

# Evropské konsensuální doporučení k léčbě syndromu dechové tísně – aktualizace 2019

Neonatology, 2019;115:432–450 DOI: 10.1159/000499361

Překlad: MUDr. Klára Berková

Korektura: prof. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc., MBA

Aktualizovaná doporučení obsahují recentní důkazy z Cochranovy databáze a odborné literatury od roku 2016. Síla důkazů podporujících doporučení byla hodnocena pomocí systému GRADE. Problematiku prenatální péče aktualizoval prof. Gerard H.A. Visser. Publikace obsahuje také nová doporučení, týkající se metody méně invazivní aplikace surfaktantu. Celé doporučení bylo podpořeno Evropskou společností pro pediatrický výzkum (European Society for Paediatric Research – ESPR).

## Abstrakt

S pokroky v léčbě syndromu dechové tísně novorozenců (respiratory distress syndrome – RDS) musí lékaři průběžně revidovat svoji dosavadní praxi. Předkládáme čtvrtou aktualizaci Evropských doporučení pro léčbu RDS, která byla na základě literatury dostupné do konce roku 2018, vytvořena panelem expertů z oblasti neonatologie a porodnictví. Optimalizace léčby RDS u novorozenců začíná predikcí rizika předčasného porodu, navazuje transferem matky do perinatologického centra a včasnou aplikací antenatálních kortikosteroidů. Protokoly stabilizace novorozence na porodním sále, které jsou stále více založeny na důkazech, by měly být implementovány bezprostředně po narození. Jejich protektivní charakter minimalizuje riziko poškození nezralých plic časnou iniciací nazální distenzní podpory a adekvátní titrací oxygenoterapie. Substituční terapie surfaktantem je klíčovou součástí léčby RDS, nové terapeutické postupy doporučují jeho včasné podání a eliminaci umělé plicní ventilace (UPV). Metody neinvazivní ventilační podpory byly inovovány a optimalizovány tak, aby se při jejich používání redukoval diskomfort dětí a vznik chronického plicního onemocnění. Technologický vývoj by měl redukovat riziko poškození plic i při použití moderních ventilátorů. Přesto je snaha o minimalizaci použití UPV, profylaktickým podáváním kofeinu a postnatálních steroidů v indikovaných případech, i nadále nutná. Protokoly optimalizující základní péči o nezralé novorozence (termomanagement, vyvážená nutriční podpora, management tekutin a oběhu, racionální používání antibiotik) jsou důležitou součástí, přispívající k dosažení nejlepších dlouhodobých výsledků péče o děti s RDS.

## Klíčová slova

Prenatální kortikosteroidy · Continuous positive airway pressure · Praxe založená na důkazech · Onemocnění hyalinních membrán · Umělá plicní ventilace · Výživa · Oxygenoterapie · Patent ductus arteriosus · Předčasně narozené dítě · Syndrom dechové tísně · Terapie surfaktantem · Termoregulace

## Úvod

Ačkoli se léčba syndromu dechové tísně (RDS) v průběhu let zdokonaluje, zůstává tato pneumopatie i nadále významnou komplikací u předčasně narozených dětí. Zdokonalení léčby vedlo ke zlepšení přežívání nejmenších novorozenců, ale zároveň k neakceptovatelně vysoké incidenci bronchopulmonální dysplazie (BPD), která je částečně způsobena limitovaným používáním postnatálních kortikosteroidů [1].

Od roku 2006 se expertní skupina neonatologů z mnoha evropských zemí každé tři roky schází, aby zrevidovala nejnovější literaturu a vypracovala konsensuální doporučení pro optimální řízení léčby předčasně narozených dětí s RDS nebo s rizikem jeho vzniku, s cílem dosáhnout nejlepších možných výsledků léčby. „Evropská konsensuální doporučení pro léčbu RDS“ byla poprvé publikována v roce 2007 a následně aktualizována v letech 2010, 2013 a 2016 a jsou schválena Evropskou společností pro pediatrický výzkum (ESPR) [2–5]. Doporučení byla přeložena do několika jazyků včetně čínštiny [6], a přestože jsou primárně určena pro použití v Evropě, mohou být použita kdekoliv, kde dané technické a personální podmínky umožňují poskytování moderní neonatální intenzivní péče.

Přestože RDS zůstává primárně respirační insuficiencí, projevující se časně po narození v důsledku deficitu surfaktantu, jeho klinický popis se v průběhu let s rozvojem moderní léčby měnil. Radiografický obraz „syndromu bílé plice s negativním bronchogramem“ je dnes, díky časně terapii surfaktantem a časně aplikaci distenzní ventilační podpory (continuous positive airway pressure - CPAP), diagnostikován jen zřídka. Definice založené na analýze krevních plynů se rovněž stávají nadbytečnými, vzhledem k posunu k pragmatičtější aplikaci surfaktantu podle klinických parametrů, jako jsou dechové práce a potřebná frakce inspirovaného kyslíku. Stanovit skutečnou incidenci RDS je proto obtížné. Ve skupině 8156 dětí z Evropy, jejichž údaje byly v roce 2017 vloženy do databáze Vermont Oxford Network, byl RDS zaznamenán u přibližně 80 % dětí narozených ve 28. týdnu těhotenství a u 90 % dětí narozených ve 24. týdnu těhotenství [7]. Surfaktant byl podán u 55 % dětí s velmi nízkou porodní hmotností (very low birth weight, VLBW), u 27 % na porodním sále a u 29 % po 2 hodinách věku, což podporuje předpoklad dosud stále používaného profylaktického podání.

Chronická plicní nemoc/bronchopulmonální dysplazie (CLD/BPD), byla v Evropě zaznamenána u 18 % dětí s velmi nízkou porodní hmotností.

Cílem léčby RDS je maximalizovat přežití a zároveň minimalizovat potenciální nežádoucí účinky, včetně BPD. Nové strategie prevence a terapie RDS jsou v současnosti testovány v klinických studiích a výsledky mnoha publikovaných prací již byly začleněny do aktualizovaných systematických přehledů. Presentovaná aktualizace tohoto doporučení vychází z kritické revize nejnovější literatury dostupné do roku 2018. Opět byl

použit formát prezentující souhrn jednotlivých strategií následovaný doporučeními založenými na důkazech podle systému GRADE. [8]. Kvalita důkazů a síla doporučení jsou shrnuty v Tabulce 1. Souhrn doporučení je uveden v Příloze 1.

### **Prenatální péče**

Nedostatečná prenatální péče zvyšuje riziko úmrtí nebo závažné morbidity [9]. Přestože neexistují obecně účinné prostředky k prevenci spontánních nebo elektivních předčasných porodů, u rizikových žen s anamnézou spontánního předčasného porodu nebo nálezem zkráceného děložního hrdla, je užívání progesteronu spojeno se snížením rizika předčasného porodu a neonatální mortality [10, 11]. Rutinní cervikometrii lze doporučit pouze v populaci žen s rizikem předčasného porodu, nedoporučuje se v populaci žen s celkově nízkým rizikem nebo nízkou incidencí zkráceného děložního hrdla. [12] U vysoce rizikových jednočetných těhotenství může pravděpodobnost předčasného porodu snížit i cerkláž.[13]. Včasná identifikace vysoce rizikových těhotenství s cílem účinné prevence předčasného porodu zůstává nadále aktuální výzvou.

Intervence vedoucí k prevenci RDS a ke zlepšení výsledků začínají již před narozením. V případě výskytu varovných známek předčasného porodu je potřeba zvážit opatření vedoucí k prodloužení těhotenství nebo ke snížení rizika komplikací u plodu jeho přípravou na předčasný porod.

### **Tabulka 1** Kvalita důkazů a síla doporučení podle systému GRADE

#### Kvalita důkazů

- Vysoká kvalita A
- Střední kvalita B
- Nízká kvalita C
- Velmi nízká kvalita D

#### Síla doporučení

- Silné doporučení pro použití intervence 1
- Slabé doporučení pro použití intervence 2

Cervikometrie, případně v kombinaci se stanovením biomarkerů, může určit ženy, u kterých je reálné riziko porodu v následujících 7 dnech, což umožní uvážlivější použití prenatálních léčebných metod [14]. Extrémně nezralé děti by měly být, pokud je to možné, transportovány *in utero* do terciárních center, kde jim bude poskytnuta adekvátní péče. Nejlepších výsledků u těchto dětí je dosaženo v centrech s vysokým počtem hospitalizovaných dětí s velmi nízkou porodní hmotností [15]. V případech předčasného odtoku plodové vody

před termínem porodu (prenatal pre-labour rupture of membranes – PPRM) mohou antibiotika předčasný porod oddálit a snížit tak neonatální morbiditu. Vzhledem k asociaci se zvýšeným rizikem vzniku nekrotizující enterokolitidy (NEC), by však neměl být v této indikaci podáván amoxicilin s kyselinou klavulanovou [16]. Síran hořečnatý ( $MgSO_4$ ), podávaný ženám s bezprostředně hrozícím předčasným porodem, snižuje u dětí riziko diagnózy mozkové obrny ve věku 2 let asi o 30 % [17], dlouhodobější přínos této terapie je však méně jasný. [18]. Ačkoliv tokolytika nemají přímý pozitivní efekt na plod, krátkodobě mohou oddálit porod, a tím umožnit nejen bezpečný transfer do perinatálního centra, ale i poskytnout dostatek času pro nástup účinku antenatálních kortikosteroidů [19]. Vzhledem k jejich omezenému přínosu by měly být podávány pouze léky bezpečné pro matku, jako jsou antagonisté oxytocinu nebo blokátory kalciových kanálů [20].

