

Kliiniline küsimus nr 18

Kas enneaegsete vastsündinute esmasel stabiliseerimisel tuleb parema ravitulemi saavutamiseks kasutada kindlat hüpotensiooni/hüpopperfusiooni ravimeetodit võrreldes mitte kasutamisega:

- voluumeni täitmine võrreldes mitte alustamisega
- voluumeni täitmine võrreldes inotroopne ravim
- inotroopne ravi võrreldes mitte inotroopne ravi
- inotroopsete ravimite omavaheline võrdlus

Tulemusnäitajad: lapse peamised tulemusnäitajad

Ravijuhendid

Kokkuvõtte ravijuhendites leiduvast:

Soovitused enneaegsete vastsündinute hüpotensiooni ravi kohta on leitavad kahes AGREE-ga hinnatud ravijuhendis:

European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL; European Association of Perinatal Medicine. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68. (1) ja

New NANN Practice Guideline: the management of hypotension in the very-low-birth-weight infant. Vargo L, Seri I. *Adv Neonatal Care*. 2011 Aug;11(4):272-8. (http://www.nann.org/uploads/files/Hypotension_Guideline.pdf) (2)

Esitatud soovitused on Euroopa juhendis koostatud GRADE süsteemi kasutades ja põhinevad kuni 2012. a lõpuni publitseeritud teaduskirjandusel.

Grades of recommendation: GRADE

- | | |
|---|--|
| A | At least one meta-analysis, systematic review or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population or
A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating consistency of results |
| B | A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating consistency of results or
Extrapolated evidence from studies such as 1++ or 1+ |
| C | A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating consistency of results or
Extrapolated evidence from studies rated as 2++ |
| D | Evidence level 3 or 4 or
Extrapolated evidence from studies rated as 2+ |

GRADE = Grading of recommendations assessment, development and evaluation [5]; RCT = randomized controlled trial.

Teades hüpotensiooni põhjust, on võimalus alustada sobivaimat ravi. Varase hüpovoleemia esinemist saab vähendada hilise nabaväadi klemmimisega. Füsioloogilise lahuse manustamine boolusena on küsitav, kuna manustatud vedelikuboolus jõuab kiiresti ekstravaskulaarsesse ruumi ja võib põhjustada kopsuturset (*Wyckoff 2007*). Kui hüpovoleemia on tõendatud ehkardiograafilise uuringuga või hüpotensiooni põhjus ei ole täpselt teada, siis võib kaaluda vedelikuboolusena füsioloogilise lahuse (eelistatud kolloidlahuste ees) manustamist 10-20 ml/kg (*Osborn 2004 Cochrane Database Syst Rev*,

[Type text]

Wong 1997). EA vastsündinutel on dopamiin efektiivsem kui dobutamiin, seda just lühiajalise/varase tulemi osas (Subhedar 2003 Cochrane Database Syst Rev), samas võib dobutamiin olla mõistlikum valik müokardi düsfunktsiooni ja madala süsteemse verevoolu puhul. Hüdrokortisooni võib hüpotensiooni raviks kasutada, kui konventsionaalsed ravimeetodid on ammendunud (Ibrahim 2011 Cochrane Database Syst Rev). Milriinon ei paranda kudede perfusiooni EA vastsündinute populatsioonis (Paradisis 2009).

Euroopa 2013. a. ravijuhendis on EA vastsündinutel hüpotensiooni raviks kasutatavad järgmised ravimid:

Ravim	Doos	Märkused	Tõenduse tase
S. NaCl 0,9%	10 ml/kg	Kui hüpovoleemia on tõestatud	D
Dopamiin	2-10 µg/kg/min	Tavaliselt esimene valik	B
Dobutamiin	2-20 µg/kg/min	Müokardi düsfunktsiooni kahtlusel eelistud	D
Adrenaliin	0,01-0,05 µg/kg/min		D
Hüdrokortisoon	1 mg/kg 8 tunni järel	Tavaliselt kolmas valik, refraktaarse hüpotensiooni puhul	B

Arteriaalse hüpotensiooni ravi EA vastsündinutel on soovitatav alustada, kui on tõestatud kudede perfusiooni häirumine. (C) Euroopa 2013.

Ameerika ravijuhend põhineb 2000. kuni 2010. a. avaldatud teaduskirjandusel. Esitatud soovitude koostamisel on kasutatud alljärgnevat tõenduspõhist hierarhiat:

Rating System for the Hierarchy of Evidence

Level I: Evidence from a systematic review or meta-analysis of all relevant randomized controlled trials (RCTs) or evidence-based clinical practice guidelines based on systematic reviews of RCTs

Level II: Evidence obtained from at least one well-designed RCT

Level III: Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization

Level IV: Evidence from well-designed case-control and cohort studies

Level V: Evidence from systematic reviews of descriptive and qualitative studies

Level VI: Evidence from a single descriptive or qualitative study

Level VII: Evidence from the opinion of authorities or reports of expert committees

From Evidence-Based Practice in Nursing and Healthcare: A Guide to Best Practice (p. 10), by B. M. Melnyk & E. Fineout-Overholt, 2005, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. Copyright 2005 by Lippincott Williams and Wilkins (<http://www.lww.com/>). Reprinted with permission.

