kohta leiti, et kui vastsündinul on püsiv pulmonaalne hüpertensioon, siis sidenaafiili kasutamisel saadakse paremad tulemused suremuse vähendamisel (He et al 2021). Lisaks leiti süstemaatiline ülevaade ja metanalüüs (uuringu tulemused ei ole hetkel GRADE tabelis), mis võtab kokku hüpotensiooni korral kasutatavate kardiovaskulaarsete ravimite võrdluse, põhiliseks tulemusnäitajaks ravivastus. Ainuke statistiliselt oluline erinevus, et dopamiin vs. dobutamiin tõstab enam vererõhku (tegemist madala tõendatusega). Muudes tulemusnäitajates ei leitud erinevust ühegi tulemusnäitaja osas ravimite võrdluses (Sarafidis et al 2022, antud uuringu tulemused ei ole hetkel GRADE tabelis). Madal vererõhk on üldiselt seotud halva tulemusega ja selle kohta on tõendus olemas, kõrge vereõhk annab paremaid tulemusi, kuid selle kohta tõendust ei ole.

Töörühm vaatab üle hetkel kehtivad soovitusel:

56. Ärge kasutage rutiinselt enneaegsel vastsündinul, kelle sünnikaal on alla 1500 g, ringleva veremahu asendust ja/või vasoaktiivset ravi. – *tugev soovitus mitte teha*

57. Vereringehäirega enneaegse vastsündinu ravis lähtuge hüperfusiooni/hüpotensiooni etioloogiast. Vt lisa 6. – praktiline soovitus
58. Enneaegse vastsündinu hüpotensiooni/hüperfusiooni, mille põhjus on verekaotus või hüpovoleemia, ravige esmalt ringleva veremahu täitmisega 10 ml/kg, vajaduse järgi võib sama annust korrata. – praktiline soovitus
59. Enneaegsel vastsündinul soovitage sepsisest tingitud või teadmata põhjusega hüpotensiooni/hüperfusiooni korral alustada inotropset ravi dopamiiniga. – soovitus pigem teha
60. Enneaegsel vastsündinul müokardi düsfunktsioonist ja/või perifeerse vaskulaarse resistentsuse suurenemisest tingitud hüpotensiooni/hüperfusiooni korral alustage inotropset ravi dobutamiiniga. Vajaduse korral lisage dopamiin tiitritud annuses, kolmanda valikuna võib kasutada adrenaliini. Vt lisa 6. – praktiline soovitus
61. Enneaegsel vastsündinul soovitage vedelik- ja ravimrefraktaarse hüpotensiooni korral kasutada hüdrokortisooni. Vt lisa 6. – soovitus pigem teha
62. Enneaegsel vastsündinul pigem mitte kasutada hüpotensiooni raviks milriinoni. – soovitus pigem mitte teha

Arutatakse, et ravi peaks toimuma vastavalt etioloogiale, enne teha südame ultraheliuuring. Selle kohta on vaja teha praktiline soovitus, mis lisatakse kliinilise küsimuse 17 alla. Pigem ei soovitata enneaegsetel vastsündinutel üldse kasutada rutiinselt ringleva veremahu asendust, see ei sõltu sünnikaalust. Muudetakse hetkel kehtiva soovitus 56 sõnastust. Täpsemalt sõnastatakse praktilised soovitused 57 ja 58. Hetkel kehtivas juhendis on lisa 6, kus on selgelt toodud, millistel juhtudel milliseid hüpotensiooni ravimeid kasutada. Töörühma hinnangul tuleb üle vaadata lisas toodud ravimite kohta veel tõendusmaterjal ja seejärel hetkel kehtivad soovitused 59-62.

Sõnastatud soovitused:

1. Vereringehäirega patsiendil soovitage südame-vereringepõhjuse täpsustamiseks teha südame ultraheliuuring. – uus, praktiline soovitus, mis lisatakse küsimuse 17 alla
2. Ärge kasutage rutiinselt enneaegsel vastsündinul, ringleva veremahu asendust ja/või vasoaktiivset ravi. - tugev negatiivne soovitus, ajakohastatud
3. Kaaluge hüpotensiooni ravi sõltuvalt põhjusest, kui ilmnevad hüperfusiooni tunnused (oliguuria, atsidoos, halb kapillaarne täituvus). – praktiline soovitus, ajakohastatud
3. Enneaegse vastsündinu hüpotensiooni/hüperfusiooni, mille põhjus on verekaotus või hüpovoleemia, ravige esmalt ringleva veremahu täitmisega 10 ml/kg, vajaduse järgi võib sama annust korrata. Massiivse verekaotuse korral jätkake esimesel võimalusel erütrotsüütide suspensiooniga ja teiste verekomponentide ülekannetega vastavalt massiivse transfusiooni põhimõtetele. – praktiline soovitus, ajakohastatud

OTSUS: Töörühm kinnitab muudetud soovitused ja uue praktilise soovitus.

5. Muud küsimused (koosolekute ajakava ja edasised tegevused)

Seoses A-vitamiini kasutamisega täpsustatakse, et nüüd on haiglates kasutusel Nutrigen Babytamin, mis sisaldab ka A-vitamiini.

Järgmised töörühma ja sekretariaadi koosolekud toimuvad 31.01.2024, 15.02.2024, 29.03.2024.