Jedna kúra antenatálních kortikosteroidů, podaná matkám s hrozícím předčasným porodem, zlepšuje přežití, snižuje výskyt RDS, NEC a intra-ventrikulárního krvácení, a to vše bez asociace s významnými nežádoucími účinky pro matku nebo krátkodobými nežádoucími účinky pro plod [21]. Prenatální léčba kortikosteroidy se doporučuje u všech těhotenství ohrožených předčasným porodem před 34. týdnem těhotenství, u kterých se předpokládá aktivní péče o novorozence. Ačkoli jsou údaje z randomizovaných klinických studií u dětí narozených před 25.gestačním týdnem omezené, observační studie naznačují, že prenatální kortikosteroidy spolu s dalšími aktivními opatřeními snižují mortalitu již od 22. týdne těhotenství [22]. Steroidy podávané mezi 34. a 36. gestačním týdnem také snižují riziko krátkodobé respirační morbidity, mortalitu však nesnižují a jsou spojovány s vyšším rizikem neonatální hypoglykémie [23]. Nedostatek dat z dlouhodobého sledování [24] společně s potenciálem dlouhodobých vedlejších účinků jsou důvodem, proč nejsou v současné době kortikosteroidy doporučovány ženám se spontánním předčasným porodem po 34. týdnu [25]. Pokud jsou antenatální steroidy podány v případě elektivních císařských řezů provedených do 39. týdne těhotenství, snižují sice riziko hospitalizace na novorozenecké jednotce intenzivní péče (JIP), ale ze statistik vyplývá že počet potřebný k léčbě (number needed to treat – NNT) je vyšší než 20. Zároveň chybí údaje z dlouhodobého sledování donošených novorozenců vystavených prenatálním kortikosteroidům [26]. Při léčbě antenatálními kortikosteroidy se jako optimální jeví strategie, kdy je interval od počátku léčby do porodu delší než 24 hodin, ale kratší než 7 dní, po 14 dnech se přínos léčby snižuje. Pozitivní efekt první dávky steroidní kúry nastupuje během několika hodin, pokročilý vaginální nález by proto neměl být důvodem k ne zahájení terapie, totéž platí i pro  $MgSO_4$  [27]. Opakovaní steroidní kúry s odstupem 1 nebo 2 týdnů, při trvajícím riziku předčasného porodu, je stále předmětem debat. Opakovaná kúra snižuje riziko potřeby dechové podpory, na druhou stranu negativně ovlivňuje fetální růst, nesnižuje úmrtnost ani jiné závažné zdravotní komplikace. Dostupná data neprokázala vliv na neurosenzorické postižení, ale údaje o potenciálních dlouhodobějších nežádoucích

účincích chybí [28, 29]. Doporučení WHO je zvážení podání 2. steroidní kúry v případě, kdy nedojde k porodu do 7 dnů od 1. kúry a zároveň existuje vysoké riziko předčasného porodu v následujících 7 dnech [30]. Je nepravděpodobné, že by opakování kortikoidní kúry po 32. gestačním týdnu zlepšilo outcome [31].

Kortikosteroidy jsou vysoce účinné léky s mnoha vedlejšími účinky, ale pokud jsou správně indikovány, zlepšují outcome. V opačném případě mohou převládat nežádoucí účinky, jako jsou růstová restrikce plodu a placenty, apoptóza v mozku a zvýšené riziko infekcí. Užívání kortikosteroidů by mělo být redukováno adekvátním posouzením rizika předčasného porodu a eliminací zbytečně indikovaných elektivních císařských řezů. U některých císařských řezů indikovaných před termínem porodu, může být stanovení plicní zralosti plodu výhodnější strategií, než plošné podávání steroidů [32]. Neexistují prakticky žádné důkazy o tom, že by porod císařským řezem u předčasně narozených dětí, narozdíl od vaginálního porodu, zlepšoval outcome.

### **Doporučení**

- Matky s vysokým rizikem předčasného porodu před 28.–30. týdnem těhotenství by měly být přeloženy do perinatologických center se zkušenostmi s léčbou RDS (**C1**).
- Lékaři by měli všem ženám s rizikem předčasného porodu potenciálně viabilního plodu před 34. týdnem těhotenství nabídnout jednu kúru antenatálních kortikosteroidů, ideálně alespoň 24 hodin před porodem (**A1**).
- U žen ohrožených předčasným porodem před 32. týdnem těhotenství, je možné podat opakovanou kúru kortikosteroidů v případě, že první kúra byla podána alespoň před 1-2 týdny. (**A2**)
- $MgSO_4$  by měl být podán všem ženám s bezprostředně hrozícím porodem před 32. týdnem těhotenství, (**A2**).
- U žen s příznaky předčasného porodu by měla být zvážena cervikometrie a stanovení hladiny fetálního fibronektinu, k prevenci neindikovaného podání tokolytik a/nebo kortikosteroidů (**B2**).
- V případě velmi předčasných porodů by se mělo zvážit krátkodobé podání tokolytik, které by umožnilo dokončení kortikoidní kúry a/nebo *in utero* transfer do perinatálního centra (**B1**)

### **Stabilizace na porodním sále**

U asfyktických dětí, které potřebují urgentní zajištění dýchacích cest a inflaci plic pro obnovení jejich srdečního výdeje, by se mělo postupovat podle Evropských doporučení pro resuscitaci [33]. Předčasně narozené děti s RDS mají bezprostředně po narození většinou spontánní dechovou aktivitu [34], následně však velmi obtížně udrží adekvátní inflaci plic a dochází k nedostatečné alveolární ventilaci. Ideální taktikou je proto spíše „podpora adaptace“ místo klasické resuscitace. Optimální strategií je šetrná podpora adaptace na postnatální období s minimalizací všech potenciálně škodlivých intervencí [35]. Jednotlivé kroky této podpory by měly začít okamžitě po narození.

Důležitým prvním krokem je načasování přerušování pupečníku. Přerušování pupečníku před iniciací dýchání vede k přechodné redukci plnění levé síně, s následným náhlým poklesu srdečního výdeje levé komory. Oddálené „fyziologické“ přerušování pupečníku po infalci plic je na zvířecích modelech spojeno s plynulejší adaptací a

redukcí výskytu bradykardií [36]. V australské studii (The Australian Placental Transfusion Study) bylo randomizováno 1600 dětí narozených před 30. týdnem těhotenství k okamžitému (do 10 s) nebo oddálenému přerušení pupečnicku (60 s nebo déle) [37]. Ani takto rozsáhlá studie však nebyla schopna díky nedostatečně velkému vzorku pacientů prokázat statisticky významný rozdíl v primárním outcome (mortalita a závažná morbidita). Kombinací meta-analýzy těchto dat a dat z dalších studií bylo zjištěno signifikantní snížení nemocniční mortality u novorozenců s oddáleným podvazem pupečnicku [38]. Speciálně zkonstruované vybavení, zajišťující termomanagement, usnadňuje resuscitaci novorozence s intaktním pupečnickem [39]. V akutních situacích může být alternativou k oddálenému podvazu pupečnicku tzv. „milking“ [40]. Dvě randomizované studie, zahrnující 255 dětí narozených před 33. gestačním týdnem jednoznačně prokázaly, že krátkodobý outcome je srovnatelný [41]. Další studie zaměřená na dlouhodobé sledování naznačila lepší kognitivní a řečové schopnosti ve skupině, kde byl použit „milking“ [42]. Nicméně studie na zvířecím modelu prokazují, že milking jednoznačně způsobuje poruchu hemodynamiky a recentní klinická studie u nezralých dětí zjistila ve skupině, kde byl proveden „milking“ čtyřnásobně vyšší výskyt závažného intra-ventrikulárního krvácení. Obě zjištění vyvolávají otázky nad bezpečností této metody [43].

Po narození by měl být novorozenec, ve snaze o minimalizaci teplotních ztrát, zabalen do speciálního polyethylenového sáčku a přenesen na vyhřevné lůžko (viz níže).

Stimulace dítěte během stabilizace přispívá k pravidelné spontánní dechové aktivitě [44]. U dětí se spontánní dechovou aktivitu na porodním sále, by měla být zahájena neinvazivní ventilační podpora (CPAP). Tato optimální taktika je (narozdíl od intubace) spojena s redukcí rizika rozvoje BPD [45]. Rutinní odsávání dýchacích cest před zahájením CPAP nepřináší výhody [46]. Ideální nastavení tlakové podpory na CPAP není známo, ale ve většině studií byly použity hodnoty 6–9 cm H<sub>2</sub>O. Použití vyšších tlaků 20–25 cm H<sub>2</sub>O po dobu 10-15 s v počáteční fázi rozvoje dechové aktivity („sustained inflation“), bylo v klinických studiích používáno v rámci prevence intubace. Výsledky však byly bez jednoznačného průkazu efektu zklamáním [47]. Studie „The Sustained Inflation of Infants Lung – SIAL“ byla předčasně pozastavena z důvodu nárůstu počtu úmrtí v intervenční skupině [48], a minimálně do zveřejnění výsledků analýzy dostupných dat by tato metoda měla být používána pouze v rámci klinických studií.

Na porodním sále je vhodnější použít „T-spojku“, která umožňuje, narozdíl od anestetického samorozpínacího Ambuvaku, aplikaci nastavitelného tlaku v dýchacích cestách (CPAP-continuous positive airway pressure) [49]. K samotné aplikaci může být použita obličejová maska nebo krátké nazální nostrily [50]. Ideální strategií je samotný CPAP, od rutinního použití inflačních vdechů se ustupuje [51], šetrná ventilace pozitivním přetlakem by měla být zahájena hlavně při trvání apnoe nebo bradykardie. Zahřátí a zvlhčení použitých plynů je ideální prevence tepelných ztrát. [52]. Okamžité zabalení do polyethylenového

sáčku a stabilizace na vyhřevném lůžku také snižuje tepelnou ztrátu [53].

U dětí narozených před 28.gestačním týdnem se rovněž doporučuje zvýšení teploty prostředí porodního sálu na přibližně 26 °C [33]. Podávání zahřátého, zvlhčeného kyslíku vysokoprůtokovou nosní kanylou (high-flow nasal cannula – HFNC) jako primární režim dechové podpory vychází ve srovnání s CPAP méně příznivě, děti randomizované k použití HFNC často potřebovali v rámci prevence intubace zahájení klasické nazální distenze CPAP [54].

Monitoring srdeční frekvence je jedním z důležitých ukazatelů probíhající adaptace. Srdeční frekvence <100/min po dobu >2 minut v průběhu prvních 5 minut po narození je spojena se 4-5násobným nárůstem mortality [55]. K monitorování srdeční akce lze použít stetoskop, elektrokardiografii (EKG), pulzní oxymetrii nebo fotopletyzmografii. Signál pulzního oxymetru je často zpožděný až o minutu a auskultace stetoskopem nemusí být při hodnocení srdeční frekvence během adaptace tak přesná jako EKG, EKG však nemusí být na resuscitačním lůžku univerzálně dostupné [56]. Pokud je srdeční frekvence uspokojivá je cílem imitace normálního průběhu poporodní adaptace s postupným vzestupem saturace, měřené na pravém zápěstí pulzním oxymetrem, z přibližně 60 % na 90 % během prvních 10 minut. Proto by měl být k dispozici směšovač plynů vzduch/kyslík. Během resuscitace donošených novorozenců, je použití  $FiO_2$  0,21 narozdíl od  $FiO_2$  1,0, spojeno se snížením mortality [57]. Přestože u předčasně narozených dětí existují důkazy o zvýšeném oxidačním stresu při použití  $FiO_2$  1.0 během stabilizace, dlouhodobý efekt časně expozice nízkým nebo vysokým frakcím kyslíku není jednoznačně prokázán [58]. Observační studie vnesly pochybnosti do resuscitace extrémně nezralých novorozenců s  $FiO_2$  0,21, převážně kvůli obtížnějšímu řešení bradykardie a zvýšené mortalitě nejmenších dětí [59]. Kombinace bradykardie (<100/min) a nižší  $SpO_2$  (<80 %) v prvních 5 minutách je navíc spojena s rizikem úmrtí nebo intrakraniálního krvácení [60]. K vyjasnění této problematiky aktuálně probíhají další studie. V současné době je známo, že při úvodní titraci  $O_2$  potřebuje většina dětí během 10 minut  $FiO_2$  0,3-0,4. Proto se zdá být racionální zahájit dechovou podporu dětí narozených před 28. týdnem těhotenství s  $FiO_2$  0,3, minimálně do doby, než budou k dispozici další důkazy [61]. U dětí narozených mezi 28. a 31. týdnem těhotenství se doporučuje na úvod  $FiO_2$  0,21–0,3 [62].

Pouze u minority dětí je v rámci stabilizace nutná intubace. Pokud je intubace nutná, správnou pozici endotracheální kanyly lze klinicky rychle ověřit auskultací a použitím kolorimetrického detektoru  $CO_2$ . Podání surfaktantu lze ve většině případů provést před radiografickým potvrzením RDS.

### **Doporučení**

- Oddálený podvaz pupečníku po dobu minimálně 60 s podpoří placento-fetální transfuzi (**A1**).
- U dětí se spontánní dechovou aktivitou se stabilizace provádí pomocí CPAP s 6 cm H<sub>2</sub>O prostřednictvím obličejové masky nebo nasálních nostril (**B1**).
- "Sustained inflation" se vzhledem k absenci dlouhodobého přínosu nedoporučuje (**B1**).
- Při perzistující apnoei nebo bradykardii by měla být zahájena šetrná ventilace s použitím maximálních inspiračních tlaků (peak inspiration pressure - PIP) 20–25 cm H<sub>2</sub>O. Frakce kyslíku používaná při resuscitaci by měla být řízena pomocí směšovače, iniciální FiO<sub>2</sub> 0,3 u dětí narozených před 28 gestačním týdnem, FiO<sub>2</sub> 0,21–0,30 mezi 28.–31. týdnem a FiO<sub>2</sub> 0,21 nad 32. týden těhotenství. Titrace FiO<sub>2</sub> by měla být vedena podle hodnot pulzní oxymetrie (**B2**).
- U novorozenců narozených před 32. týdnem těhotenství by mělo být do 5 minut dosaženo minimální SpO<sub>2</sub> 80 % (a srdeční frekvence >100/min) (**C2**).
- Intubace by měla být provedena pouze u dětí, které nereagují na přetlakovou ventilaci prostřednictvím obličejové masky nebo nasálních nostril (**A1**).
- Dětem, které je nutné během stabilizace intubovat, by měl být podán surfaktant (**B1**).
- Ke snížení rizika hypotermie by měl být u dětí narozených před 28. gestačním týdnem použit plastický sáček k zabalení a vyhřevné lůžko. (**A1**)

### **Terapie surfaktantem**

Terapie surfaktantem redukuje riziko vzniku pneumotoraxu a snižuje mortalitu, hraje tak zásadní roli v léčbě RDS. Nicméně jeho intratracheální aplikace vyžaduje určité schopnosti a může, zejména při použití nekontrolovaných inflačních tlaků, způsobit poškození nezralých plic. Do roku 2013 bylo profylaktické podání surfaktantu u extrémně nezralých dětí doporučováno, protože v klinických studiích z doby před rutinním používáním CPAP u nich zlepšovalo přežití [63]. Po roce 2013, je díky častějšímu používání antenatálních kortikoidů a iniciaci na CPAP, nejlepší outcome dosažen při aplikaci surfaktantu u dětí s klinickými známkami RDS. Zároveň lze při stabilizaci na CPAP snížit riziko poranění plic intubací a umělou plicní ventilací (UPV). Hlavním cílem je eliminace UPV, pokud je to možné, a zároveň co nejčasnější podání surfaktantu u dětí s jeho jednoznačnou potřebou.

#### *Metody podávání surfaktantu*

Aplikace surfaktantu vyžaduje zkušeného lékaře, který je schopen provést intubaci a v případě potřeby zahájit UPV. Ve většině klinických studií se surfaktant aplikoval bolusově po tracheální intubaci, k distribuci byla použita přetlakové ventilace (manuálně nebo pomocí ventilátoru), s následným ukončením UPV při zlepšující se poddajnosti plic. Technika IN-SUR-E (INtubation-SURfactant-Extubation), umožňující podávat surfaktant bez následné UPV, byla dříve preferována díky redukci BPD [64]. V posledním desetiletí byly popsány i nové metody aplikace surfaktantu, používající tenký katetr zavedený do trachey pomocí přímé laryngoskopie nebo videolaryngoskopie, při kterých dítě spontánně dýchá na CPAP, což umožňuje naprostou eliminaci použití pozitivního přetlaku. Pro tuto metodu méně invazivní aplikace surfaktantu (Less Invasive Surfactant Administration – LISA) jsou komerčně dostupné katetry navrženy speciálně pro tento účel. Od posledního



vydání Evropských doporučení z roku 2016 bylo provedeno několik randomizovaných studií a meta-analýz srovnávající obě tyto metody. LISA vychází lépe v redukci potřeby UPV a v kombinovaném outcome úmrtí nebo BPD [65]. Tyto meta-analýzy však zahrnují i některé studie s vyšším rizikem biasu, které by nemusely splnit přísnější kritéria pro zařazení do některých systematických přehledů. Nicméně, všechny vysoce kvalitní studie (např. z the German Neonatal Network), prokazují trend ke zlepšení s preferencí LISA, a je pro to racionální tuto metodu doporučit jako adekvátní možnost aplikace surfaktantu u dětí se spontánní dechovou aktivitou, které jsou stabilní na CPAP. Na některých pracovištích se LISA používá i k profylaktické aplikaci surfaktantu u nejmenších dětí, tento postup však ještě nebyl testován v randomizovaných klinických studiích [66]. Jednou z výhod LISA je eliminace možnosti pokračovat v UPV po samotné aplikaci. Použití analgosedace během výkonu je komplexním problémem. Eliminace diskomfortu během elektivní intubace, pomocí sedativ nebo analgetik (např. fentanyl, propofol nebo midazolam) je považována za dobrou klinickou praxi (viz dále). Použití nízké dávky analgosedace před laryngoskopií v rámci LISA je technicky proveditelné a při tlumení diskomfortu účinné, ale zároveň dojde ke zvýšení rizika selhání CPAP [67]. V současné době neexistuje jednoznačné doporučení, zda při LISA rutinně podávat analgosedaci, a rozhodnutí tak vždy zůstává na ošetřujícím lékaři.

Nebulizace surfaktantu je zcela neinvazivní výkon a s rozvojem membránových inhalátorů lze atomizovat i surfaktant. Pouze jedna klinická studie však dosud prokázala, že nebulizace surfaktantu u dětí na CPAP redukuje potřebu UPV ve srovnání se samotným použitím CPAP, a to pouze v podskupině zralejších dětí (32.-33. gestační týden) [68]. Další studie testující nebulizaci surfaktantu aktuálně probíhají.

Surfaktant byl také podáván pomocí laryngeální masky a výsledky jedné klinické studie prokázaly redukci potřeby intubace a UPV [69]. Velikost aktuálně dostupných laryngeálních masek omezuje jejich použití pro zralejší novorozence. Rutinní použití této metody u menších dětí s nejvyšším rizikem BPD se nedoporučuje [70]. Faryngeální instilace surfaktantu po narození je také předmětem aktuálních klinických studií.

### *Kdy aplikovat surfaktant?*

Pokud je intubace nutnou součástí stabilizace, podání surfaktantu by mělo okamžitě následovat, eliminace intubace je hlavním důvodem nepoužívání rutinní profylaxe. Mnoho předčasně narozených dětí se úspěšně stabilizuje na CPAP. U dětí s RDS se rozvine progresivní plicní onemocnění s klinickými známkami zvýšené dechové práce, retrakcí hrudníku a zvýšenými nároky na kyslík k udržení normosaturace. Ke spontánnímu uzdravení obvykle dochází po 48–72 hodinách a u některých dětí s mírnějším průběhem aplikace surfaktantu není nutná, nedochází tak u nich ani ke komplikacím spojených s intubací, včetně diskomfortu během laryngoskopie. Dřívější studie ukázaly, že surfaktant podaný časně v průběhu onemocnění funguje lépe než

při pozdějším podání, a to redukcí air-leak syndromů [71] a eliminací UPV při použití techniky IN-SUR-E [72]. Toto zjištění přináší pro neonatologickou péči dilema. V současné době lze závažnost RDS určit pouze klinicky pomocí kombinace hodnoty  $FiO_2$  potřebné k udržení normosaturace, posouzením dechové práce a stupněm aerace plic na rentgenovém snímku, přičemž všechny tyto faktory může ovlivnit CPAP. Ultrazvuk plic může být ve zkušených rukou užitečným doplňkem při klinickém rozhodování vzhledem k tomu, že plíce mají při RDS specifický vzhled, který lze od ostatních neonatálních pneumopatií odlišit [73]. Vzniká tak zároveň potenciál snížit radiologickou expozici [74]. Aktuálně jsou předmětem klinických studií i rychlé “bedside” testy stanovující přítomnost surfaktantu v žaludečním aspirátu [75]. Evropská doporučení z roku 2013, která navrhla hranici  $FiO_2$  k podání surfaktantu ( $FiO_2 > 0,30$  u velmi nezralých dětí a  $FiO_2 > 0,40$  u zralejších dětí) vycházela ze starších klinických studií. Observační studie ale prokázaly, že  $FiO_2 > 0,30$  v prvních hodinách po porodu u dětí na CPAP je poměrně dobrým parametrem pro predikci selhání CPAP [76]. Proto se doporučuje použití hodnoty  $FiO_2 > 0,30$  u všech dětí s klinickou diagnózou RDS, a to zejména v rané fázi progresu onemocnění.

V některých případech může být nutná i opakovaná aplikace surfaktantu. Klinické studie srovnávající opakovanou a jednorázovou aplikaci prokazují redukcí “air-leak” syndromů, tyto studie ale probíhaly v době, kdy po aplikaci rutinně následovala UPV. V současnosti je u mnoha dětí používána neinvazivní ventilace, a to i v případě, kdy je aplikován surfaktant. Potřebu opakovaného podání lze minimalizovat použitím vyšší dávky 200 mg/kg poractantu alfa [77]. Predikce selhání IN-SUR-E, pomocí hodnocení klinických kritérií a krevních plynů, by mohla definovat populaci, u které by bylo racionální po aplikaci surfaktantu UPV po určitou dobu prodloužit [78, 79].

### *Typy surfaktantů*

Typy surfaktantů aktuálně dostupných v Evropě jsou zobrazeny v Tabulce 2. Syntetické surfaktanty obsahující analogy SP-B a SP-C jsou také v současné době hodnoceny v klinických studiích [80]. Surfaktanty animálního původu byly porovnány v systematických přehledech [77]. Většina srovnávacích studií ukazuje, že surfaktanty mají podobnou účinnost, pokud jsou použity v podobných dávkách, nicméně při použití 200 mg/kg poractantu alfa bylo ve srovnání se 100 mg/kg beractantu nebo 100 mg/kg poractantu alfa prokázáno vyšší přežití [77]. Surfaktant kombinovaný s budesonidem významně snižuje riziko BPD [81], k jednoznačnému doporučení této kombinace ale budou nutné rozsáhlejší studie včetně dlouhodobého sledování [82].

**Tabulka 2:** Surfactanty animálního původu licencované v Evropě v roce 2018

Generický název	Obchodní název	Zdroj	Výrobce	Dávka (objem)
Beractant	Survanta	Bovinní	Ross Laboratories (USA)	100 mg/kg/dávka (4 ml/kg)
Bovactant	Alveofact	Bovinní	Lyomark (Německo)	50 mg/kg/dávka (1.2 ml/kg)
Poractant alfa	Curosurf	Porcinní	Chiesi Farmaceutici (Itálie)	100–200 mg/kg/dávka (1.25–2.5 ml/kg)

**Doporučení**

- Děti s RDS by měly dostat přípravek se surfaktantem živočišného původu (**A1**).
- Standardním postupem by mělo být časné podání surfaktantu v případě klinických známek (tzv.early rescue)(**A1**), ale za určitých okolností, jako je intubace nutná ke stabilizaci, by měl být surfaktant podán již na porodním sále (**A1**).
- Dětem s RDS by měl být surfaktant podán časně v průběhu onemocnění. Podle doporučeného protokolu by se měl surfaktant aplikovat u dětí na CPAP s minimálním tlakem 6 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> >0,30 a zhoršení jejich klinického stavu (**B2**).
- Poractant alfa v úvodní dávce 200 mg/kg je v rámci terapie rozvinutého RDS lepší než 100 mg/kg poractantu alfa nebo 100 mg/kg beractantu (**A1**).
- LISA je preferovaným způsobem podávání surfaktantu u spontánně dýchajících dětí na CPAP, pokud mají lékaři s touto technikou zkušenosti (**B2**).
- Po vyloučení jiných komplikací by v případě perzistujících známek RDS, jako např. trvalý vysoký nárok na kyslík, měly být podány druhá a ev. i třetí dávka surfaktantu (**A1**).

**Oxygenoterapie v dalším průběhu hospitalizace**

Za poslední 3 roky se na předchozím doporučení nastavení cílových saturací, které byly založeny na datech z NeOProm kolaborace, změnilo jen málo [83]. Cílení na nižší hodnoty saturace (85–89 % oproti 91–95 %) snižuje riziko závažné retinopatie nedonošených dětí (ROP), ale za cenu zvýšené mortality (relativní riziko [RR] 1,17; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,04–1,31) a NEC. Doporučení proto zůstala stejná, tedy cílení na hodnoty saturace mezi 90 a 94 % s nastavením limitů alarmu mezi 89 a 95 %, nicméně jednoznačně ideální hodnoty saturace kyslíku jsou stále neznámé [84]. Epizody intermitentní hypoxémie a bradykardie jsou spojeny se zvýšením pozdní mortality nebo rizika postižení v 18 měsících a měly by být, pokud je to možné, eliminovány [85]. Recentní používání vyšších limitů saturace je spojeno s rostoucí potřebou terapie ROP [86, 87]. Vývoj algoritmů pro automatizované řízení oxygenoterapie byl dokončen s cílem udržení saturace v nastavených rozmezích po co nejdelší dobu, jak u ventilovaných dětí, tak při neinvazivní dechové podpoře. Žádné studie však dosud nebyly dostatečně robustní, aby prokázaly pozitivní efekt na outcome [88, 89].

### **Doporučení**

- U předčasně narozených dětí, kterým je podáván kyslík, by měly být cílové hodnoty saturace mezi 90 a 94 % (B2).
- Limity alarmů SpO<sub>2</sub> by měly být nastaveny na 89 a 95 % (D2).

### **Neinvazivní ventilační podpora**

Recentní zkušenosti ukazují, že respirační komplikace u předčasně narozených dětí mohou být řešeny bez použití UPV. Pokud je UPV nutná, měla by být časově minimalizována. Použití neinvazivní dechové podpory se významně rozšířilo s expanzí této technologie, dostatek důkazů k určení konkrétní neúčinnější metody ale stále chybí. CPAP se používá již více než 40 let a již rané studie prokázaly, že zlepšuje oxygenaci, reguluje dýchání a efektivně snižuje postextubační riziko reintubace [90]. CPAP je nyní doporučován jako optimální volba primární dechové podpory, použití ostatních druhů neinvazivní ventilační podpory v době po narození je zatím předmětem výzkumu [91].

CPAP umožňuje použití dýchacího plynu, který je optimálně zahřátý a zvlhčený, s měřitelným a regulovatelným tlakem. Tento tlak se přenáší pomocí masky nebo měkkých nazálních nostril, které těsně naléhají na obličej dítěte. Tlaky přenášené do nosohltanu se obvykle udržují mezi 5 a 9 cm H<sub>2</sub>O, což poskytuje několik teoretických výhod, včetně stabilizace horních cest dýchacích, zlepšení expanze plic a prevence alveolárního kolapsu na konci expira [92]. Vyšší tlaky zlepšují oxygenaci, ale potenciálně zvyšují riziko “air-leak” syndromu. Drobné fluktuace kolem nastaveného tlaku při použití “Bubble CPAP”, jsou některými kliniky považovány na další výhodu [93]. Použití systému “flow driver” při generování CPAP má teoretickou výhodu ve snížení expirační dechové práce (Coandův efekt).

Přestože mezi jednotlivými přístroji nebyly prokázány žádné významné rozdíly v klinickém efektu, jednoduchost systémů typu “bubble CPAP” umožňuje jeho použití i v rozvojových zemích [94].

Studie neprokázaly žádné rozdíly mezi použitím nazálních nostril a krátké faryngeální kanyly během iniciální stabilizace po narození [50], pro dlouhodobější používání je však nejefektivnější nazální maska [95]. Traumatizaci tkání obličeje a poranění nosu mohou způsobit všechny jmenované typy systémů. Pravděpodobnost úspěšného “weaningu” nazální distenze během prvního pokusu je vyšší při postupném snižování tlaku, než při jeho náhlém ukončení [96].

BIPAP je dvofázová varianta CPAP generující odlišné inspirační a expirační tlaky. Typicky jsou generovány nízké inspirační tlaky (PIP přibližně 9–11 cm H<sub>2</sub>O) s nízkou frekvencí (cca 20/min) a delším inspiračním časem (přibližně 0,8s). Přestože je BIPAP populární, neexistuje žádný důkaz, že by poskytoval jakoukoliv výhodu oproti CPAP, a pozorované klinické rozdíly při jeho použití lze vysvětlit celkově vyšším středním tlakem v dýchacích cestách (mean airway pressure – MAP) [97]. Moderní ventilátory s flowsenzory

a monitoraci tlaku lze používat k neinvazivní umělé plicní ventilaci (nasal intermittent positive pressure ventilation – NIPPV). Při NIPPV se používají podobné tlaky jako při klasické UPV, jednotlivé vdechy lze také synchronizovat s úsilím pacienta abdominální kapslí nebo detekcí tlakových změn v dýchacím okruhu. Recentní meta-analýzy studií, porovnávající NIPPV a CPAP v postextubačním období, prokázaly že NIPPV redukuje počet reintubací a “air-leak syndromů”, ale neredukuje výskyt BPD [98]. Synchronizace neinvazivní ventilace může vést k nejlepším výsledkům. K doporučení NIPPV jako primární dechové podpory na porodním sále chybí dostatek důkazu. K doporučení použití nazální vysokofrekvenční oscilační ventilace (high frequency oscillatory ventilation - HFOV) nejsou výsledky přesvědčivé [99, 100].

Vysokoprútokové nosní kanyly (HFNC) se stále častěji používají jako alternativa k CPAP. Zvlhčený a zahřátý plyn je aplikován pomocí speciálních nazálních nostril, které nosí dírky zcela neobturují, typicky s průtokem 2–8 L/min. Weaning flow se řídí klinickým hodnocením dechové práce a snižujícími se hodnotami FiO<sub>2</sub> [101]. Přestože určitý stupeň tlaku je v nazofaryngu konstantě generován, primární efekt HFNC spočívá pravděpodobně v úpravě vdechovaného vzduchu a eliminaci CO<sub>2</sub> z nazofaryngeálního mrtvého prostoru. V klinických studiích vychází HFNC ve skupině extubovaných dětí narozených >28. gestační týden v zásadě srovnatelně s CPAP, výhodou je snadnější použití a redukce nazálních traumat. Pro nezralejší děti je důkazů méně [102]. Centra, kde se HFNC rutinně používá, popisují dobré zkušenosti s jejím využitím v rámci primární ventilační podpory i u některých nejmenších dětí [103, 104].

Studie HIPSTER, která srovnávala HFNC a CPAP jako primární volbu dechové podpory na porodním sále u dětí s gestačním stářím >28 týdnů, byla brzy zastavena, protože u většího množství dětí na HFNC musela být při zhoršení podpora změněna na CPAP [54]. CPAP tedy stále zůstává preferovanou iniciální metodou neinvazivní dechové podpory.

V následujících letech pravděpodobně dojde k dalším vylepšením neinvazivní ventilační podpory. Lepší synchronizace ventilátoru s dechovým úsilím pacienta lze dosáhnout neurálně řízenou synchronizací (neurally adjusted ventilator assistance – NAVA). Klinický výzkum těchto nových technologií by byl aktuálně velmi potřebný [105].

### **Doporučení**

- CPAP by měl být zahájen po narození u všech dětí s rizikem rozvoje RDS, jako jsou děti <30.gestační týden, u kterých není nutná ke stabilizaci intubace (**A1**).
- Systém použitý k aplikaci CPAP není rozhodující, použity by však měly být nazální nostrily nebo maska a iniciální tlak 6-8 cm H<sub>2</sub>O (**A2**). PEEP může být následně individualizován v závislosti na klinických známkách, oxygenaci a perfuzi (**D2**).
- Kombinace CPAP s časným podáním surfaktantu při rozvoji RDS (early rescue therapy) je považována za optimální management RDS (**A1**).
- Synchronizovaná NIPPV, s použitím ventilátoru spíše než systémem BIPAP, může snížit riziko extubačního selhání, ale nemá vliv na dlouhodobý outcome (např. redukci BPD) (**B2**).
- Během weaningu dechové podpory lze u některých dětí použít (jako alternativu CPAP) HFNC s výhodou redukce nazálních traumat (**B2**).

## Strategie UPV

Přes maximální snahu preferovat neinvazivní ventilační podporu, bude vždy určité množství nezralých dětí iniciálně UPV potřebovat. Ve skupině ventilovaných dětí narozených před 28.gestačním týdnem, bude u přibližně poloviny z nich první pokus o extubaci neúspěšný, což je spojeno s vyšší morbiditou i mortalitou [106]. Základním cílem UPV je zajistit akceptovatelné hodnoty krevních plynů, při současné snaze o minimalizaci rizika poranění plic, které je typicky způsobeno použitím příliš vysokého nebo příliš nízkého tlaku. Princip UPV spočívá v inflaci atelektatické plíce a optimalizaci plicního objemu pro rovnoměrnou distribuci dechových objemů. Použití adekvátních tlaků je nutné k prevenci atelektázy a zároveň hyperinflace, u které roste riziko vzniku air-leak syndromů jako je pneumotorax a plicní intersticiální emfyzém. Nedostatečná inflace plic, při použití příliš nízkých tlaků během ventilace, je spojena s opakovanými kolapsy některých oblastí plic během expira a následným zánětem. Moderní ventilátory dokáží pomocí flowsenzoru dostatečně přesně měřit inspirační a expirační objemy a využít tyto informace k nastavení parametrů poskytované podpory, tak aby se zabránilo hyperinflaci. Objemově cílená ventilace (volume-targeted ventilation – VTV) používá stabilnější dechové objemy a umožňuje weaning inspiračních tlaků odrážejících aktuální změny compliance plic. VTV vede ve srovnání s časově cyklovanou tlakově řízenou ventilací k redukci doby na UPV, air-leak syndromů a BPD [107]. Iniciální nastavení dechového objemu kolem 5 ml/kg a maximálního PIP v závislosti na observaci dechových exkurzí, je nutné individualizovat podle dechového úsilí dítěte a monitorace krevních plynů. Pokud dítě zůstává na ventilaci delší dobu, může být s rostoucím postnatálním stáří nutné dechový objem navýšit [108]. Koncept tzv. „otevřené plíce“ je dosažen nastavením PEEP, jehož optimální hodnota je definována jako ta, která umožní použít co nejnižší  $FiO_2$  při akceptovatelných hodnotách krevních plynů a stabilní hemodynamice [109]. Podpora vlastního dechového úsilí dítěte, pomocí režimů jako je např. tlaková podpora (pressure support) se zdá být účelnější, než použití synchronizované zástupové ventilace (synchronised intermittent mandatory ventilation - SIMV), přestože rozdílný outcome v klinických studiích prokázán nebyl [110].

Alternativou konvenční UPV je HFOV, u které je výměny plynů dosaženo použitím velmi malých dechových objemů a velmi vysokých frekvencí, optimální inflace plíce je dosaženo pomocí kontinuálního distenčního tlaku (continuous distending pressure – CDP). Po dosažení plné inflace a následném postupném snižování tlaku, dochází v určité fázi opět k nárůstu kyslíkových nároků, optimální CDP se nachází o 1–2 cm  $H_2O$  nad touto hranicí [111]. Studie srovnávající HFOV s konvenční UPV ukazují mírné snížení rizika BPD, problémem je nedostatek dat týkajících se objemově cílené konvenční ventilace [112]. Použití režimů s garancí objemu během HFOV může snížit variabilitu  $CO_2$  a umožnit použití ještě nižších dechových objemů [113]. NAVA nabízí potenciál pro lepší synchronizaci ventilační podpory s vlastním dechovým úsilím pacienta v reálném čase, k doporučení této metody však bude nutný další výzkum [114]. Moderní

ventilátory nyní také umožňují automaticky řízené nastavení hodnoty  $\text{FiO}_2$ . Pozitivní efekt spočívá v nárůstu doby v požadovaném saturačním rozsahu a redukcí hyperoxie, lepší outcome však prokázán nebyl [115, 116]. Velmi důležitá je adekvátní znalost ventilačních strategií, ať už jsou jakékoliv, používaných na konkrétním pracovišti veškerým ošetřujícím personálem.

Po stabilizaci dítěte na UPV a v případě přítomnosti spontánní dechové aktivity, by mělo být okamžitě zvažováno zahájení weaningu. Důkazy preferující konkrétního protokol neexistují [117]. Hypokapnie a těžká hyperkapnie zhoršují outcome a měly by být eliminovány pravidelným nebo kontinuálním monitoringem  $\text{CO}_2$ . Objemově cílená ventilace umožňuje automatický weaning PIP se zlepšující se plicní compliance v reálném čase. Některé děti potřebují UPV pouze velmi krátce, typicky děti s RDS po aplikaci surfaktantu, u kterých může být možný rychlý weaning ventilačního režimu. Časná extubace je možná i u nejmenších dětí za předpokladu individuálního vyhodnocení klinické bezpečnosti [118]. Velikost dítěte, absence růstové restrikce,  $\text{FiO}_2$  a krevní plyny jsou faktory predikce úspěchu extubace [106]. Prodlužování doby na UPV s nízkou frekvencí nezvyšuje šanci na úspěšnou extubaci [119]. Extubace může být úspěšná při MAP od 7–8 cm  $\text{H}_2\text{O}$  během konvenční ventilace a od 8–9 cm  $\text{H}_2\text{O}$  při HFOV. Někdy se ke zjištění, zda je dítě na extubaci připravené, používají testy spontánního dýchání, ale existuje jen málo důkazů, které by prokazovaly jejich účinnost [120]. Extubace na relativně vyšší tlak na CPAP (7–9 cm  $\text{H}_2\text{O}$ ) nebo NIPPV zvyšuje šanci na úspěch [121]. K redukcí doby UPV je používáno několik doplňkových strategií, včetně permissivní hyperkapnie, terapie kofeinem, postnatálními kortikoidy a eliminace nadměrného používání sedace.

### *Permissivní hyperkapnie*

Udržování mírné hyperkapnie je obecně akceptovanou strategií ke zkrácení doby na UPV [122]. Studie PHELBI zkoumala toleranci ještě vyšších hodnot  $\text{PaCO}_2$  (až k 10 kPa ve srovnání s 8 kPa) u dětí narozených <29. gestačním týdnem během prvních 14 dnů života. Studie plánovala zařadit 1534 dětí, ale po analýze 359 dětí byla zastavena, signifikantní rozdíl v primárním outcome (smrt nebo BPD) zaznamenán nebyl, ale byl pozorován trend k horším výsledkům ve skupině dětí s vyšším  $\text{PaCO}_2$  [123]. Dlouhodobé sledování této skupiny i dalších kohort nenaznačuje žádné dlouhodobé nepříznivé důsledky permissivní hyperkapnie, pokud je tedy přijatelné pH, může být během weaningu ventilační podpory mírná hyperkapnie akceptována [124].

### *Terapie kofeinem*

Terapie kofeinem, stimulující respirační centrum, zvyšuje úspěšnost neinvazivní dechové podpory. Většina informací o klinických účincích kofeinu pochází ze studie „the Caffeine for Apnea of Prematurity“ (CAP). V této studii bylo 2 006 dětí s hmotností <1 251 g s apnoickými pauzami nebo během weaningu UPV, randomizováno k podání kofeinu nebo placebo. V intervenční skupině byla prokázána facilitace extubace se současnou redukcí BPD a snížení rizika neuro-vývojového postižení v 18. měsících věku [125, 126]. Ve věku 11 let, měly děti léčené kofeinem, rovněž lepší respirační funkce [127] a nižší riziko motorického postižení [128]. Časná profylaxe kofeinem, se na základě dat z kohortových studií, prokazujících asociaci

časného podání kofeinu a lepší outcome, stala rychle standardem [129] Klinická studie srovnávající profylaktické podání kofeinu s placebem, však byla z důvodu horších výsledků v intervenční skupině, předčasně ukončena [130]. Standardní dávkovací schéma kofein citrátu je podání nasycovací dávky 20 mg/kg s následnou udržovací dávkou 5–10 mg/kg/den. Vyšší dávky až do 20 mg/kg/den mohou být ještě účinnější [131], jsou ale zároveň asociovány se zvýšeným rizikem krvácení do mozečku, hypertonicitou a křečemi, randomizované studie tohoto dávkovacího schématu jsou proto nutné [132].

### *Postnatální kortikosteroidy*

Přes veškerou snahu maximalizovat použití neinvazivní ventilační podpory, budou stále existovat děti s potřebou UPV, u kterých bude vyšší riziko zánětlivého poškození plic a rozvoje BPD. Přerušit tento patologický cyklus mohou systémově podávané kortikosteroidy. V současnosti existuje již více než 50 randomizovaných studií hodnotících rizika a přínosy různých terapeutických schémat [133, 134]. Dexametazon podaný v 1.týdnu života zvyšuje šanci na úspěšnou extubaci a snižuje BPD, ale za cenu vyššího rizika neuro-vývojového postižení [133, 135]. Dříve bylo doporučováno použití co nejnižší účinné dávky a pouze u dětí s nejvyšším rizikem BPD, což jsou děti, které jsou po 1–2 týdnech UPV dependentní. Existují neoficiální důkazy, že dexametazon v počátečních dávkách již od 0,05 mg/kg/den, může být účinný [136, 137], ale v randomizované kontrolované studii Minidex se nepodařilo zařadit dostatek pacientů, k potvrzení této teorie. Nízké profylaktické dávky hydrokortizonu také snižují riziko BPD [138] a v podskupině dětí narozených do 25. týdnu těhotenství byl prokázán lepší neurologický outcome [139].

Inhalačně aplikovaný budesonid se jeví jako zřejmá a logická alternativa k systémovým kortikoidům. Recentní analýza z Cochranovy databáze naznačuje pozitivní efekt časně aplikovaného budesonidu na redukcii BPD [140]. Studie NEUROSIS, specificky designovaná k zodpovězení této otázky, potvrdila, že profylaktická inhalace budesonidu redukuje jak patent ductus arteriosus (PDA), tak BPD. Zároveň však byl pozorován znepokojující trend vyšší mortality před dimisí [141]. Dlouhodobé sledování pacientů z této studie neprokázalo rozdíly v oblasti neurovývoje, ale opět vyvolalo obavy z nadměrné úmrtnosti v randomizované intervenční skupině [142]. Meta-analýza 17 studií časného nebo pozdního podání inhalačních kortikosteroidů zahrnující 1807 dětí, prokázala signifikantní snížení rizika BPD (RR [95% CI] 0,79 [0,68–0,92]) bez jakéhokoliv navýšení mortality (RR [95% CI] 1,04 [0,59– 1.68]), a přinesla tak ujištění o možnosti jejich zařazení do léčby rozvíjející se BPD [140, 143].

### *Bolest a analgosedace*

Analgosedace je v managementu RDS kontroverzní téma [144]. Četnost bolestivých výkonů v prvním měsíci života je spojena s horším vývojem kognitivních schopností a růstem obvodu hlavy v 1. roce věku, přestože se pravděpodobně nejedná o přímý důsledek expozice bolesti [145]. Přestože je komfort dítěte důležitý,



adekvátní analgosedace může zkomplikovat snahu o minimalizaci invazivní ventilační podpory. Laryngoskopie je nepochybně nepříjemná, ale při metodice LISA je větší šance na úspěch bez použití analgosedace [67]. U plánovaných neakutních intubací je často preferovaná kombinace krátkodobě působícího opiátu, myorelaxancia a atropinu, jak pro maximalizaci komfortu pacienta [146], tak pro zvýšení úspěšnosti intubace [147]. Myorelaxancia s delší dobou účinku, jako je vecuronium, mohou zvýšit riziko nutnosti intubace a neměly by být používány [148]. Rutinní analgosedace ventilovaných novorozenců opiáty nebo midazolamem není podložena důkazy [149, 150]. K redukci mírnější procedurální bolesti lze použít sacharózu a další nefarmakologické metody analgezie [151].

### **Doporučení**

- Po základní stabilizaci, by UPV měla být použita u dětí s RDS, kde jiné metody ventilační podpory selžou (**A1**). Dobu použití UPV je třeba minimalizovat (**B2**).
- Výběr ventilačního režimu je na uvážení klinického týmu. Při použití konvenční UPV by však měla být použita ventilace s garantovaným dechovým objemem (**A1**).
- Během weaningu UPV je akceptovatelné tolerovat mírnou hyperkapnií, v případě, že pH zůstává nad 7,22 (**B2**).
- Kofein by měl být podáván k facilitaci weaningu UPV (**A1**). Časné podávání kofeinu by mělo být zvaženo u dětí s vysokým rizikem potřeby UPV jako jsou děti na neinvazivní ventilační podpoře (**C1**).
- Krátká kúra dexamethasonu v nízké nebo velmi nízké dávce, s postupným vysazováním, by měla být zvažena k facilitaci extubace u dětí, které zůstávají déle než 1-2 týdny ventilované (**A2**).
- Inhalaci budesonidu lze zvažít u dětí s velmi vysokým rizikem BPD (**A2**).
- Opioidy by měly být indikovány selektivně podle klinického hodnocení a posouzení bolestivých projevů (**D1**).
- Rutinní intravenózní použití morfinu nebo midazolamu u ventilovaných předčasně narozených dětí se nedoporučuje (**A1**).

### **Monitorování a podpůrná léčba**

Optimální podpůrná léčba a monitoring fyziologických funkcí je důležitá součást péče o předčasně narozené děti s RDS. Směšovač plynů vzduch/kyslík by měl být k dispozici na porodním sále i na neonatální jednotce intenzivní péče. Pulzní oxymetrie poskytuje již od narození důležité informace o efektivitě jednotlivých kroků v rámci stabilizace. Vybavení novorozenecké JIP by mělo zahrnovat kontinuální pulzní oxymetrii, EKG a analyzátor PaCO<sub>2</sub>. Detektor vydechovaného CO<sub>2</sub> může prokázat správné zavedení endotracheálních kanyly a kontinuální měření etCO<sub>2</sub> (end-tidal CO<sub>2</sub>) poskytuje užitečné informace o trendech ve výměně plynů. V případě potřeby pravidelné analýzy krevních plynů je indikována kanylace umbilikální arterie. Transkutánní analýza O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub> poskytuje kontinuální informace o trendech výměny těchto plynů, ale zejména u extrémně nezralých dětí může způsobit poranění jejich citlivé kůže [152]. K dispozici jsou také metody monitorování cerebrální oxygenace, zatím však bez jednoznačného klinického přínosu [153]. Nezbytné je rovněž pečlivé sledování sérových hodnot elektrolytů a hematologických hodnot, ideálně pomocí metod využívající tzv. microsampling. Krevní tlak by měl být monitorován invazivně, pomocí arteriálního katetru, nebo intermitentně oscilometricky pomocí adekvátního tlakoměru. Nutná je také nepřetržitá dostupnost radiologické a sonografické diagnostiky, obě tyto metody se často používají při diagnostice RDS, air-leak syndromů a k verifikaci polohy endotracheální kanyly nebo centrálních

vaskulárních vstupů.

## **Termomanagement**

Tělesnou teplotu se doporučuje udržovat mezi 36,5 a 37,5 °C [33], hypotermie je asociována s horší prognózou, zda se jedná o přímou kauzalitu není jasné [154]. Použití polyetylenového sáčku a vyhřevného lůžka okamžitě po narození snižuje tepelnou ztrátu [53]. Inkubátory s automatickým řízením teploty, které jsou nastavená na 36,5 °C (periferní TT) snižují neonatální mortalitu [155]. Po stabilizaci by měly být děti ošetřovány v inkubátorech s vysokou relativní vlhkostí, které pomáhají snižovat ztráty vody evaporací. U nejmenších dětí by měla být počáteční vysoká vlhkost 60–80 % postupně redukována s vyzráváním kožního krytu. Klokánkování je účinný prostředek k udržování teploty, který v rozvojových zemích pomáhá zlepšovat outcome a na novorozeneckých jednotkách intenzivní péče se stále více využívá k posílení vazby mezi matkou a dítětem, a to i u ventilovaných dětí [156, 157].

## **Antibiotika**

Antibiotika se u dětí s RDS často podávají do doby, než je vyloučena seps. Lokální ATB protokoly by měly redukovat zbytečnou expozici a cílit na co nejužší antibakteriální spektrum. Rutinní antibiotická profylaxe může způsobit více škody než užitku [158]. Screeningové protokoly pomáhají, podle rizikových faktorů jako je chorioamnionitis nebo časné známky sepse, vybrat děti s významným rizikem, které je vhodné vyšetřit a/nebo zajistit antibiotiky [159]. U předčasně narozených dětí s RDS a nízkým rizikem infekce, jako jsou děti porozené elektivním císařským řezem, je racionální rutinně antibiotika nepodávat. Pokud je screening indikovaný, je zahájena empirická antibiotická terapie s dalším postupem vycházejícím z výsledků testů. Pokud byla empirická terapie zahájena, její trvání by mělo být co nejkratší, ukončení léčby v indikovaných případech po 36 hodinách je považováno za dobrou klinickou praxi [160].

## **Management tekutin a nutriční podpora**

Nejmenší děti mají iniciálně velmi vysoké transkutánní ztráty vody, zároveň dochází k přesunům vody a natria z intersticiálních do intravaskulárních prostor, což udržování bilance tekutin komplikuje. Příjem tekutin typicky začíná na 70–80 ml/kg/den a dále se individualizuje podle bilance, změn hmotnosti a stanovení elektrolytů v séru. Mírný hmotnostní úbytek je v časném postnatálním období normální. Protokoly s vyšší restrikcí tekutin zlepšují outcome s redukcí PDA, NEC a BPD [161]. Oddálení iniciace suplementace natria na minimálně 3.den života nebo 5% váhový úbytek také zlepšuje prognózu [162]. Parenterální výživa by měla být zahájena okamžitě, protože možnost enterální výživy je zpočátku omezena. Časná iniciace intravenózní substituce aminokyselin ve vyšších dávkách zlepšuje pozitivní dusíkovou bilanci a redukuje

postnatální růstovou restrikcí [163]. 1.den života by měl být minimální parenterální přívod proteinů 1,5 g/kg [164] a lipidů 1–2 g/kg s následným navýšením na maximální přívod 3,5 g/kg aminokyselin [165]. U stabilních dětí může být enterální výživa zahájena časně nízkou dávkou (0,5–1 ml/kg/h) mateřského mléka [166]. Neexistuje žádný důkaz zvýšeného rizika NEC způsobeného relativně rychlým navyšováním enterální

### **Doporučení**

- Centrální tělesná teplota by měla být vždy udržována mezi 36,5 - 37,5 °C (**C1**)
- U většiny dětí ošetřovaných v inkubátoru s vyšší vlhkostí lze zahájit intravenózní přívod tekutin 70–80ml/kg/den, nicméně některé extrémně nezralé děti mohou potřebovat tekutin více (**C2**).
- Množství podávaných tekutin musí být dále individualizováno v závislosti na sérovém natriu, diuréze a hmotnostním úbytku (**D1**).
- Parenterální výživa by měla být zahájena od narození. Přívod aminokyselin by měl být 1–2 g/kg/den první den s následným rychlým navýšením na 2,5–3,5 g/kg/den (**C2**).
- Přívod lipidů by měl být zahájen první den s postupným navýšením na maximálně 4,0 g/kg/den při dobré toleranci (**C2**).
- Pokud je dítě hemodynamicky stabilní, měla by být zahájena enterální výživa mateřským mlékem první den (**B2**).

výživy (do 30 ml/kg/den) u stabilních dětí s velmi nízkou porodní hmotností [167]. Mateřské mléko je během iniciace enterální výživy preferováno, pokud však není k dispozici, je optimální použít pasterizované dárcovské mléko. Narozdíl od mléčné formule redukuje riziko NEC, nevýhodou může být pomalejší růst [168].

### **Management cirkulace**

Použití antenatálních kortikoidů, oddálené přerušování pupečníku a redukce UPV jsou po narození spojeny s vyššími hodnotami středního tlaku. Hypotenze a nízký systémový průtok mají nepříznivý efekt na dlouhodobý outcome, intervenční hranice a optimální způsob léčby však nejsou zcela jasné [169]. Krevní tlak je variabilní v závislosti na gestačním a postnatálním stáří, s klesající gestací klesá a během prvních 24 hodin života se postupně zvyšuje [170]. Střední arteriální tlak, nižší než gestační věk v týdnech, je všeobecně akceptovaná definice hypotenze. Mnoho dětí s RDS tuto definici naplní, nicméně není jasné, zda terapie pouze numericky definované hranice krevního tlaku ovlivní outcome. [169, 171]. Neonatologická funkční echokardiografie je užitečným doplňkem k posouzení příčiny hypotenze, která může souviset s hypovolémií, velkými levo-pravými zkraty před ductus arteriosus nebo s myokardiální dysfunkcí. Konsenzuální formální nastavení vzdělávacího systému funkční echokardiografie pro neonatology však v Evropě doposud chybí [172]. Hypovolémie je pravděpodobně diagnostikována v porovnání s reálným výskytem nadměrně a podávání bolusů fyziologického roztoku je spojeno s horší prognózou [173]. Dopamin je při zvyšování krevního tlaku u hypotenzních dětí účinnější než dobutamin, dobutamin nebo adrenalin je ale racionální volbou v případě horší myokardiální dysfunkce [174]. Randomizované studie, zkoumající hranice pro zahájení terapie inotropní oběhovou podporou, nebyly díky nedostatečnému náboru pacientů úspěšné. Nicméně recentní observační studie prokázala, že terapie izolované hypotenze, definované gestačním týdnem, zvyšuje přežití předčasně narozených dětí, což zvyšuje opatrnost při použití konceptu permissivní hypotenze [175]. Hydrokortison je také vhodnou volbou u extrémně nezralých dětí s hypotenzí, zejména pokud je prokázána nízká sérová hladinou kortizolu [176, 177].

Patent ductus arteriosus (PDA) může zhoršovat klinický průběh dětí s RDS. U většiny dětí dochází k jeho spontánnímu uzávěru krátce po narození. U extrémně nezralých dětí s RDS je však riziko komplikací spojených s PDA větší. U předčasně narozených dětí se používají k farmakologickému uzávěru inhibitory cyklooxygenázy, jako je indometacin nebo ibuprofen, který má nižší nežádoucí účinky [178]. Paracetamol, který má ještě možná méně renálních nežádoucích účinků než ibuprofen, působí také efektivně [179]. Meta-analýzy dostupných studií naznačují, že vysoké dávky perorálního ibuprofenu, mají lepší účinnost na uzávěr PDA než intravenózní podání ibuprofenu nebo indometacinu, ačkoli žádná zkoumaná léčebná strategie, ve srovnání s placebem, neměla vliv na dlouhodobý outcome [180]. Rutinní léčba indometacinem nebo ibuprofenem u všech dětí s PDA není považována za dobrou klinickou praxi [181]. Liberální strategie tolerance PDA je předmětem mnoha klinických studií [182]. Chirurgická ligace PDA by měla být indikována pouze v případě selhání terapie farmakologické u pacientů se závažnými klinickými komplikacemi PDA [183].

Udržování adekvátní koncentrace hemoglobinu (Hb) je další důležitou součástí péče. Randomizované studie, srovnávající restriktivnější a liberálnější (rozdíl přibližně o 1–2 g/dl) hranice hodnot Hb, prokazují redukcí krevních transfuzí, bez vlivu na outcome během hospitalizace. Britská komise pro standardy v hematologii (British Committee for Standards in Haematology) ve svém nedávném doporučení vycházela právě z restriktivnějších limitů [184]. Následná analýza dlouhodobého sledování pacientů transfundovaných podle liberálnějšího protokolu, nicméně ukázala lepší výsledky v kognitivní funkcích, což opět jen zdůrazňuje potřebu dalšího výzkumu v této oblasti [185, 186]. Zda je optimální transfuzní strategií restriktivní nebo liberální protokol, zůstává prozatím nejasné.

#### **Doporučení**

- Léčba hypotenze je doporučována při jednoznačných známkách zhoršené systémové perfuse, jako je oligurie, acidóza nebo prodloužený kapilární návrat, spíše než pouze na základě naměřených hodnot (C2).
- K pokusu o farmakologický uzávěr PDA lze použít indometacin, ibuprofen nebo paracetamol (A2).
- Koncentrace hemoglobinu (Hb) by měla být udržována v přijatelných mezích. Minimální hodnoty Hb u dětí se závažným kardiopulmonálním onemocněním jsou 12 g/dl (HCT 36 %), 11 g/dl (HTK 30 %) u dětí na oxygenoterapii a 7 g/dl (HTK 25 %) u stabilních dětí, které jsou starší než 2 týdny (C2).

#### **Další možnosti léčby**

Od roku 2010 zahrnuje toto doporučení i krátkou část o aspektech léčby RDS, které se objevují jen zřídka. Genetické mutace ovlivňující tvorbu surfaktantu, jako je kongenitální deficiencie SP-B a ABCA3, jsou obvykle fatální a přesahují rámec tohoto textu. Terapie surfaktantem může být užitečná i u diagnóz, u kterých dochází k sekundární inaktivaci surfaktantu, jako je například těžká pneumonie s nutností UPV [187], plicní apoplexie [188] nebo syndrom aspirace mekoniumu [189]. Neexistují žádné indikace k rutinní nebo “rescue” inhalaci oxidu dusnatého (iNO) u předčasně narozených dětí [190]. Používá se zejména v případech PPRM

a diagnostikované plicní hypertenze, kde jeho inhalace zlepšuje oxygenaci, důkazy o jeho vlivu na dlouhodobý outcome však nejsou dostatečné [191]. Nově je popsána asociace mezi terapií iNO a onkologickým onemocněním v dětském věku [192]. Do doby, než budou dostupné jednoznačné závěry klinických studií, by se rozhodnutí o použití této nákladné léčby mělo vždy individualizovat a inhalace by měla být v případě absence efektu co nejrychleji ukončena.

#### ***Doporučení***

- Surfactant lze použít pro RDS komplikovaný vrozenou pneumonií (**C2**).
- Surfactant lze použít ke zlepšení oxygenace po plicním apoplexi (**C1**).
- Použití iNO u předčasně narozených dětí by mělo být důkladně zváženo a omezeno na klinické studie nebo na terapeutický pokus v případě prokázané závažné plicní hypertenze (**D2**).

## Souhrn doporučení

---

### Prenatální péče

- Porod nedonošených dětí s rizikem rozvoje RDS by měl probíhat v centrech, kde je k dispozici odpovídající péče včetně UPV
- Výsledkem vyšetření v případě hrozícího porodu by mělo být zhodnocení individuální míry rizika, a indikované podání kortikosteroidů, v případě, že je toto riziko střední nebo vysoké. Tokolytika lze použít k získání času pro nastoupení efektu kortikosteroidů nebo pro bezpečný in utero transfer do perinatologického centra.
- Matkám s hrozícím předčasným porodem by měl být podán síran hořečnatý ( $MgSO_4$ )

### Stabilizace na porodním sále

- Optimální je oddálený podvaz pupečníku minimálně o 1 minutu.
- Předčasně narozené děti (<28 gestační týden) by se měli po narození stabilizovat s použitím plastového sáčku a vyhřevného lůžka s výslednou minimalizací tepelných ztrát.
- Ideální je iniciace CPAP, pokud je to možné, v případě nutnosti použití inflačních vdechů, je nutné se vyhnout excesivním dechovým objemům.
- Monitorace srdeční akce pulsním oxymetrem umožňuje sledovat odezvu na poskytovanou podporu. Iniciální  $FiO_2$  0,21-0,3 pro děti narozené mezi 28–31 gestačním týdnem a  $FiO_2$  0,3 <28 gestační týden se následně titruje dle hodnot saturace, s cílem dosáhnout  $SpO_2$  minimálně 80% od 5. minuty
- Intubace na porodním sále by měla být zvažována pouze u dětí, které nereagují na výše uvedený postup, časná intubace a aplikace surfaktantu může být nutná u dětí s těžkým RDS, s retrakcí hrudníku a vysokými kyslíkovými nároky.

### Ventilační podpora a surfaktant

- Surfaktant živočišného původu by měl být podán co nejdříve v průběhu RDS, racionálním indikačním kritériem se zdá být je  $FiO_2$  0,30 při tlaku 6 cm  $H_2O$  na CPAP. V případě přetrvávajících známek RDS může být nutné opakované podání.
- LISA je optimální způsob aplikace, pokud je dítě s progresí RDS jinak klinicky stabilní na CPAP a pokud má ošetřující lékař s touto technikou dostatečné zkušenosti.
- Většinu intubovaných dětí lze krátce po aplikaci surfaktantu extubovat na neinvazivní ventilační podporu (CPAP, HFNC nebo NIPPV), predikce úspěchu a zvážení rizik musí být vždy individuální.
- U ventilovaných dětí je cílem redukce UPV na co nejkratší dobu, eliminace hyperoxie, hypokapnie a poškození plic extenzivními objemy. Efektivním opatřením může být použití ventilace s garancí objemů a nastavení limitů saturace mezi 89 a 95 %.
- Terapie kofeinem by měla být rutinně používána k minimalizaci potřeby UPV. Neinvazivní ventilační podpora je, pokud je to možné, preferovanou strategií. U ventilovaných dětí je možné po 1-2 týdnech k facilitaci extubace zvážit kúru postnatálních steroidů.
- U předčasně narozených dětí, kterým je podáván kyslík, by měla být cílová hodnota saturace mezi 90 a 94 %, s nastavením limitů saturace, k dosažení tohoto cíle, mezi 89 a 95 %.

### Podpurná péče

- Kontinuální termomanagement s cílovou tělesnou teplotu 36,5–37,5°C.
- U většiny dětí je optimální neprodlená iniciace parenterální nutrice s aminokyselinami a lipidy, s celkovým přívodem tekutin cca 70–80 ml/kg/den a restrikcí natria během období časně tranzice.
- Pokud je dítě stabilní, měla by být první den života zahájena i enterální výživa mateřským mlékem.
- Podání antibiotik by mělo být pečlivě zváženo a ukončeno ihned, jakmile je vyloučena seps.
- Pravidelná monitorace krevní tlak je nutná k posouzení systémové perfuse, která může být v indikovaných případech podpořena léky s inotropním účinkem. Koncentrace hemoglobinu by měla být udržována v přijatelných mezích.
- Diagnostické skórovací systémy bolesti a diskomfortu spolu s terapeutickými protokoly, by měly být běžnou součástí péče. Využití nefarmakologických metod může pomoci minimalizovat procedurální bolest, opiaty by měly být uvážlivě indikovány při inavzivnějších výkonech.

## 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): 556-67.
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
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, Hennessy 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 (ACTOMgS04) 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](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, Wirjosekarto 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, Roeher 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. Schmörlzer 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 metaanalysis. *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 equivalency trial. *Lancet.* 2013 Jul; 382(9889): 326–30.
47. Fischer HS, Schmörlzer GM, Cheung PY, Bühner 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.; HIPSTER 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: BradyPrem study: heart rate is the most vital signs during resuscitation of preterms. *EPAS-2018: 4650.4.*
56. Phillipos 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 [L]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. Verder 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 resourcelimited 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; 72(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 highfrequency 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, Leontiadi 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, Carper 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 versus 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 [LT]800 g ventilated with Volume Guarantee. *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. *Respir Care.* 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, Dassié 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, Rohde 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 PCO<sub>2</sub> 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. Longterm 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, Lebaïl F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al.; PREMIOLOC trial study group. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMIOLOC): 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; PREMIOLOC 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, Mossabeh 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, Dassié 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;

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; 75: 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](http://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/ESPE/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, Watterberg 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. Peebles 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-birthweight 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 (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatr.* 2018 Aug; 18(1): 262.
183. Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, Jiang 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/transfusi-on-for-fetuses-neonates-and-older-children/>
185. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al.; PINTOS 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):CD005254.
189. El Shaded 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.