Ameerika pratilise ravijuhendi soovitused enneaegsete hüpotensiooni ravi osas on järgmised:

1. VLBW vastsündinutel tuleks hüpotensiooni ravis lähtuda hüpotensiooni etioloogiast, kui see on teada. (VII)

Põhjendus: Ekspertide hinnangul on adekvaatseks vererõhu raviks vajalik välja selgitada hüpotensiooni primaarne põhjus (Seri 2001; Seri 2001; Fanaroff 2006).

2. Varane voluumeni täitmine füsioloogilise lahusega, värskelt külmutatud plasmaga, albumiiniga, plasmaasendajatega või verega ei ole hüpotensiooniga VLBW vastsündinutel näidustatud. (I; VII)

Põhjendus: Ei ole tõendatud, et voluumeni täitmine oleks hüpotensiooniga VLBW vastsündinutele kasulik, samuti ei ole teada missugust tüüpi vedelikravi peaks voluumeni täitmiseks kasutama (Osborn 2004 Cochrane Database Syst Rev; Osborn 2001 Cochrane

[Type text]

Database Syst Rev). Enamus hüpotensiooniga VLBW vastsündinutest ei ole hüповoleemilised ja neil on normaalne ringleva vere maht. (*Seri 2001; Seri 2001*)

3. VLBW vastsündinutel, kelle sünnianamneesis on teada platsenta eesetsus, platsenta enneaegne irdumine, verejooks nabaväädist, loote aneemia või fetomaternalne transfusioon, võib kasutada voluumeni täitmiseks füsioloogilist lahust, Ringer laktaati või 0 reesus negatiivset erütrotsüütide massi 10 ml/kg üle manustatuna 5-10 minuti jooksul. Vajadusel võib seda doosi korrata. Albumiini ei ole voluumeni täitmiseks soovitatav rutiinselt kasutada. (VII)

Põhjendus: Tõendatud verekaotusega VLBW vastsündinutel võib efektiivne ringlev vere maht väheneda ja põhjustada hüpotensiooni. Voluumeni täitmine hüповoleemilisel lapsel taastab normaalse intravaskulaarse voluumeni, suurendab eelkoormust ja seeläbi südame minutimahtu. (*Evans 2006; Kluckow 2008*) Albumiini rutiinne kasutamine ei ole soovitatav suurenenud infektsiooniriski tõttu (verepreparaat), lisaks on füsioloogiline soolalahus albumiinist ligi viis korda odavam (*Dasgupta 2003*).

4. Kui hüpotensiooniga VLBW vastsündinutel ei ole hüpotensiooni põhjus teada, siis tuleks kaaluda ainult dopamiini kasutamist, eelistatuna dobutamiini ees. Dopamiini tuleks ettevaatlikult doseerida optimaalse hemodünaamilise vastuse saavutamiseni. (I; III)

Põhjendus: Enneaegsetel lastel on hüpotensiooni ravis dopamiin efektiivsem võrreldes dobutamiiniga. Dopamiin ei mõjuta raske periventrikulaarse hemorraagia (IVH?) ja periventrikulaarse leukomalaatsia esinemissagedust või tahhükardia esinemist. Ettevaatlikku astmelist dopamiini doosi suurendamist hüpotensiivsetel VLBW vastsündinutel ei seostata neuroloogiliste häirete, üldise ebasoodsa kaugtulemi (surm, tserebraalparalüüs, raske neuroloogilise puudega) või arengus mahajäämusega (*Subhedar 2003; Pellicer 2009; Seri 1993*).

5. VLBW vastsündinutel hüpotensiooni ja madala süsteemse verevooluga esimesel elupäeval ning ebaküpse eesaju veresoonte vasokonstriksiooni tõttu võiks esmase ravimina kaaluda dobutamiini kasutamist vererõhu parandamiseks. Kui vererõhk pärast dobutamiinravi alustamist langeb, võiks lisaks kasutada väikeses annuses dopamiini. (I; VII)

Põhjendus: Dobutamiinil on otsene positiivne inotroopne toime ja retseptorite tundlikkusest sõltuv mõju perifeersele vasodilatatsioonile. Olukorras, kus VLBW vastsündinu südame minutimaht on mõjutatud äkiliselt suurenenud perifeersest vaskulaarsest resistentsusest, mis kaasneb madala resistentsusega platsenta eemaldamisega, nagu juhtub pärast sündi, arvavad eksperdid, et dobutamiini ettevaatliku astmelise doseerimisega võib vasodilatatsiooni ja süsteemse verevoolu parandamisega suurendada südame minutimahtu. Samas ei ole tõendeid, et 1-päevasel VLBW lapsel põhjustaks dobutamiin süsteemset vasodilatatsiooni. Nendel patsientidel dopamiini kasutamine, just suurtes annustes, võib suurendada vasokonstriksiooni ja vähendada süsteemset verevoolu ning seetõttu vähendada südame minutimahtu (*Osborn 2007 Cochrane Database Syst Rev; Seri 2006*)

6. Kui hüpotensioon VLBW vastsündinul esineb seoses infektsiooniga, siis võiks esimese valiku ravimina kasutada dopamiini. Kui dopamiin on efektita, võiks kaaluda adrenaliini manustamist. (VII)

Põhjendus: Infektsiooniga kaasnev hüpotensioon on primaarselt põhjustatud vasodilatatsioonist. Alles sepsise hilisfaasis on hüpotensioon seotud müokardi düsfunktsiooniga. Seetõttu võiks võimaliku infektsiooniga VLBW vastsündinutel hüpotensiooni raviks kasutada vasopressorse või inotroopse toimega ravimeid nagu

[Type text]

dopamiin ja adrenaliin, mis põhjustavad vasokonstriksiooni ja parandavad müokardi funktsiooni (*Seri 2006; Yanowitz 2002; Yanowitz 2004*).

7. Adrenaliin võib hüpotensioonilistel VLBW lastel vererõhu tõstmiseks olla sama efektiivne kui dopamiin, kuid teadmised adrenaliini toimest süsteemsele verevoolule on piiratud. (II)

Põhjendus: Väikeses doosis adrenaliinil on tugev beeta-adrenergiline ja mõnevõrra nõrgem alfa-adrenergiline toime ning ta suurendab südame minutimahtu ja vererõhku. Ettevaatlikku astmelist adrenaliini doosi suurendamist hüpotensioonilistel VLBW vastsündinutel ei seostata neuroloogiliste häirete, üldise ebasoodsa kaugtulemi (surm, tserebraalparalüüs, raske neuroloogilise puudega) või arengus mahajäämusega (*Pellicer 2009; Seri 2006; Valverde 2006; Pellicer 2005; Barrington 1995*)

8. Hüdrokortisooni kasutamine hüpotensiooni raviks VLBW vastsündinutel on sama efektiivne kui dopamiini kasutamine, kuid andmed kortikosteroidide pikaajalisest ohutusest on puudulikud. Seetõttu peaks hüdrokortisooni kasutama vaid refraktaarse hüpotensiooni korral. Hüdrokortisooni ei tohiks manustada samaaegselt indometatsiiniga. Enne hüdrokortisoonravi alustamist tuleks määrata kortisooni tase veres, et kindlaks teha madala kortisooni tasemega lapsed, kes võiksid hüdrokortisoonravist kasu saada. (I;II;V;VI;VII)

Põhjendus: On näidatud, et hüdrokortisoon tõstab vererõhku, parandab kudede perfusiooni ja hoiab ära isheemilisi koekahjustusi. Samas on hüdrokortisooni mõju neuroloogilisele arengule ja tema pikaajalised toimed ebaselged. Ka ei ole selge, kas hüdrokortisoonil on positiivne mõju pikaajalisele kliinilisele tulemile. Madal kortisooni tase aitab kindlaks teha lapsi, kes võiksid kasu saada hüdrokortisooni kasutamisest. Ühes uuringus näidati, et mediaantasemest madalama seerumi kortisooni tasemega lastel, keda raviti hüdrokortisooniga oli parem elulemus ilma BPD esinemiseta võrreldes nendega, keda ei ravitud hüdrokortisooniga (*Subhedar 2007 Cochrane Database Syst Rev; Efird 2005; Ng 2006; Watterberg 2004; Peltoniemi 2005; Higgins 2010; Noori 2006; Seri 2006; Barrington 2008*).

9. Ühekordne deksametasooni manustamine hüpotensioonilistel VLBW vastsündinutel võib tõsta vererõhku, kuid deksametasooni kasutamist esimestel sünnijärgsetel päevadel ei saa soovitada tema negatiivse toime tõttu neuroloogilisele arengule. (I;II;VII)

Põhjendus: Mitmetes uuringutes on näidatud suhteliselt suures doosis deksametasooni nii pikaajaliste kui ka lühiajaliste ravikuuride olulist mõju kesknärvisüsteemi arengule. Sellega seoses ning hüpotensiooni raviks väiksemas doosis deksametasooni lühiajalise kasutamise ohutuse kohta puudulike andmete tõttu, ei ole deksametasooni soovitatav kasutada (*Subhedar 2007 Cochrane Database Syst Rev; Gaissmaier 1999; Stark 2001; Shinwell 2000; O'Shea 1999; Seri 2001*).

10. Käesolevalt ei ole tõendeid, mis toetaksid milriinoni kasutamist hüpotensiooni raviks VLBW vastsündinutel. (II)

Põhjendus: Topelt-pimedas randomiseeritud kontrolluuringus, mis võrdles milriinoni ja platseebo efektiivsust madala süsteemse verevooluga VLBW vastsündinutel, näidati et milriinon ei hoidnud ära madalat süsteemset verevoolu antud patsientidel. Milriinoni kasutamisega ei kaasnenud kõrvaltoimeid (*Pardisis 2009*).

[Type text]

11. Uuringuid, mis soovitsid kasutada dopamiini (või teisi vasopressoreid-inotroope) DAP-iga seotud hüpotensiooni ravis VLBW vastsündinutel, on kasinalt. (VI; VII)

Põhjus: Hüpotensiooni ja DAP-iga VLBW vastsündinutel on läbi viidud ainult üks prospektiivne vaatlusuuring, mille alusel järeldati, et dopamiin suurendas pulmonaalset vaskulaarset resistentsust, vähendas vasemalt paremale šunti ning seetõttu tõstis vererõhku ja suurendas süsteemset verevoolu (*Bouissou 2008; Seri 2005*).

Süsteematilised ülevaated

Kokkuvõte süstemaatilistest ülevaadetest

Enneaegsete vastsündinute hüpotensiooni/hüpoperfusiooni ravimeetodite kohta olid vastavalt otsingukriteeriumitele kätteasaadavad 4 meta-analüüsi/süsteematilist ülevaadet (avaldatud viimase 5 aasta jooksul), lisaks aastast 2009 kaks meta-analüüsi. Randomiseeritud kontrolluuringuid viimase 5 aasta jooksul antud teema kohta avaldatud ei ole, 2 adekvaatset RCT-d olid aastast 2009, kuid ka neid on tsiteeritud kasutatud metaanalüüsides ja ülevaateartiklites.

Gupta S, Donn SM. Neonatal hypotension: dopamine or dobutamine? Semin Fetal Neonatal Med. 2014 Feb;19(1):54-9.

Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. Clin Perinatol. 2012 Mar;39(1):221-38.

Sassano-Higgins S, Friedlich P, Seri I. A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics. J Perinatol. 2011 Oct;31(10):647-55.

Osborn DA, Paradisis M, Evans N. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow. Cochrane Database Syst Rev. 2010

Osborn DA, Evans NJ. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (6)

Osborn DA, Evans NJ. Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009(7)

2009 a. meta-analüüsi hõlmati 5 randomiseeritud kontrolluuringut (*Beverley 1985; Ekblad 1991; Gottuso 1976; Lundstrom 2000; NNNI 1996*), mis olid läbi viidud enneaegsetel vastsündinutel ja võrdlesid voluumeni täitmist selle mitte kasutamisega. Neljas uuringus (*Beverley 1985; Gottuso 1976; Lundstrom 2000; NNNI 1996*), kokku 940 väga enneaegse vastsündinuga, leiti, et voluumeni täitmine võrreldes antud ravimeetodi mitte kasutamisega ei avaldanud olulist mõju suremusele (RR 1,11; 95% CI 0,88-1,40). Samuti ei esinenud olulisi erinevusi 3-4 astme P/IVH (periventrikulaarne/intraventrikulaarne hemorraagia)

Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants.

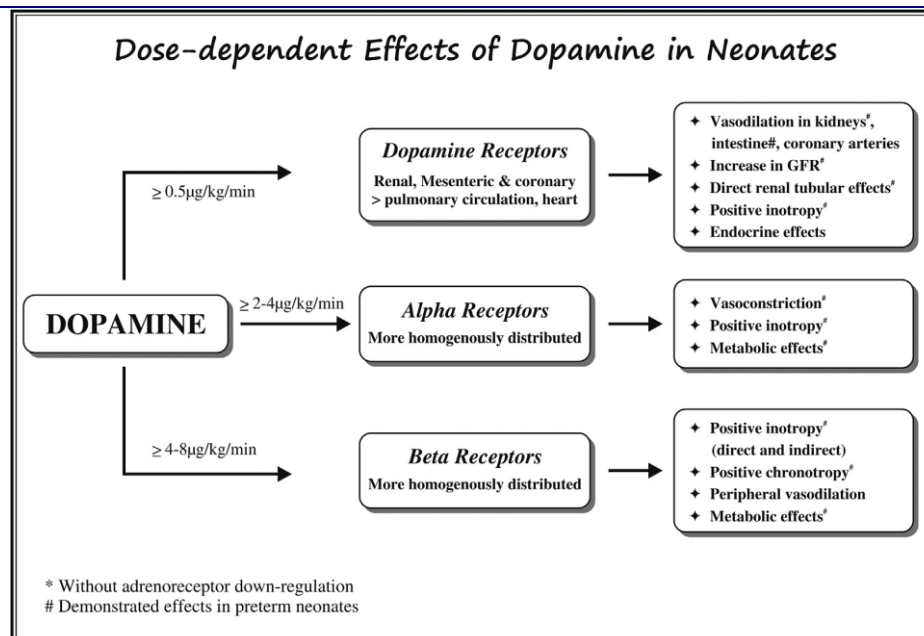
Osborn DA, Evans

[Type text]

<p>esinemises ning suremuse ja 3-4 astme P/IVH liitlumis. <i>NNNI 1996</i> uuringus (kokku 776 enneaegset vastsündinut) ei esinenud interventsioonide võrdluses olulist erinevust raske puude (RR 0,80; 95% CI 0,52 -1,23), tserebraalparalüüsi (RR 0,76; 95% CI 0,48 – 1,20) esinemises ning suremuse ja raske puude liitlumis (RR 1,00; 95% CI 0,80 – 1,24).</p> <p>Antud randomiseeritud uuringute alusel ei ole tõendatud, et kardiovaskulaarsete häireteta enneaegsetel vastsündinutel peaks rutiinselt kasutama varast voluumeni täitmist. Samuti ei saa piisava tõendusmaterjali puudumise tõttu kinnitada, et voluumeni täitmine tooks kasu kardiovaskulaarsete probleemidega enneaegsetele lastele. Andmed voluumeni täitmiseks (kui see peaks üldse näidustatud olema) kasutatavate erinevate vedelikutüüpide eelistamise kohta on samuti ebapiisavad, nagu ei saa ka kinnitada varase erütrotsüütide suspensiooni ülekande kasulikkust nendel lastel. Ebaselge tähendusega on ühes hüpotensiivsete enneaegsete uuringus näidatud oluliselt suurem vererõhu tõus albumiini kasutamisel võrreldes füsioloogilise lahusega (<i>Lynch 2008</i>), kuid täielikus metanalüüsis ei leitud teisi kliiniliselt soodsaid toimeid albumiini kasutamisel võrreldes füsioloogilise lahusega.</p>	<p>NJ. Cochrane Database Syst Rev. 2009;3</p>
<p>2009 a. avaldatud meta-analüüsi enneaegsetel vastsündinutel voluumeni täitmine võrreldes inotroopse raviga oli hõlmatud 2 väikest uuringut (<i>Gill 1993; Lundstrom 2000</i>) – uuringutes vastavalt 39 ja 24 last. Voluumeni täitmiseks kasutati mõlemas uuringus albumiini ja inotroopse ravimina dopamiini.</p> <p>Ühes uuringus (<i>Gill 1993</i>) hüpotensiivsetel enneaegsetel vastsündinutel osutus ebaefektiivsemaks hüpotensiooni ravimeetodiks albumiini kasutamine võrreldes dopamiiniga (RR 5,23; 95% CI 1,33 – 20,55). Samas oli dopamiin grupis 49% lastest juba voluumeni täitmist kasutatud. Seega ei vastanud antud uuring küsimusele, kumba ravimeetodit tuleks esimesena kasutada.</p> <p>Teine uuring (<i>Lundstrom 2000</i>) võrdles albumiini ja dopamiini kasutamist normaalse keskmise vererõhuga enneaegsetel vastsündinutel. Dopamiini kasutamine võrreldes voluumeni täitmise või mitte ravimisega suurendas märgatavalt keskmist vererõhku, kuid see ei olnud dopamiini ja albumiini gruppide vahelises võrdluses statistiliselt oluline. Albumiin ja dopamiin suurendasid võrdselt vasema vatsakese väljutusmahtu, kuid ei esinenud olulisi muutusi aju verevooludes.</p> <p>Võrreldud sekkumiste rakendamisel ei olnud erinevusi suremuse (RR 1,45; 95% CI 0,53 - 3.95) või suremuse ja erinevas raskusastmes P/IVH, kroonilise kopsuhaiguse või retinopaatia esinemise osas.</p> <p>Dopamiin oli võrreldes albumiiniga efektiivsem vererõhu tõstmiseks hüpotensiivsetel enneaegsetel vastsündinutel, samas oli mitmetel lastel juba eelnevalt kasutatud voluumeni täitmist. Kumbki ravimeetod ei olnud soodsama toimega verevoolu paranemise osas või suremuse ja haigestumise osas enneaegsetel lastel. Antud uuringute alusel ei saa kindlalt järeldada, kas ja millal enneaegsetel vastsündinutel tuleks kasutada voluumeni täitmist või dopamiini.</p>	<p>Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants.</p> <p>Osborn DA, Evans NJ. Cochrane Database Syst Rev. 2009</p>

[Type text]

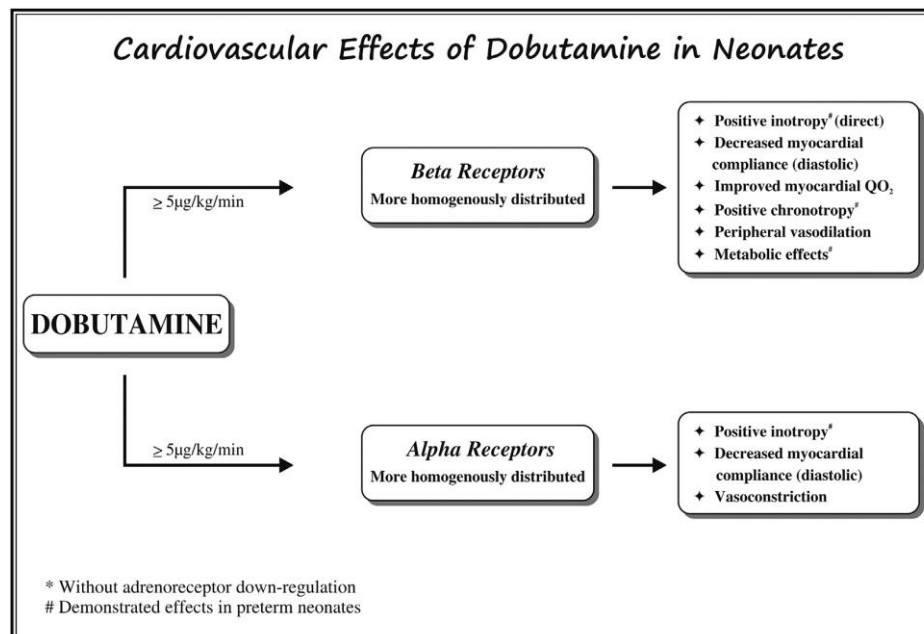
<p>2010 a. Cochrane meta-analüüsi ei ole hõlmatud ühtegi uuringut, mis võrdleks madala süsteemse verevooluga enneaegsetel vastsündinutel inotroopse ravi kasutamist mitte ravimisega. Samuti, ei ole viimase 5. aasta jooksul avaldatud antud teema kohta uusi uuringuid. Seetõttu, ei saa anda tõenduspõhiseid soovitusi inotroopse ravi kasutamise või mitte kasutamise kohta enneaegsetel vastsündinutel. Madala süsteemse verevooluga enneaegsete vastsündinute kohta on vähesel määral andmeid, et süsteemse verevoolu suurendamiseks ja säilitamiseks on dobutamiin nendel lastel eelistatum kui dopamiin. Ainukeses nõuetele vastavas uuringus (<i>Osborn 2002</i>), kus olid uuritavateks 42 enneaegset last, ei näidatud erinevusi kliinilises tulemis (suremus haiglast väljakirjutamisel, PIVH, 3 või 4 asteme PIVH või NEK; ka 3. aasta vanuses ei esinenud olulisi erinevusi tserebraalparalüüsi, kurtuse, arengus mahajäämuse või puude raskuse osas). Ellu jäänud lastel, keda raviti dobutamiiniga, olid suuremad oluliselt suuremad arengutestide koefitsiendid. Viimasel hindamisel (>3 a. vanuses) ei esinenud olulisi erinevusi suremuse või puuete esinemise osas (RR 0,95; 95% CI 0,66 – 1,38). Siiski ei olnud antud uuringul piisavalt tugevust inotroopsete ravimite toimega seotud kliinilise tulemi kinnitamiseks või ümber lükkamiseks.</p> <p>Jääb ebaselgeks, missugune raviviis oleks enneaegsete laste kardiovaskulaarse seisundi parandamiseks esimesel elupäeval kõige efektiivsem. Vajalikud on edasised uuringud kindlaks teha efektiivsemaid strateegiaid madala süsteemse verevoolu ennetamiseks ja parandamiseks.</p>	<p>The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow.</p> <p>Osborn DA, Paradisis M, Evans N. Cochrane Database Syst Rev. 2010</p>
<p>2011 a. avaldatud meta-analüüsi dopamiini kasutamisest enneaegsetel lastel: mõju vererõhule ja aju hemodünaamikale olid hõlmatud nii retrospektiivsed, prospektiivsed, vaatlus- kui ka randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringud. Seetõttu tuleb antud meta-analüüsi tulemustesse suhtuda kriitiliselt.</p> <p>Analüüsis järeldati, et dopamiini kasutamine suurendab keskmist ja süstoolset vererõhku hüpotensiivsetel enneaegsetel vastsündinutel (seda ka siis kui välja arvati mitte-randomiseeritud uuringud) ja on efektiivsem kui dobutamiin, kolloidlahused või hüdrokortisoon üksinda, vaid adrenaliin osutus efektiivsemaks. Dopamiini manustamisega kaasneb aju verevoolu suurenemine, seda eriti hüpotensiivsetel enneaegsetel lastel võrrelduna normotensiivste enneaegsete lastega (selles analüüsis olid kõik mitte-randomiseeritud uuringud). Dopamiini kasutamisel ei esinenud kõrvaltoimed sagedamini võrreldes teiste hüpotensiooni ravimeetoditega.</p>	<p>A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics.</p> <p>Sassano-Higgins S, Friedlich P, Seri I.</p> <p>J Perinatol. 2011 Oct;31(10):647-55.)</p>
<p>Dopamiin</p> <p>Dopamiin on looduslik noradrenaliini prekursor ja tal on spetsiifilised dopaminergilised toimed ning lisaks alfa- ja beetaadrenergilised toimed (<i>Keeley et al. 1988</i>). Vastsündinueas on ülekaalus dopamiini inotroopne ja perifeerne vasokonstriktorne toime. Vastukäivad on andmed vasodilatoorsest toimest neeru-, koronaar- ja ajuveresoontele (<i>Barrington 1995</i>).</p>	<p>Neonatal hypotension: dopamine or dobutamine?</p> <p>Gupta S, Donn SM.</p>



Seri 2006

Dobutamiin

Dobutamiin on peamiselt beetaadrenergiliste toimetega sünteetiline katehoolamiin (Keeley et al. 1988). Tema inotropne toime on sarnane dopamiinile, kuid tal puudub perifeerne vasokonstriktorne toime.



Seri 2006

Dopamiini ja dobutamiini kasutamist on võrreldud mitmetes randomiseeritud kontrolluurigutes. **2000 a. avaldatud Cochrane meta-analüüs** eelistas enneaegsete vastsündinute hüpotensiooni ravis dopamiini dobutamiinile. Samasuguse kokkuvõtva soovitus annab ka Euroopa konsensuslik enneaegsete RDS ravijuhend 2013. Meta-analüüsi kaasatud uuringutes leiti dopamiini soodsam mõju dobutamiini ees vaid lühiaegsete toimetena nagu vererõhu tõus. Samas ei esinenud kummagi ravimi puhul erinevusi 28 päeva suremuses, raske IVH või PVL esinemise osas. Üheski uuringus ei olnud hinnatud ravimite mõju

[Type text]

kaugtulemile. Lisaks olid paljud uuringuid läbi viidud 1990-te algusaastail ja neist kõige uuem avaldatud 2000. aastal – seega enamus neist uuringutest oli tehtud enne antenataalse steroidravi ja surfaktanravi ajastut. Nimetatud metanalüüsi hõlmatud viies uuringus osalenud 209 lapse andmete alusel on keerukas teha paljutähendavaid järeldusi.

Viimase aastakümne uuringutes on lisaks vererõhu mõõtmisele hinnatud ka verevoolusid ja pikaajalist tulemit:

Osborn et al. 2007 avaldatud uuringus hinnati SVC (*Superior Vena Cava* -ülemise õõnesveeni) verevoolusid esimese 24 elutunni jooksul ja randomiseeriti enneaegsed vastsündinud dobutamiini või dopamiini (10 µg/kg/min) gruppide ning kui SVC vool oli <41 ml/kg/min, manustati eelnevalt üks vedelikuboolus 10 ml/kg. Suurem verevoolu paranemine 24 t vanuses esines 42 uuritud lapsel dobutamiini kasutamisel võrreldes dopamiiniga (RVO 295 vs 167 ml/kg/min, P < 0,001). Ligi 40% ei suurenenud SVC vool kummagi ravimi manustamisel isagi annuses 20 µg/kg/min. Uuritavaid jälgiti kuni 3. aastaseks saamiseni ja järeldati, et madala SVC vooluga lastel oli oluliselt suurem suremus, haigestumus ja arenguliste probleemide esinemine. Selles uuringus ei esinenud dobutamiini ja dopamiini kasutamisel erinevusi surma ja puude esinemise liitulemis.

Filippi et al. 2007 avaldatud uuringus võrreldi dopamiini ja dobutamiini endokriinseid toimeid 35 hüpotenstiivsel VLBW lapsel. Dobutamiin ei mõjutanud hormoonide kontsentratsiooni (TSH, T4, prolaktiin, kasvuhormoon), kuid dopamiin tekitas taaspöörduva vähenemise kõikide nimetatud hormoonide kontsentratsioonide osas.

Robel-Tillig et al. 2007 uurisid müokardi düsfunktsiooniga enneaegsetel vastsündinutel dobutamiini toimeid ja järeldasid, et 20 minutit pärast ravi alustamist paranesid kardiaalsed funktsionaalsed näitajad ning veel 8-10 tundi hiljem oli säilinud märgatav mõju verevooludele ACA-s (anterior cerebral artery), SMA-s (superior mesenteric artery) ja neeruarterites.

Ng et al. 2006 publitseeritud uuringus näidati refraktaarse hüpotensiooniga enneaegsetel vastsündinutel, keda raviti dopamiiniga annuses >10 µg/kg/min, soodsat mõju lisades varakult raviskeemi väikeses doosis hüdrokortisooni. Selle tulemusel vähenes oluliselt vajadus teise inotroopse ravimi kasutamiseks ning samuti hõlbustas see varast võõrutamist inotroopsest ravist.

Dobutamiini toimest enneaegsetel lastel aju verevooludele on väga vähe uuringuid.

Lundstrom et al. 2000 näitasid, et dobutamiini kasutamine (nii nagu ka voluumeni täitmine) suurendas vasaku vatsakese väljutusmahtu ja keskmist vererõhku, kuid ei suurendanud aju verevoolu.

Munro et al. 2004 kasutasid avatud vaatlusuuringus 12 enneaegsel lapsel (keskmise arteriaalse vererõhuga <30 mmHg) NIRS-i (Near InfraRed Spectroscopy) ja näitasid, et dopamiini manustamise järgselt suurenes keskmine ajuveevool (mean CBF).

Adrenaliin

Adrenaliini infusiooni kasutatakse vastsündinutel sageli hüpotensiooni ja pulmonaalhüpertensiooni raviks (*Zaritsky et al. 1984*). Adrenaliinil on nii alfa- kui ka beeta-agonistlikud toimed. Väikeses annuses on tal tugev

[Type text]

inotroopne, kronotroopne toime ning ta on süsteemne ja pulmonaalne vasodilataator. Suuremas doosis on tal erinevad toimed süsteemses ja kopsuvereringes, suurendades süsteemset rõhku enam kui pulmonaalset rõhku (*Barrington et al. 1995*). Loomkatsetes on näidatud südame minutimahu suurenemist, müokardi perfusiooni paranemist ja suurenenud mesenteriaalset vaskulaarset resistentsust (*Cheung et al. 1997*). Enneaegsetel vastsündinutel on adrenaliini kõrvaltoimetena kirjeldatud vähenenud südame minutimahtu ja kudede perfusiooni, mis on kujunenud suurenenud perifeerse vaskulaarse resistentsuse tagajärjel; hüpertensiooni, tahhükardiat ja ekstravasatsioonist tingituna tõsist kudede nekroosi (*Seri 2001*). Vastsündinutel on adrenaliini vereringet mõjutavate toimete kohta väga vähe tehtud/avaldatud uuringuid.

Milriinon

Milriinon on fosfodiesteras III inhibiitor, mis suurendab cAMP (tsükliline adenosiin monofosfaat) bioloogilist kättesaadavust ja loomudelites on näidatud tema toimana pulmonaalse hemodünaamika paranemist.

Paradis et al. 2009 avaldatud uuringus kõrge riskiga enneaegsetel vastsündinutel (90 last, <30 GN, vanuses <6 tundi) uuriti milriinoni vs platseebo preventiivset toimet madala süsteemse verevoolu tekkimisele. Lapsed randomiseeriti milriinoni (küllastusdoos 0,75 µg/kg/min 3 t jooksul, seejärel säilitusannusena 0,2 µg/kg/min kuni 18 t vanuseni) või platseebo gruppi, primaarne tulem oli SVC vool ≥45 ml/kg/min esimese 24 tunni jooksul. Milriinoni ja platseebo ei ennetanud kumbki madalt süsteemset verevoolu enneaegsetel vastsündinutel. Antud teadmistele tuginedes ei saa soovitada milriinoni kasutamist enneaegste vastsündinutel esimestel elupäevadel.

Vasopressiin

Arginiin vasopressiin (AVP) on hüpofüüsi tagasagaras sünteesitav neuropeptiidhormoon, mis reguleerib naatriumi homöostaasi ja seerumi osmolaalsust. AVP vabaneb vereringesse plasma kõrge osmolaalsuse tagajärjel või hüpovoleemia tõttu baroretseptorite vastuse kaudu. AVP vahendab kardiovaskulaarseid ja renaalseid toimeid vähemalt 3 teadaoleva retseptori alltüübi kaudu (V1, V2 ja V3). AVP avaldab otsest vasokonstriktoorse efekti V1 retseptorite vahendusel, mida leidub peamiselt veresoonte silelihasrakkudes ja südamelihases. AVP ja tema analoogi – terlipressiini – kasutatakse üha sagedamini septilises šokis refraktaarse hüpotensiooniga vastsündinutel, kelle ravim ei ole kõrges doosis inotroopsete ravimite ja kortikosteroididega saadud efekti (*Leone et al. 2008*). Kirjeldatud on terlipressiini kasutamist kardiogeenses šokis või NEK-iga enneaegsetel vastsündinutel (*Bidegain et al. 2010*) ning mitte-septilises šokis ägeda neerupuudulikkusega ja SIRS-iga vastsündinutel kirurgilise ravi järgselt (*Filippi et al. 2008*). **Käesolevalt ei saa anda tõendus põhiseid soovitusi terlipressiini kasutamiseks enneaegsetel vastsündinutel.**

Käesolevas ülevaateartiklis on suuresti kattuv informatsioon eelmise põhjaliku ülevaateartikliga (Gupta S, Donn SM. **Neonatal hypotension: dopamine or dobutamine?** 2014)

Neonatal blood pressure support: the use of inotropes,

[Type text]

<p>Levosimendaan Levosimendaan on kaltsiumi sensibiliseerija ja avaldab inotropset toimet suurendades kaltsiumi seostumist troponiin C-ga. (Toller et al. 2006). Lisaks on tal vasodilatoorsed toimed aktiveerides ATP-tundlikke kaaliumi kanaleid. Levosimendaani hemodünaamiline profiil on sarnane milriinole – positiivse inotropse ja perifeerse vasodilatatoorse toime tõttu on teda kasutatud müokardi düsfunktsiooniga patsientidel (peamiselt täiskasvanutel, aga ka postoperatiivselt südameriketega lastel ja isegi enneaegsetel vastündinutel) (<i>Dickstein et al. 2008, Lechner et al. 2007, Bravo et al. 2011</i>). Siiski puuduvad adekvaatselt läbi viidud uuringud, et anda soovitusi levosimendaani kasutamiseks südameriketeta enneaegsete vastündinute arteriaalse hüpotensiooni raviks.</p>	<p>lusitropes, and other vasopressor agents. Noori S, Seri I. Clin Perinatol. 2012 Mar;39(1):221-38.</p>
<p>Süstemaatiste ülevaadete kokkuvõtvad tõendus põhised soovitused: Käesolevatele andmetele tuginedes jääb ebaselgeks ning puuduvad tõendus põhised andmed, millal tuleks EA vastündinutel hüpotensiooni ravida ja missugune peaks olema ravistrateegia. