



Nationell riktlinje för neonatala perfusionsproblem och hypotension

Neonatalföreningens arbetsgrupp för hjärta och cirkulation

Alexander Rakow, ME Neonatologi Solna, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Kristina Bergentz, Neonatal IVA, Skånes Universitets Sjukhus, Lund

Anders Flisberg, Neonatalverksamheten, Drottning Silvias Barnsjukhus,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Birgitta Romlin, Barnanestesi-Barnintensivvård, Drottning Silvias Barnsjukhus,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Cecilia Pegelow Halvorsen, Neonatalvårdssektionen,
Sachsska barn- och ungdomssjukhuset, Södersjukhuset, Stockholm

December 2021

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Allmän fysiologisk bakgrund	2
Bra att veta - studieresultat	2
Diagnostik	3
Etiologi, patofysiologi och behandlingsrekommendationer	3
Transitorisk myokarddysfunktion hos det prematurfödda barnet	4
Asfyxi	5
Persisterande pulmonell hypertension hos den nyfödda (PPHN) och pulmonell hypertension (PH)	5
Persisterande ductus arteriosus (PDA)	6
PDA - post ligation cardiac syndrome (PLCS)	6
Sepsis	6
Mekanisk påverkan	7
Flödesschema	7
Farmakologisk behandling	8
Volymsubstitution	8
Receptorer i hjärta och kärl	8
Adrenalin	8
Dobutamin	9
Dopamin (Giludop)	9
Noradrenalin (NA)	9
Milrinon (Corotrop)	10
Vasopressin (Argipressin)	10
iNO, Inhalerad nitric oxide (kväveoxid)	10
Epoprostenol (tidigare Flolan®)	11
Iloprost (ilomedin®) inhalationer	11
Sildenafil (Revatio®)	11
Bosentan (Tracleer®)	11
Magnesium	12
Hydrokortison	12
Kalcium intravenös infusion 0,23 mmol Ca/mL (Calcium Gluconate licens)	12
Förslag till blodtrycksreferenser under neonatalperioden	13
Referenser	16

Allmän fysiologisk bakgrund

Definitionen av vad som är ett "normalt blodtryck" under neonatalperioden är fortfarande oklar. De flesta är överens om att blodtrycket för sig är ett otillräckligt surrogat för bedömning av blodflöde och organförsörjning. Fokus bör därför ligga på att förbättra eller säkerställa transporten av blod och syre till organen (perfusionen), och inte enbart på att justera blodtrycket. Trots det, är blodtryck den mest använda parametern inom neonatalvården vid bedömningen av den hemodynamiska situationen, och många antar att det finns en proportionell relation mellan blodtryck och systemisk perfusion^{1,2}. Blodtryck är ett resultat av cardiac output (CO) och systemisk vaskulär resistans och beroende av båda faktorerna. CO är produkten av hjärtfrekvens och slagvolym. Slagvolymen är mängden blod utkastad per hjärtslag och beroende av fyllningsgrad (preload) och motstånd i det vaskulära systemet (afterload), samt av pumpfunktionen (kontraktilitet). Preload är den end-diastoliska blodvolymen i kammaren före kammarkontraktionen. Preload påverkas av total blodvolym och hjärtfrekvens (hjärtfrekvensen påverkar fyllnadstiden och därmed fyllnadsgraden). Afterload är beroende av blodkärlens diameter och av blodviskositeten. Den systemvaskulära resistansen (SVR) styrs neurohormonellt och regleras genom förändringar av diametern i de små kärlen, huvudsakligen arterioler och kapillärer. Tar man dessa faktorer i beaktande kan situationer uppstå där hjärtats pumpfunktion är bra, den perifera cirkulationen verkar bra, men blodtrycket är lågt (arteriell hypotension) på grund av att SVR är låg. Normalt eller högt blodtryck kan däremot förekomma vid hög SVR och med en möjlig nedsatt perifer cirkulation. Samtidigt kan hjärtkontraktiliteten och/eller hjärtfrekvensen vara intensifierad, vilket kan vara fallet vid en kompenserad chocksituation och som vid utebliven åtgärd kan övergå i manifest chock.

Det är mycket viktigt att förstå den aktuella fysiologin (inklusive etiologin och patofysiologin) innan man bestämmer sig för att behandla ett barn med lågt blodtryck. Det finns etiologiska skillnader mellan fullgångna och för tidigt födda barn, och det är dessutom etiologiskt avgörande om ett perfusionsproblem uppstår kort tid efter födelsen eller i ett senare skede (se Flödesschema). En ökning av blodtrycket kan inte alltid betraktas som en terapiframgång om den tillkommer via kraftig vasokonstriktion som försämrar organenombloodningen, och som därmed innebär en ökad stress för hjärtat.

Detta PM försöker förmedla att ålders- och tidsaspekt (gestationsålder vid födelsen, postnatal ålder), men framförallt etiologi och associerade komplikationer och omständigheter, behöver tas i beaktande för adekvat och optimal behandling av perfusionsproblem och hypotension under neonatalperioden. Vidare ska detta ses som ett förslag och kunskapsunderlag från Neonatalförningens arbetsgrupp och där varje klinik kan välja att modifiera/förkorta det för att bättre passa den egna verksamheten. Att behandla nyfödda barn med oklara och svårbehandlade perfusionsproblem är komplicerat varför vi även vill uppmantra behandlande läkare att kontakta bakjour på neonatal intensivvårdsavdelning, barnkardiolog alternativt ansvarig läkare vid neonatal transportjournverksamhet, för diskussion om val av farmaka och behandlingsstrategi.

Bra att veta – studieresultat

- Prevalensen av "hypotension" bland prematurfödda barn < 1500 g rapporteras ligga mellan 30–50%³⁻⁵.
- I en amerikansk studie, fick 29-82% av extremt prematurfödda barn någon form av blodtryckshöjande behandling under de första 24 levnadstimmarna⁶.
- Efter födelsen sjunker blodtrycket och når den lägsta nivån ca 4-6 h postpartum innan det åter börjar stiga⁷.
- Hos extremt prematurfödda barn stiger blodtrycket med ca 5 mmHg/dag under den första veckan, hos barn födda mellan 28-36 v med ca 2,5 mmHg/dag under de första 5 dagarna^{7,8}.
- Blodtrycket stiger snabbare hos extremt prematurfödda barn i jämförelse med måttligt prematurfödda och fullgångna barn^{7,9}.
- Regeln att gestationsåldern i veckor kan användas som approximering för acceptabel medelartärblodtryck (MAP) bör gälla i högst 48 timmar^{10,11}.
- Blodtrycket hos fullgångna barn ligger första dygnet högre än gestationsåldern och stiger långsamt för varje dag⁸.
- Det omogna prematura myokardiet har färre kontraktilelement, mitokondrier och energidepåer och kan därför ha en inskränkt pumpförmåga^{12,13}.
- Manuella (oscillometriska) blodtrycksmätningar är mindre pålitliga än invasiva blodtrycksmätningar och kan ha en tendens att överskatta blodtrycket¹⁴. Vid korrekt teknik är non-invasiv blodtrycksmätning dock ett viktigt hjälpmedel.

- Olikt vuxna är non-invasivt uppmätt blodtryck inte signifikant högre i nedre extremiteter än i övre extremiteter hos nyfödda barn¹⁵.
- Blodtrycket är lägre under sömn¹⁰.
- Perifert invasivt (artärnål) uppmätt blodtryck korrelerar väl med centralt arteriellt uppmätt blodtryck (navelartärkateter)¹⁶.
- Barn under kylbehandling har nedsatt CO (2/3 av normoterm CO)¹⁷.
- Behandling av enbart "hypotension" hos extremt prematurfödda barn under de första levnadstimmarna, kan leda till högre mortalitet och morbiditet¹⁸⁻²⁰, samtidigt som "hypotensiva episoder" under neonatalperioden kan korreleras till ett sämre neurologiskt outcome²¹⁻²³.
- Extrema blodtryckssvängningar under den första levnadsveckan kan kopplas till en ökad incidens av hjärnblödningar²⁴.

Diagnostik

Anamnestiska riskfaktorer^{11,21,25}

- Låg gestationsålder
- Avsaknad av antenatalt givna steroider vid prematurförlossning
- Förlossning via kejsarsnitt
- Apgar 5' < 7 poäng
- Ante-peripartal blödning (placentalblödning, ablatio, feto-maternell blödning, tvillingtransfusionssyndrom, födelsetrauma t ex subgaleal-blödning eller lever/mjältruftur)
- Postnatala blödningar (lungblödning, DIC)
- Sepsis, septisk chock
- Endokrin: binjureblödning, adrenogenitalt syndrom (AGS)
- Respiratorbehandling, pneumothorax
- Kardiogen: asfyxi, arytm, kardiomyopati, myokardit, medfött hjärtfel
- Läkemedelsinducerad

Kliniska markörer för bedömning av system- och organperfusion

- Hudfärg, kroppstemperatur, perifer-central temperaturskillnad, kapillär återfyllnad, vitalitet/spontanmotorik
- Saturationssvängningar, andningshjälp, syrgasbehov
- Basöverskott (BE), laktat, pH
- Urinproduktion
- Pulstryck (förhållandet systoliskt-diastoliskt blodtryck)

Tekniska hjälpmedel för bedömning av system- och organperfusion samt pumpfunktion

- Blodtryck (invasivt eller non-invasivt)
- Ekokardiografi²⁶
- Ultraljud av hjärnan: Dopplerflödesprofiler i arteria cerebri anterior och media (ACA, ACM)
- Near infrared spectroscopi (NIRS)^{27,28}

Etiologi, patofysiologi och behandlingsrekommendationer

Transitorisk myokarddysfunktion hos det prematurfödda barnet

Denna övergående problematik svarar för en del perfusions/hypotensionsproblem hos extremt prematurfödda barn under de första levnadsdagarna. Anledningen är en omogen morfologi av hjärtmuskelcellerna med en större andel icke-kontraktila element (kollagen) och en mindre andel kontraktila element¹³. Nedsatt tolerans av plötsligt ökande afterload, minskat preload, påverkad kontraktilitet och hög hjärtfrekvens begränsar reserverna för att kunna adaptera till de postnatala utmaningarna²⁹. På grund av det omogna myokardiet som behöver pumpa mot ökad systemvaskulär resistans (SVR) kan systemblodflödet minskas och organförsörjningen påverkas.

Fördelningen av adrenoreceptorernas subtyper skiljer sig mellan prematurfödda och fullgångna barn, med en övervikt av alfa-receptorer hos de prematurfödda. Detta kan förändra effekten av kardiotoniska och vasoaktiva läkemedel beroende på gestationsåldern, varför en önskad kontraktilitetsökning i stället kan resultera i en vasokonstriktion och därmed ge ökad belastning på hjärtat²⁹⁻³¹. Prematurt nyfödda barn är terapeutiskt mest betjänta av en inotrop behandling som förbättrar kontraktiliteten, i kombination med en vasodilatator som kan sänka afterload.

Behandlingsrekommendation: Dobutamin, men även Milrinon, kan användas om ingen annan patologi föreligger. Den afterloadsänkande effekten av Dobutamin eller Milrinon får dock ej påverka blodtrycket för mycket (framför allt det diastoliska) eftersom det kan försämra genomblödningen av koronarkärlen. Ett möjligt alternativ är behandling med en låg dos Adrenalin³².

Asfyxi

I asfyxisituationen måste flera aspekter som kan påverka organperfusionen beaktas. Först och främst finns vanligtvis den misslyckade eller påverkade neonatala cirkulationsomställningen som leder till acidosis med myokardpåverkan, och en risk för utebliven eller otillräcklig sänkning av pulmonell vaskulär resistans (PVR) med möjlighet att resultera i PPHN. Efterföljande behandlingsåtgärder som respiratorbehandling (PPV), volymrestriktion, antikonvulsiv behandling och sedering, samt inte minst kylbehandling, påverkar preload, afterload, kontraktilitet och hjärtfrekvens¹³. Terapeutiskt är en ökning av kontraktilitet och en sänkning av system- och pulmonell vaskulär resistans de mest önskvärda effekterna av behandlingen. En ökning av hjärtfrekvensen är oftast svår under pågående hypotermibehandling¹³. En överdriven användning av volymbolus kan vara till nackdel om inga direkta tecken till hypovolemi föreligger¹¹.

Behandlingsrekommendation: Dobutamin ger en förbättring av kontraktiliteten och har en afterloadsänkande effekt. Lågt doserat Dopamin kan förbättra njurperfusionen^{33,34}. Om de hemodynamiska förändringarna vid asfyxi är associerade med PPHN är behandlingsstrategin mer komplex (se nedan).

Persisterande pulmonell hypertension hos den nyfödda (PPHN) och pulmonell hypertension (PH)

PPHN är ett tillstånd med cirkulationspåverkan, där den fetala pulmonella resistansen inte sjunker adekvat under den systemiska nivån varför blod shuntas höger-vänster förbi lungorna via ductus arteriosus och foramen ovale, vilket resulterar i svåra syresättningsproblem och cyanos. I allvarliga och långvariga fall av PPHN kan det minska flödet till lungorna, och det minskade återflödet från lungorna till vänster förmak, leda till nedsatt CO och risk för perfusionspåverkan i systemcirkulationen³⁵. PPHN är oftast sekundärt till primära lungproblem så som RDS, mekoniumaspirationssyndrom, pneumoni eller till följd av acidosis, hypoxi och sepsis. PPHN kan också föreligga från början (primär) vid tex diafragmabråck, kongenital lunghypoplasi eller interstitiell lungsjukdom med en vaskulär komponent såsom kapillär alveolär dysplasi (CAD).

Den primära behandlingsstrategin vid PPHN syftar till att minska resistansen i lungkretsloppet. Vid

allvarlig PPHN är inhalerad kväveoxid (iNO) en etablerad behandling för fullgångna eller måttligt prematurfödda barn, dock är denna behandlingsmetod inte alltid tillgänglig. Under vissa förutsättningar kan iNO även användas till mycket eller extremt prematurfödda barn³⁶. Innan behandling med iNO inleds ska man via ekokardiografi utesluta att ett hjärtfel föreligger. I vissa fall av vänsterkammardysfunktion med utveckling av pulmonell venös hypertension kan behandling med iNO vara kontraproduktiv och leda till klinisk försämring genom lungödem³⁷. Basala åtgärder såsom adekvat ventilering och syresättning, korrektion av syrabasstatus, normotermi, adekvat sedering samt behandling av underliggande orsaker är mycket viktiga. Observera att hypoxi ökar PVR, medan hyperoxi inte leder till ytterligare minskning av PVR, däremot till bildning av fria syreradikaler, och i djurmodell till ökad PVR³⁸. En ökning av systemtrycket (MAP) kan minska höger-vänster shuntens på förmaks- och ductusnivå och därmed förbättra syresättningen. Ekokardiografi kan vara till stor hjälp för förståelsen av den hemodynamiska situationen samt för styrning av läkemedel.

Behandlingsrekommendation: Inhalerad kväveoxid (iNO), Dobutamin för ökning av inotropi och eventuellt i kombination med Noradrenalin om systemblodtrycket är mindre än det uppmätta trycket i lungkretsloppet. Dopamin däremot kan i höga doser leda till en ökning av PVR vilket inte är önskvärt. Milrinon kan vara effektivt, främst hos barn som inte svarar adekvat på iNO. Andra vasodilaterande läkemedel är t ex Sildenafil eller Bosentan³⁹. Sildenafil används när inhalationsbehandling med iNO inte givit full önskad effekt, för "non-responders" eller i situationer där iNO är kontraindicerat eller inte tillgängligt⁴⁰. För kliniker som inte har tillgång till iNO, kan Iloprost som inhalationsbehandling och ev kontinuerlig infusion av Mg vara ett alternativ (se under Läkemedel).

Även Vasopressin har provats som tilläggsbehandling för barn som inte svarat adekvat på iNO (Obs. används bara av den som har erfarenhet av denna behandling!). Resultat av studier tyder på en god effekt hos barn med hemodynamisk instabilitet och ej tillfredställande svar på iNO⁴¹. Genom en kontraherande effekt på den systemvaskulära kärlbädden och ingen, eller till och med en dilaterande, effekt på lungkärlsbädden kan Vasopressin leda till en minskad ratio mellan PVR och SVR⁴².

Persisterande ductus arteriosus (PDA)

Hemodynamiskt leder en PDA till en shuntning av blod från systemcirkulationen (vänster) till lungkretsloppet (höger) när trycket i lungkretsloppet har minskat efter omställningen, och ligger stabilt under systemtrycksnivån. Genom att en del av vänsterkammarens CO återflödar till lungkretsloppet via PDA, saknas denna volym vid varje slag som skulle ha försörjt organen (stealfenomen) och övercirkulationen till lungorna ger en volymbelastning som leder till lungödem⁴³. Medelartärtrycket (MAP) kan vara lågt vid en signifikant PDA, initialt på grund av att stealfenomenet påverkar den diastoliska trycknivån (ökad pulsamplitud mellan systole och diastole), men i förlängningen även det systoliska blodtrycket. Den pulmonella övercirkulationen belastar det vänstra förmaket och vänsterkammaren (VK) succesivt och detta kan påverka VK-funktionen. Vid en stor PDA ser man oftast en hyperdynamisk VK-funktion som försöker kompensera för förlusten av slagvolymen. En sänkt VK-funktion ses först när koronarcirkulationen blir påverkad av det låga diastoliska trycket.

Behandlingsrekommendation: Behandlingen måste i första hand syfta till att främja stängningen av ductus. Konservativ behandling med vätskerekstriktion, PEEP och eventuell diuretikabehandling kan prövas vid VK-belastning⁴⁴. Läkemedelsbehandling med Ibuprofen eller Paracetamol används vid indikation för PDA-slutning. Kirurgisk ductusslutning eller kateterburen slutning får övervägas i svåra fall där ingen annan behandling har haft effekt.

PDA – post ligation cardiac syndrome (PLCS)

PDA post ligation cardiac syndrome (PLCS) är ett välkänt fenomen med hemodynamisk instabilitet och behov av ökat respiratoriskt stöd, och har beskrivits förekomma i upp till 45% av barn som har genomgått en kirurgisk slutning av PDA^{45,46}. Graden av instabilitet efter kateterburen ductusslutning har beskrivits vara något mindre⁴⁷. Anledningen till denna kardiorespiratoriska instabilitet, som vanligtvis börjar 6-12 timmar efter ductusslutningen, är den plötsliga belastningen av vänster kammare genom ökad afterload i systemkretsloppet (SVR) och bortfall av en del av preload vilket leder till en minskning av CO⁴⁸. Med hjälp av postoperativa ekokardiografiundersökningar kan man upptäcka PLCS tidigt och eventuellt förhindra ett progressivt förlopp.

Behandlingsrekommendation: Minskning av SVR (afterload) och stöd av pumpfunktionen är viktigast. Milrinon har använts direkt postoperativt som prevention⁴⁸. Vid lågt systoliskt blodtryck kan Dobutamin användas. Vid huvudsakligen låga diastoliska blodtryck kan volymbolus ges försiktigt (NaCl 0,9%, 10ml/kg) och Dopamin kan titreras tills bättre diastoliskt tryck etablerats.

Sepsis

Den hemodynamiska presentationen av sepsis bland prematurfödda och fullgångna nyfödda barn är mycket varierande, från en klinisk bild där barnet har ett "normalt" blodtryck men dålig perifer perfusion (hög SVR, kall chock) till "normal" perfusion men lågt blodtryck (varm chock)⁴⁹. Denna process av vasodysregulation med eller utan myokardpåverkan samt normotension eller hypotension är dynamisk och förändras fortlöpande⁵⁰.

Att identifiera vilken fas barnet befinner sig i är essentiellt för planeringen av behandlingen. I samband med sepsis utvecklas oftast en cytokin-förmedlad endotelskada som leder till kapillärläckage och som i sin tur leder till en relativ volymförlust och intravasal hypovolemi. Beroende på vilken tid barnet utvecklar systemic inflammatory response syndrome (SIRS) till följd av sepsis (early onset sepsis, EOS eller late onset sepsis, LOS) är den hemodynamiska presentationen sannolikt mer komplex. Prematurfödda barn med EOS komplicerar den hemodynamiska bilden genom transitorisk myokarddysfunktion och eventuellt ökad PVR. Barn som utvecklar LOS presenterar sannolikt en hemodynamisk bild med låg SVR⁵¹.

Behandlingsrekommendation: Volymsubstitution med NaCl 0,9% i dosering 10ml/kg/bolus är sannolikt av nytta i alla chockfaser, dock bör man vara extra försiktig med nyfödda prematurfödda barn som fortfarande kan ha myokarddysfunktion. Volymbolus ges endast på strikta indikationer till extremt prematurfödda barn under de 3 första levnadsdygnen då risken för IVH är som störst. Dopamin kan med fördel användas i situationer där SVR har sjunkit. Även Noradrenalin, en ren vasokonstriktor, kan användas vid "varm chock" (vasodilativ). Vasopressin används mer och mer inom neonatologin och har den stora fördelen att vara oberoende av den adrenalaxeln och leder inte till takykardi, och har eventuellt en sänkande effekt på PVR. (Obs! används bara av den som har erfarenhet av denna behandling).

I situationer där SVR är hög och CO är sänkt pga påverkad myokardfunktion (kall chock) behövs

däremot inotropi och en eventuell sänkning av SVR. Optimering av preload med försiktig volymsubstitution tillsammans med Dobutamin kan vara en början. Dopamin i doser < 10 mikrogram/kg/min kan definitivt också leda till en förbättrad kontraktilitet utan större vasokonstriktiv effekt och ytterligare höjning av afterload. Steroider i form av Hydrokortison kan komma relativt tidigt in i behandlingsstrategin i sepsis-associerade SIRS situationer oavsett om en kall eller varm chock föreligger. Framförallt hos prematurfödda barn kan en viss adrenerg insufficiens förväntas. Hydrokortison ökar receptorernas känslighet för endogena och exogena katekolaminer, och kan därmed leda till ett minskat behov av vasoaktiva läkemedel. Dessutom kan hydrokortison ge en minskning av kapillärmembranläckage^{52,53}.

Mekanisk påverkan

Alla patologiska tryckförändringar som har effekt på venöst återflöde till hjärtat eller arteriellt utflöde från hjärtat, eller till och med effekt på hjärtmus-

kels kontraktioner (inotropi) och relaxerande rörelser (lusiotropi) kommer att ha påverkan på blodtryck och organperfusion. Respiratorbehandling, framför allt behandling med högfrekvensoscillationer (HFOV) kan leda till en ökad intrathorakal trycknivå som kan ha effekt på venöst återflöde (preload) och arteriellt utflöde (afterload).

Pneumothorax, framförallt ventilpneumothorax, kan leda till en överskjutning av medel-linjestrukturer (SVC, aorta) inklusive hjärtat vilket leder till ett påverkat återflöde samt utflöde från hjärtat. Intraabdominal tryckökning som vid massiv meteorism eller NEC, massiv ascites eller fri gas kan ha en mekanisk tryckeffekt på diafragma och därmed öka den intrathorakala trycknivån.

Behandlingsrekommendation: Första linjens behandling är att korrigera grundproblemet, med andra ord att optimera respiratorinställningarna, avlasta/dränera pneumothoraxen eller perikardtamponaden och försöka minska det intra-abdominella trycket.

Flödesschema

Översikt av olika behandlingsmöjligheter vid neonatal hypoperfusion beroende på etiologi och patofysiologi. Läkemedel som anges i behandlingsdelen är ett förstahandsförslag. Se ytterligare behandlingsalternativ under rubriken "Farmakologisk behandling".

Prematur eller fullgången?						
TIDSASPEKT	ålder < 48h?			ålder > 48h?		
ETIOLOGI	Akut blodförlust # Hypovolemi/ anemi	Transitorisk myokard-dysfunktion	Asfyxi	PPHN	PDA ^{&}	Sepsis*
PATOFYSIOLOGI	Preload ↓	Kontraktilitet ↓ + SVR ↑	Kontraktilitet ↓ + SVR ↑/↓ + PVR ↑ Preload ↓	↓ PBF/PVR ↑ + relativ SVR ↓ + Kontraktilitet ↓	↑ PBF/PVR ↓ Kontraktilitet ↓ Preload ↑	Varm chock: SVR ↓ + Preload ↓ + CO ↑ Kontraktilitet ↓ Kall chock: SVR ↑, CO ↓
BEHANDLING	Volym NaCl 0.9% Blod	Dobutamin, Milrinon (LD Dopamin/ LD Adrenalin)	Dobutamin (Milrinon) Noradrenalin	Dobutamin (Milrinon) Noradrenalin (Vasopressin) iNO (Mg/ Epoprostenol/ Iloprost)	Konservativ/ farmako- logisk/ kirurgisk slutning Diuretika (Dobutamin/ Adrenalin)	Varm chock: Volym + Dopamin /noradrenalin (Vasopressin) Hydrokortison Kall chock: Volym + Dobutamin, (Adrenalin LD) Hydrokortison
						Korrigera respiratorinställningar, avlasta ptx, tamponad

* kan föreligga från födelsen, # kan föreligga senare, & kan vara av betydelse redan från födelsen

Förkortningar: Cardiac output (CO), Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), Pulmonell vaskulär resistans (PVR), Pulmonary blood flow (PBF), Systemvaskulär resistans (SVR), Systoliskt blodtryck (SBP), Diastoliskt blodtryck (DBP), Medelartärblodtryck (MAP), Lågdos (LD), Mekoniumaspirationssyndrom (MAS), Respiratory distress syndrome (RDS), Persisterande ductus arteriosus (PDA).

Farmakologisk behandling

De flesta läkemedel som används för kardiovaskulärt stöd inom neonatologin har en dosberoende effekt. Effekterna är inotropa (påverkar hjärtats kontraktionskraft), kronotropa (påverkar hjärtfrekvens), vasoaktiva (påverkar vasotonus) eller lusiotropa (påverkar hjärtats relaxation). Ett och samma läkemedel kan ha olika effekter beroende på dosering och individ från t ex inotropi till vaso-konstriktion³².

Bäst fungerar läkemedelsbehandlingen när man har en normal syra-basbalans, samt elektrolyter, speciellt joniserat calcium och magnesium inom normalgränserna.^{54,55} Försök korrigera ovan så långt det går för bästa effekt av din behandling. Användningen av inotropa/vasoaktiva läkemedel förutsätter också att patienten inte är hypovolem⁵⁶.

Monitorering vid administrering av inotropa/vasoaktiva läkemedel: EKG, blodtrycksmätning vilken helst skall vara invasiv då manuella tryck på nyfödda kan ha många felkällor, saturationsmätning, timdiures. Om tillgång finns till NIRS kan detta vara till hjälp för utvärdering av behandlingen. Riktade ekokardiografiundersökningar kan vara till hjälp vid bedömning av den hemodynamiska situationen såväl initialt som under förloppet, samt för att utvärdera insatt behandling.

Tänk på:

- Vad är orsaken till cirkulations/perfusionsproblematiken? Se till att behandling av grundorsaken påbörjats/pågår.
- Försök att inte använda mer än två inotropa/vasoaktiva läkemedel samtidigt.
- Effekten kommer inte alltid omedelbart, tänk på att avvakta något innan nya förändringar görs, och utvärdera inte bara blodtryck utan huvudsakligen perfusion.
- Titra dosering till önskad effekt men var observant på dosberoende effekter.
- Försök sänka/avveckla de inotropa och vasoaktiva läkemedlen så fort patientens tillstånd tillåter.

Volymsubstitution

Majoriteten av prematurfödda barn som presenterar sig med hypotension har inte en hypovolemi⁵⁴.

Vid sepsis, NEC, eller volymsförlust av annan gen, ges NaCl 0,9%, 10ml/kg/bolus, utvärdera och eventuellt upprepa. Tänk på att extremt prematurfödda barn är mycket känsliga för snabba volyms-

förändringar särskilt under de första levnadsdygnen (risk för IVH), varför eventuell bolus ges långsamt.

Det finns ingen evidens för att FFP (färsk frusen plasma) eller albumin har fördelar mot vanlig NaCl 0,9% hos nyfödda med hypotension eller påverkad perfusion⁵⁷.

Transfusion av erythrocyter (E-konc) är rekommenderad i fall av blödning eller bestående anemi. Transfusion av erythrocyter med syftet att förbättra/optimera syrgastillförseln till organen är sannolikt inte effektiv, då en ökad blodviskositet kan leda till en minskad cardiac output vilket reducerar tillgängligheten till syrgas⁵⁸.

Receptorer i hjärta och kärl

α -1 finns i hjärta och kärlmuskulatur (ven och artär), stimulering av receptorer leder till ökad kontraktilitet samt vasokonstriktion.

α -2 finns i kärlmuskulatur, vid stimulering av receptorer ökas frisättningen av noradrenalin från presynaptiskt membran och därmed via påverkan på α -1 receptorer fås en vasokonstriktion.

β -1 finns i hjärtat, stimulering av receptorer ökar kontraktilitet och frekvens.

β -2 finns i kärlmuskulatur, stimulering av receptorer ger en relaxation och därmed vasodilatation.

D1- och D2- receptorer finns i njurar, hjärta och kärl.

Adrenalin

Mycket potent katekolamin som stimulerar såväl α – som β 1 – och β 2-receptorer. Vid lägre doser ses i första hand effekt på β -receptorer med ökad kontraktilitet, ökad hjärtfrekvens och en lätt vasodilatation. I djurexperiment har observerats en vasodilaterande effekt på de pulmonella, renala och mesenteriala kärlbäddarna. I medelhög eller hög dosering övervikt av α - receptoreffekt med ökad SVR^{32,59}.

Behandlingseffekter: Ökad cardiac output, ökad hjärtfrekvens, ökad SVR, ökat blodtryck.

PVR +/-

Bieffekter: Laktatstegring, takykardi, hyperglykemi, i högre dosering finns risk för minskad cardiac output, ökad PVR.

Primär användning: Vid sepsisassocierad chock eller transitorisk myokarddysfunktion hos det prematurfödda barnet. Som alltid bör infusionen försiktigt titreras upp under utvärdering av effekt. Kan användas i situationer när Dobutamin och Dopamin inte gett önskad effekt t.ex. vid transitorisk

myokard dysfunktion hos det prematurfödda barnet. Kan dock även användas som primärt val.

Dosrekommendation: Ges endast i centralvenös kateter.

Låg dosering: 0,02-0,1 mikrog/kg/min

Medel till hög dosering: 0,1-0,5-(1,0) mikrog/kg/min.

Dobutamin

Dobutamin är en syntetisk katekolamin med verkan via α 1- men även β 2-receptorer. Leder till en förbättrad kontraktilitet av både höger och vänster kammare samt vasodilatation och därmed en reduktion av afterload^{51,60}.

Behandlingseffekt: Ökad cardiac output, ökad hjärtfrekvens, sänkt SVR, ingen påverkan på PVR, blodtrycket kan påverkas +/-

Bieffekter: Takykardi, hypotension. Kan ge ökad myokardiell syrgasförbrukning i höga doser⁴⁹.

Primär användning: Alla situationer där huvudsakligen en förbättring av kontraktilitet och därmed cardiac output är önskad och inte primär blodtrycksstegring, såsom vid asfyxi, transitorisk myokarddysfunktion, PPHN. Kombinerar med t ex noradrenalin för att motverka eventuell vasodilatation, men viktigt att balansera effekterna.

Dosrekommendation: Infusion i centralvenös kateter eller infart i stor perifer ven.

Vanlig startdos: 5 mikrog/kg/min.

Underhållsdosering: 2,5 - 10 - (20) mikrog/kg/min.

Titreras upp i steg om 2,5 - 5 mikrog/kg/min.

Dopamin (Giludop)

Dopamin är en endogen katekolamin, som stimulerar α -1, α -2, β -1, samt dopaminerga receptorer. Cirka 25–50 % av infunderat Dopamin verkar via noradrenalinreceptorer. Studier har visat att i dosintervall 6-8 mikrog/kg/min ses framför allt hos omogna barn, en mycket stor variation i respons. Detta beror sannolikt på individuell mognadsgrad av receptorerna. Resultatet blir att hos en del nyfödda barn, både prematura och fullgångna, dominerar den inotropa effekten, andra får en uttalad vasokonstriktion.

Behandlingseffekt: Låg dosering: 0,5-2 mikrog/kg/min, huvudsakligen dopaminerg effekt med en individberoende möjlig påverkan på diures⁶¹.

Med dosering: 2-7,5 mikrog/kg/min, huvudsakligen effekt på betareceptorerna och därmed ino-

trop effekt med ökad cardiac output, ökad hjärtfrekvens, SVR +/-.

Hög dos: >7,5 mikrog/kg/min, övervikt av vasopressoreffekt förmedlat via alfareceptorerna, ökad SVR leder till ökat blodtryck, dock eventuellt med minskad CO⁶².

Hög dosering: >10 mikrog/kg/min, ökad SVR, ökad PVR⁶³.

Bieffekter: Takykardi, Dopamin i högre dos > 10 mikrog/kg/min, kan leda till ökad PVR vilket gör att användningen av Dopamin i situationer med hög PVR är suboptimal^{63,64}. Övergående påverkan på sköldkörteln med minskad hormonutsöndring kan förekomma.

Primär användning: Sepsisrelaterad varm chock, farmakokinetiska studier har visat att samma dos av Dopamin testad på nyfödda med olika patofysiologi kan ha olika effekt, varföre standardiserad doseringsregim är svår att formulera, och en titring till önskad hemodynamisk effekt är att föredra^{61,65,66}.

Dosrekommendation: Infusion i central ven eller i stor perifer ven (kortvarigt).

Vanlig startdos: 3-5 mikrog/kg/min.

Underhållsdos: 0,5 - 10 - (20) mikrog/kg/min

Noradrenalin (NA)

Noradrenalin är en katekolamin som aktiverar framför allt α -1 och β -1 receptorer samt i viss mån även β -2 receptorer. Affiniteten för β -receptorerna är lägre varför den vasokonstriktiva alfa-effekten dominerar. En viss inotrop effekt är beskriven vid lägre dosering^{54,67,32}.

Behandlingseffekt: +/- cardiac output, ökad SVR, ökad hjärtfrekvens, ökat blodtryck, ingen eller sänkande effekt på PVR.

Bieffekt: Takykardi, i sällsynt fall stegring av laktat, försämrad organperfusion pga massiv vasokonstriktion.

Primär användning: Där vasokonstriktion är önskad t ex "varm chock" vid sepsis, i fall av PPHN där man önskar begränsa shuntflödet via ductus från pulmonalis till aorta utan att öka PVR. NA har i vissa studier till och med visat en viss vasodilaterande effekt på den pulmonella kärlbädden⁶⁸.

Dosrekommendation: Ges endast i centralvenös kateter.

Vanlig startdos: 0,05-0,1 mikrog/kg/min.

Underhållsdos: 0,02-0,5-(1,0) mikrog/kg/min.

Milrinon (Corotrop)

Milrinon är en selektiv fosfodiesteras typ 3 (PDE3) hämmare, som ökar intracellulärt cAMP som i sin tur medierar en relaxation av den glatta muskulaturen. Har såväl en inotrop som lusiotrop (påverkan på hjärtats relaxation) samt tydligt vasodilaterande effekt, minskar både SVR och PVR^{53,69}.

Behandlingseffekt: Ökad cardiac output, förbättrad kontraktilitet på både vänster och höger kammare, svag påverkan på hjärtfrekvens, sänkt blodtryck, minskad SVR och PVR. Effekt kan förväntas tidigast 1-2 timmar efter infusionsstart.

Bieffekt: Hypotension, arythmi, trombocytopeni, kortvarig takykardi.

Primär användning: Vid PPHN om barnet är normotensivt, kan potentiella NO, vid transitorisk myokarddysfunktion. Tillstånd där minskad afterload eftersträvas. Kan eventuellt kombineras med inotropiskt läkemedel som ger tydligare vasokonstriktion, men viktigt att balansera effekterna.

Dosrekommendation: Kan ges i perifer ven. Obs på euvolemi vid insättandet, samt att vid njurinsufficiens ökar halveringstiden som annars är ca 4 timmar, och varför dosreducering kan behövas.

Vanlig startdos: 0,5 mikrog/kg/min

Underhållsdos: 0,25-0,75 mikrog/kg/min.

I sällsynta fall kan en laddningsdos på 50-75 mikrog/kg ges under 30-60 min, om blodtrycket är stabilt bra.

Vasopressin (Argipressin)

Vasopressin är en kroppsegen peptid som utsöndras från hypofysen och kan verka via ett antal receptorer: V1-receptorn medierar vasokonstriktion via stimulering av fosfolipas C och ger en ökning av intracellulärt Calcium. V2-receptorn medierar vätskeretention genom minskad diures och ökad vattenpermeabilitet i njurens samlingsrör. Vasopressin har en vasodilaterande effekt på lungkärlsbädden via bland annat oxytocinreceptorer, dilatationen medieras via ökad syntes av NO.

Det finns idag endast mindre pilotstudier på behandling med Vasopressin till prematura och fullgångna nyfödda barn⁷⁰⁻⁷⁴. Med stor sannolikhet kommer användningen och erfarenheterna av detta läkemedel att öka inom neonatologin de kommande åren. Obs. Rekommendationen är att detta högpotenta läkemedel används först efter kontakt med kollegor som har erfarenhet av Vasopressin.

Behandlingseffekt: Opåverkad cardiac output och hjärtfrekvens, ökat blodtryck, ökad SVR, minskad PVR.

Bieffekt: Massiv blodtrycksstegring, extensiv vasokonstriktion som kan ge ischemier intestinalt men även perifert, ventrikulära arytmier, övervätskning och elektrolytrubbningar (hyponatremi).

Primär användning: Vid extrem vasodilatativ (varm) katekolamin refraktär chock, som tilläggsbehandling vid PPHN med blodtryckspåverkan.

Dosrekommendation: Ges endast i central venös infart

Kontinuerlig infusion 0,015 - 0,060 E/kg/tim .

Kort halveringstid (5-15min), men bör ändå trapas ut.

iNO, Inhalerad nitric oxide (kväveoxid)

Kvävemoxid produceras i många av kroppens celler och har ett antal viktiga funktioner så som reglering av kärlvidd och blodtryck. Den vaskulära glatta muskulaturen relaxeras genom att kvävemoxid ger ökade mängder cGMP intracellulärt. När kväveoxid inhaleras åstadkommer det en selektiv pulmonell vasodilatation^{75,76}.

Behandlingseffekt: Vasodilatation av lungkärlsbädden (sänkt PVR), kan ge sänkt systemblodtryck, ingen eller liten effekt på CO, hjärtfrekvens och SVR.

Bieffekt: Trombocytpåverkan, methemoglobinemi (är en funktion av tid och koncentration av kväveoxidexponering). Methemoglobinemi som inte förbättras efter dosreduktion eller utsättande av behandlingen kan behandlas med intravenöst vitamin C, intravenöst metylenblått eller blodtransfusion, baserat på den kliniska situationen (FASS).

Primär användning: PPHN

Dosrekommendation: Starta med 20 ppm på fullgångna barn (upp till 40 ppm vid utebliven effekt). Cirka 20-30% av PPHN patienterna responderar inte på iNO, de kan vara hjälpta av tilläggsbehandling med andra lungkärlvidgande läkemedel. Effekt vanligen inom 30 minuter. Lämpligen 50% sänkning av mängden iNO efter ca 4-6 timmar, om kliniskt stabil situation, det vill säga syrgasbehovet sjunkit och OI (oxygeneringsindex) förbättrats. Fortsätt med 50% sänkning ca var 4:e timme ned till dosen 5 ppm därefter 1 ppm var 4:e timme. Fortsätt räkna OI återgå till senaste givna dos vid behov, öka eventuellt syrgastillförseln med ca 10% då sista ppm sätts ut. Monitorera metHb, skall vara < 2%⁷⁶.

Epoprostenol (tidigare Flolan®)

Epoprostenol, ett naturligt förekommande prostaglandin syntetiserat av blodkärlens intima. Vasodilaterande effekt via ökning av intracellulärt cAMP. Har en kort halveringstid och måste ges kontinuerligt. Tidigare endast givits som intravenös infusion ofta med uttalad hypotension som biverkan. Inom barn och vuxen intensivvården administreras epoprostenol alltmer via inhalation för att minska denna bieffekt. Finns enstaka fallbeskrivningar kring inhalation till nyfödda⁷⁷.

Behandlingseffekt: Vasodilaterande pulmonellt och systemiskt vid intravenös administration.

Bieffekt: Uttalat blodtrycksfall, hämmar trombocyt-aggregation med blödningsrisk som följd, arytmier. Kraftigt alkaliskt läkemedel pH > 10

Primär användning: Rescuebehandling vid PPHN om inte iNO finns att tillgå.

Dosrekommendation: Ges endast i central venös kateter.

Pulmonell hypertension:

Nyfödda startdos: 0,0025 - 0,005 mikrog/kg/min = 2,5 - 5 nanog/kg/min

Ökas i steg om 0,0025 mikrog/kg/min = 2,5 nanog/kg/min tills biverkningar uppkommer. Tvärt avbrott i tillförseln av epoprostenol eller plötsliga stora minskningar av infusionshastigheten bör undvikas pga risken för en potentiellt dödlig reboundeffekt.

Iloprost (ilomedin®) inhalationer

Prostaglandin med kärlvidgande effekt, verkar via ökning av cAMP och ges som inhalation via respirator men kan även ges via CPAP. Räcker ibland som enda behandling av PPHN, eller som tillägg till iNO vid otillräcklig effekt^{77,78}.

Behandlingseffekt: Vidgning av lungkärlsbädden.

Bieffekt: Blödningar, takykardi, dyspne.

Primär användning: PPHN som enda behandling eller som tillägg till iNO.

Dosrekommendation: Inhalation via lämplig utrustning. Eventuellt via CPAP.

Nyfödda: 2 mikrog x 6 – 12

Nyfödda: (0,2 -) 2 - 3 mikrog/kg x 4 - 6 (- 8)

Sildenafil (Revatio®)

Sildenafil är en potent och selektiv hämmare av specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5). Enzymet PDE5 finns i lungkärlsväggarnas muskulatur och genom sin hämmande effekt på nedbrytningen ökar sildenafil mängden cGMP i lungkärlens glatta muskelceller vilket resulterar i relaxation⁷⁹. Hos barn med pulmonell hypertension kan detta leda till vasodilatation av lungkärlen och, i mindre utsträckning, generell vasodilatation. Detta läkemedel bör ges i samråd med barnkardiolog.

Behandlingseffekt: Dilatation av lungkärlsbädden

Bieffekt: Blodtryckssänkning, vätskeretention.

Primär användning: PPHN, som enda behandling eller som tillägg till iNO.

Dosrekommendation: Kan ges i perifer venös infart. För dosering vid per oral tillförsel hänvisas till ePed instruktion.

Pulmonell hypertension nyfödda:

Laddningsdos 0,4 mg/kg, ges under 3 timmar.

Därefter kontinuerlig infusion 1,6 mg/kg/dygn, max 30 mg/dygn.

Ofta ses förbättrad oxygenering inom ca 1 timme efter start av infusion.

Bosentan (Tracleer®)

Bosentan är en oral endotelin-1-receptorhämmare. Endothelin-1 syntetiseras av vaskulära endotelceller och är en mycket potent vaskulär vasokonstriktor³⁹. Det finns få studier om effekt vid akut PPHN, nackdel är att det endast kan ges oralt och är svårslösligt varför det är svårt att ge delmängder. Minsta kapselstorlek (ex tempore) är 1 mg. Används på barn med pulmonell hypertension vid vissa medfödda hjärtfel. Detta läkemedel bör ges i samråd med barnkardiolog.

Behandlingseffekt: Vasodilatation i lungkärlsbädden.

Bieffekt: Levertoxicitet, angioödem, blodbildspåverkan, hypotension, diarréer.

Primär användning: Behandling av BPD- eller diafragmabråcks associerad pulmonell hypertension i icke akut skede.

Dosrekommendation: Pulmonell arteriell hypertension:

Nyfödda GA från vecka 34 (låg evidens): 1 mg/kg x 2 per oralt.

Magnesium

Normal magnesiumnivå i serum är viktig för kardiovaskulär stabilitet, minskar risken för arytmier och har en relaxerande effekt på glatt muskulatur. Normal serumnivå 0,7–1,5 mmol/L. Innan iNO etablerades som en rekommenderad behandling vid PPHN gjordes fler mindre studier med magnesiuminfusion till nyfödda för att uppnå sänkt PVR. Dessa visade att det är säkert med infusion och att serumnivåer 3,5–4,5 mmol/L kan accepteras under behandlingen⁸⁰.

Behandlingseffekt: Vasodilatation i lungkärlsbädden, ökad kontraktilitet i hjärtmuskeln.

Bieffekt: Hypotension, bradykardi.

Primär användning: Substituera till normala serumnivåer. Rescuebehandling vid PPHN

i väntan på iNO samt även som tilläggsbehandling under iNO-behandling.

Dosrekommendation: PPHN nyfödda: Laddningsdos 0,8 mmol/kg ges på 20 minuter.

Därefter kontinuerlig infusion 0,08 - 0,3 mmol/kg/timme = 1,92-7,2 mmol/kg/dygn i upp till 5 dygn. Obs! kontrollera serumnivåer med jämna intervall, nivåer över normalvärdet accepteras se ovan⁸⁰.

Nyfödda med hypomagnesemi: 0,1 - 0,2 mmol/kg x 2 - 3. Vid allvarlig neonatal hypomagnesemi pga hypokalcemi: 0,2 - 0,4 mmol/kg x 1–2, totalt 2 - 3 doser.

Hydrokortison

Ökar receptorernas känslighet för katekolaminer, ökar frisättningen av katekolaminer, ökar tillgänglighet av kalcium till hjärta och vaskulär glatt muskulatur, minskar kapillärmembranläckage. Antiinflammatorisk effekt^{52,81}.

Behandlingseffekt: Inotrop stöd med katekolaminer kan sänkas, blodtrycksstegring.

Primär användning: Katekolaminresistent cirkulationssvikt, och adrenal insufficiens vid sepsis associerad med hypotension och perfusionsstörning.

Bieffekt: Hyperglykemi, kan maskera infektion.

Dosrekommendation: (enligt e-ped)

Nyfödda: Initialt 2,5 mg/kg, vid behov kan dosen upprepas efter 4 timmar. Därefter kan 2,5 mg/kg x 4 ges under 48 timmar eller tills blodtrycket normaliseras. Dosen reduceras gradvis under minst 48 timmar.

Kalcium intravenös infusion 0,23 mmol Ca/mL (Calcium Gluconate licens)

Kalcium har stor betydelse för hjärtmuskelnas kontraktilitet, retledningssystemet och den glatta muskulaturen i kärlväggen. Vasoaktiva läkemedel använder sig i vissa fall av kalciumjonkanalerna. Nyfödda har lägre nivåer av kalcium då det placentära inflödet upphört och den egna regleringen via parathyroidea inte kommit igång. Speciellt ses hypokalcemi hos prematura och tillväxthämmade barn, vid tillstånd som sepsis, asfyxi, och syra-basrubbingar. Kalcium, magnesium och fosfat är nära relaterade och därför lämpligt att kontrollera nivåer av parallellt.

Normal serumnivå joniserat kalcium: 1,10–1,48 mmol/L (metod beroende)

Bieffekt: För snabb injektion kan ge bradyarytmier, risk för nekros vid extravasering, risk för levernekros vid inj/inf i felplacerade navelvenskatetrar. Får aldrig ges subcutant, intramuskulärt eller i artär. Ges aldrig ensamt utan lämpligen i samma intravenösa infart som pågående glukosinfusion. Särskilt viktigt vid administrering via perifera venkateter. Försiktighet vid administrering i navelvenkateter med spetsen placerad nära hjärtat

Dosrekommendation: Kan ges i perifer ven men aldrig ensamt på grund av risk för nekros vid extravasering, ges t ex tillsammans med glukosinfusion. Särskild observans vad gäller blandbarhet pga risken för utfällning i kombination med t ex buffertlösning.

Hypokalcemi, akut behandling.

Nyfödda: ca 0,12 - 0,45 mmol/kg = ca 4,6 - 18 mg Ca/kg (0,5 - 2 mL/kg)

Dosrekommendationer till samtliga läkemedel är i första hand baserade på information i e-ped och FASS, där så är möjligt.

Förslag till blodtrycksreferenser under neonatalperioden

1. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. *J Perinatol.* 1995 Nov-Dec;15(6):470-9. PMID: 8648456.
2. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol.* 1999 Dec;26(4):981-96, x. PMID: 10572732.

Flödesschema

Översikt av olika behandlingsmöjligheter vid neonatal hypoperfusion beroende på etiologi och patofysiologi. Läkemedel som anges i behandlingsdelen är ett förstahandsförslag. Se ytterligare behandlingsalternativ under rubriken "Farmakologisk behandling".

Prematur eller fullgången?							
TIDSASPEKT	ålder < 48h?			ålder > 48h?			
ETIOLOGI	Akut blodförlust # Hypovolemi/ anemi	Transitorisk myokard-dysfunktion	Asfyxi	PPHN	PDA ^{&}	Sepsis*	Mekanisk (Ventilator, tamponad, ptx, abdominellt tryck*)
PATOFYSIOLOGI	Preload ↓	Kontraktilitet ↓ + SVR ↑	Kontraktilitet ↓ + SVR ↑/↓ + PVR ↑ Preload ↓	↓ PBF/PVR ↑ + relativ SVR ↓ + Kontraktilitet ↓	↑ PBF/PVR ↓ Kontraktilitet ↓ Preload ↑	Varm chock: SVR ↓ + Preload ↓ + CO ↑ Kontraktilitet ↓ Kall chock: SVR ↑, CO ↓	SVR + PVR ↑ Preload ↓ HR ↑
BEHANDLING	Volym NaCl 0.9% Blod	Dobutamin, Milrinon (LD Dopamin/ LD Adrenalin)	Dobutamin (Milrinon) Noradrenalin	Dobutamin (Milrinon) Noradrenalin (Vasopressin) iNO (Mg/ Epoprostenol/ Iloprost)	Konservativ/ farmako- logisk/ kirurgisk slutning Diuretika (Dobutamin/ Adrenalin)	Varm chock: Volym + Dopamin /noradrenalin (Vasopressin) Hydrokortison Kall chock: Volym + Dobutamin, (Adrenalin LD) Hydrokortison	Korrigera respirator- inställningar, avlasta ptx, tamponad

* kan föreligga från födelsen, # kan föreligga senare, & kan vara av betydelse redan från födelsen

Förkortningar: Cardiac output (CO), Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), Pulmonell vaskulär resistans (PVR), Pulmonary blood flow (PBF), Systemvaskulär resistans (SVR), Systoliskt blodtryck (SBP), Diastoliskt blodtryck (DBP), Medelartärblodtryck (MAP), Lågdos (LD), Mekoniumaspirationssyndrom (MAS), Respiratory distress syndrome (RDS), Persisterande ductus arteriosus (PDA).

Referenser

1. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. Mar 2004;89(2):F168-73.
2. Soleymani S, Borzage M, Noori S, Seri I. Neonatal hemodynamics: monitoring, data acquisition and analysis. *Expert review of medical devices*. Sep 2012;9(5):501-11. doi:10.1586/erd.12.32
3. Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. Jul-Aug 2001;21(5):272-8. doi:10.1038/sj.jp.7210563
4. Gopel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. Nov 5 2011;378(9803):1627-34. doi:10.1016/s0140-6736(11)60986-0
5. Lakkundi A, Wright I, de Waal K. Transitional hemodynamics in preterm infants with a respiratory management strategy directed at avoidance of mechanical ventilation. *Early human development*. Aug 2014;90(8):409-12. doi:10.1016/j.earlhumdev.2014.04.017
6. Laughon M, Bose C, Allred E, et al. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics*. Feb 2007;119(2):273-80. doi:10.1542/peds.2006-1138
7. Batton B, Li L, Newman NS, et al. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. Apr 2014;34(4):301-5. doi:10.1038/jp.2014.6
8. Kent AL, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk MC. Normative blood pressure data in the early neonatal period. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. Sep 2007;22(9):1335-41. doi:10.1007/s00467-007-0480-8
9. Kent AL, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk MC. Blood pressure in the first year of life in healthy infants born at term. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. Oct 2007;22(10):1743-9. doi:10.1007/s00467-007-0561-8
10. Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J. Blood pressure in non-critically ill preterm and full term neonates. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. Feb 2007;22(2):249-57. doi:10.1007/s00467-006-0311-3
11. Dempsey EM. What Should We Do about Low Blood Pressure in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017;111(4):402-407. doi:10.1159/000460603
12. Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early human development*. May 2005;81(5):429-37. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.03.006
13. Joynt C, Cheung PY. Cardiovascular Supportive Therapies for Neonates With Asphyxia - A Literature Review of Pre-clinical and Clinical Studies. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:363. doi:10.3389/fped.2018.00363
14. Sipola-Leppanen M, Karvonen R, Tikanmaki M, et al. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. Mars 2015;65(3):615-21. doi:10.1161/hypertensionaha.114.04717
15. Park MK, Lee DH. Normative arm and calf blood pressure values in the newborn. *Pediatrics*. Feb 1989;83(2):240-3.

16. Butt WW, Whyte H. Blood pressure monitoring in neonates: comparison of umbilical and peripheral artery catheter measurements. *The Journal of pediatrics*. Oct 1984;105(4):630-2. doi:10.1016/s0022-3476(84)80437-0
17. Gebauer CM, Knuepfer M, Robel-Tillig E, Pulzer F, Vogtmann C. Hemodynamics among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy during whole-body hypothermia and passive rewarming. *Pediatrics*. Mar 2006;117(3):843-50. doi:10.1542/peds.2004-1587
18. Gogcu S, Washburn L, O'Shea TM. Treatment for hypotension in the first 24 postnatal hours and the risk of hearing loss among extremely low birth weight infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. May 2020;40(5):774-780. doi:10.1038/s41372-020-0628-y
19. Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetite MM, Fanaroff AA. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. Apr 2006;117(4):1131-5. doi:10.1542/peds.2005-1230
20. Batton B, Li L, Newman NS, et al. Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. *Pediatrics*. Jun 2013;131(6):e1865-73. doi:10.1542/peds.2012-2779
21. Faust K, Hartel C, Preuss M, et al. Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. Sep 2015;100(5):F388-92. doi:10.1136/archdischild-2014-306483
22. Martens SE, Rijken M, Stoelhorst GM, et al. Is hypotension a major risk factor for neurological morbidity at term age in very preterm infants? *Early human development*. Dec 2003;75(1-2):79-89. doi:10.1016/j.earlhumdev.2003.09.005
23. Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, et al. Abstention 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. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. Nov 2017;102(6):490-496. doi:10.1136/archdischild-2016-312104
24. Vesoulis ZA, Flower AA, Zanelli S, et al. Blood pressure extremes and severe IVH in preterm infants. *Pediatric research*. Jan 2020;87(1):69-73. doi:10.1038/s41390-019-0585-3
25. Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Jun 2006;11(3):174-81. doi:10.1016/j.siny.2006.01.002
26. de Boode WP, van der Lee R, Horsberg Eriksen B, et al. The role of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of neonatal shock. *Pediatric research*. Jul 2018;84(Suppl 1):57-67. doi:10.1038/s41390-018-0081-1
27. Garvey AA, Dempsey EM. Applications of near infrared spectroscopy in the neonate. *Current opinion in pediatrics*. Apr 2018;30(2):209-215. doi:10.1097/mop.0000000000000599
28. Pichler G, Baumgartner S, Biermayr M, et al. Cerebral regional tissue Oxygen Saturation to Guide Oxygen Delivery in preterm neonates during immediate transition after birth (COSGOD III): an investigator-initiated, randomized, multi-center, multi-national, clinical trial on additional cerebral tissue oxygen saturation monitoring combined with defined treatment guidelines versus standard monitoring and treatment as usual in premature infants during immediate transition: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. Mar 20 2019;20(1):178. doi:10.1186/s13063-019-3258-y
29. El-Khuffash A, McNamara PJ. Hemodynamic Assessment and Monitoring of Premature Infants. *Clinics in perinatology*. Jun 2017;44(2):377-393. doi:10.1016/j.clp.2017.02.001
30. Eiby YA, Shrimpton NY, Wright IM, et al. Inotropes do not increase cardiac output or cerebral blood flow in preterm piglets. *Pediatric research*. Dec 2016;80(6):870-879. doi:10.1038/pr.2016.156
31. Kim MY, Finch AM, Lumbers ER, et al. Expression of adrenoceptor subtypes in preterm piglet heart is different to term heart. *PloS one*. 2014;9(3):e92167. doi:10.1371/journal.pone.0092167

32. Dempsey E, Rabe H. The Use of Cardiotonic Drugs in Neonates. *Clinics in perinatology*. Jun 2019;46(2):273-290. doi:10.1016/j.clp.2019.02.010
33. Crouchley JL, Smith PB, Cotten CM, et al. Effects of low-dose dopamine on urine output in normotensive very low birth weight neonates. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. Aug 2013;33(8):619-21. doi:10.1038/jp.2013.20
34. Tóth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. Mar 2000;14(3):227-39. doi:10.1007/s004670050048
35. Skinner JR, Hunter S, Hey EN. Haemodynamic features at presentation in persistent pulmonary hypertension of the newborn and outcome. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. Jan 1996;74(1):F26-32. doi:10.1136/fn.74.1.f26
36. Sherlock LG, Wright CJ, Kinsella JP, Delaney C. Inhaled nitric oxide use in neonates: Balancing what is evidence-based and what is physiologically sound. *Nitric Oxide*. Feb 1 2020;95:12-16. doi:10.1016/j.niox.2019.12.001
37. Lakshminrusimha S. The pulmonary circulation in neonatal respiratory failure. *Clinics in perinatology*. Sep 2012;39(3):655-83. doi:10.1016/j.clp.2012.06.006
38. Lakshminrusimha S, Russell JA, Steinhorn RH, et al. Pulmonary arterial contractility in neonatal lambs increases with 100% oxygen resuscitation. *Pediatric research*. Jan 2006;59(1):137-41. doi:10.1203/01.pdr.0000191136.69142.8c
39. Steinhorn RH. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in infancy. *Early human development*. Nov 2013;89(11):865-74. doi:10.1016/j.earlhumdev.2013.09.012
40. Lakshminrusimha S, Konduri GG, Steinhorn RH. Considerations in the management of hypoxemic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension in term and late preterm neonates. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. Jun 2016;36 Suppl 2:S12-9. doi:10.1038/jp.2016.44
41. Mohamed AA, Louis D, Surak A, Weisz DE, McNamara PJ, Jain A. Vasopressin for refractory persistent pulmonary hypertension of the newborn in preterm neonates - a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Apr 29 2020:1-9. doi:10.1080/14767058.2020.1757642
42. Siehr SL, Feinstein JA, Yang W, Peng LF, Ogawa MT, Ramamoorthy C. Hemodynamic Effects of Phenylephrine, Vasopressin, and Epinephrine in Children With Pulmonary Hypertension: A Pilot Study. *Pediatr Crit Care Med*. May 2016;17(5):428-37. doi:10.1097/pcc.0000000000000716
43. Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, Roman C. Cardiovascular effects of patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress. *The Journal of pediatrics*. Oct 1987;111(4):579-87. doi:10.1016/s0022-3476(87)80126-9
44. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *The Journal of pediatrics*. Feb 2019;205:41-48.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2018.09.012
45. Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. Jun 2007;150(6):597-602. doi:10.1016/j.jpeds.2007.01.035
46. McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP, Stephens D, Sehgal A. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000 g. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Jul 2010;140(1):150-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.01.011
47. Serrano RM, Madison M, Lorant D, Hoyer M, Alexy R. Comparison of 'post-patent ductus arteriosus ligation syndrome' in premature infants after surgical ligation vs. percutaneous closure. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. Feb 2020;40(2):324-329. doi:10.1038/s41372-019-0513-8

48. El-Khuffash AF, Jain A, Weisz D, Mertens L, McNamara PJ. Assessment and treatment of post patent ductus arteriosus ligation syndrome. *The Journal of pediatrics*. Jul 2014;165(1):46-52.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.03.048
49. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clinics in perinatology*. Jun 2010;37(2):439-79. doi:10.1016/j.clp.2010.04.002
50. Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early human development*. May 2005;81(5):405-11. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.03.008
51. Evans N. Which inotrope for which baby? *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. May 2006;91(3):F213-20. doi:10.1136/adc.2005.071829
52. Watterberg KL. Hydrocortisone Dosing for Hypotension in Newborn Infants: Less Is More. *The Journal of pediatrics*. Jul 2016;174:23-26.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.04.005
53. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Critical care medicine*. Jun 2017;45(6):1061-1093. doi:10.1097/ccm.0000000000002425
54. Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. *Seminars in neonatology*: SN. Feb 2001;6(1):85-95. doi:10.1053/siny.2000.0034
55. Nichols D G URM, Spevak PJ, Greeley WJ, Cameron D E, Lappe D G, Wetzel R C. *Critical heart disease in infants and children*. 2006:550-551.
56. Lingwood BE, Eiby YA, Bjorkman ST, Miller SM, Wright IMR. Supporting preterm cardiovascular function. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. Mar 2019;46(3):274-279. doi:10.1111/1440-1681.13044
57. Motta M, Del Vecchio A, Chirico G. Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit: Evidence-Based Guidelines. *Clinics in perinatology*. Sep 2015;42(3):639-50. doi:10.1016/j.clp.2015.04.013
58. Vincent JL, De Backer D. Oxygen transport-the oxygen delivery controversy. *Intensive care medicine*. Nov 2004;30(11):1990-6. doi:10.1007/s00134-004-2384-4
59. Joynt C, Bigam DL, Charrois G, Jewell LD, Korbitt G, Cheung PY. Milrinone, dobutamine or epinephrine use in asphyxiated newborn pigs resuscitated with 100% oxygen. *Intensive care medicine*. Jun 2010;36(6):1058-66. doi:10.1007/s00134-010-1820-x
60. Mahoney L, Shah G, Crook D, Rojas-Anaya H, Rabe H. A Literature Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dobutamine in Neonates. *Pediatric cardiology*. Jan 2016;37(1):14-23. doi:10.1007/s00246-015-1263-9
61. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. May 2006;26 Suppl 1:S8-13; discussion S22-3. doi:10.1038/sj.jp.7211464
62. Roze JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefevre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Archives of disease in childhood*. Jul 1993;69(1 Spec No):59-63. doi:10.1136/adc.69.1_spec_no.59
63. Joynt C, Cheung PY. Treating Hypotension in Preterm Neonates With Vasoactive Medications. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:86. doi:10.3389/fped.2018.00086
64. Liet JM, Boscher C, Gras-Leguen C, Gournay V, Debillon T, Roze JC. Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus. *The Journal of pediatrics*. Mar 2002;140(3):373-5. doi:10.1067/mpd.2002.123100
65. Bhatt-Mehta V, Nahata MC, McClead RE, Menke JA. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *European journal of clinical pharmacology*. 1991;40(6):593-7.

66. Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, et al. Pharmacokinetics of dopamine in critically ill newborn infants. *The Journal of pediatrics*. Sep 1990;117(3):472-6.
67. Ergenekon E, Rojas-Anaya H, Bravo MC, Kotidis C, Mahoney L, Rabe H. Cardiovascular Drug Therapy for Human Newborn: Review of Pharmacodynamic Data. *Current pharmaceutical design*. 2017;23(38):5850-5860. doi:10.2174/1381612823666170918122755
68. Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, Krim G, Storme L. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *The Journal of pediatrics*. Sep 2008;153(3):345-9. doi:10.1016/j.jpeds.2008.03.007
69. Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. *Clinics in perinatology*. Mar 2012;39(1):221-38. doi:10.1016/j.clp.2011.12.010
70. Bidegain M, Greenberg R, Simmons C, Dang C, Cotten CM, Smith PB. Vasopressin for refractory hypotension in extremely low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. Sep 2010;157(3):502-4. doi:10.1016/j.jpeds.2010.04.038
71. Mohamed A, Nasef N, Shah V, McNamara PJ. Vasopressin as a rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in neonates: case series. *Pediatr Crit Care Med*. Feb 2014;15(2): 148-54. doi:10.1097/PCC.0b013e31829f5fce
72. Rios DR, Kaiser JR. Vasopressin versus dopamine for treatment of hypotension in extremely low birth weight infants: a randomized, blinded pilot study. *The Journal of pediatrics*. Apr 2015;166(4):850-5. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.027
73. Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol*. Apr 2016;40(3):174-88. doi:10.1053/j.semperi.2015.12.005
74. Masarwa R, Paret G, Perlman A, Reif S, Raccah BH, Matok I. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit Care*. Jan 5 2017;21(1):1. doi:10.1186/s13054-016-1589-6
75. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol*. Mar 2014;38(2):78-91. doi:10.1053/j.semperi.2013.11.004
76. Peliowski A. Inhaled nitric oxide use in newborns. *Paediatr Child Health*. Feb 2012;17(2):95-100. doi:10.1093/pch/17.2.95
77. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol*. Apr 2016;40(3):160-73. doi:10.1053/j.semperi.2015.12.004
78. Verma S, Lumba R, Kazmi SH, et al. Effects of Inhaled Iloprost for the Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *American journal of perinatology*. Jan 21 2021;doi:10.1055/s-0040-1722653
79. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *The Journal of pediatrics*. Dec 2009;155(6):841-847.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.06.012
80. Raimondi F, Migliaro F, Capasso L, et al. Intravenous magnesium sulphate vs. inhaled nitric oxide for moderate, persistent pulmonary hypertension of the newborn. A Multi-centre, retrospective study. *J Trop Pediatr*. Jun 2008;54(3):196-9. doi:10.1093/tropej/fmm101
81. Kumbhat N, Noori S. Corticosteroids for Neonatal Hypotension. *Clinics in perinatology*. Sep 2020;47(3):549-562. doi:10.1016/j.clp.2020.05.015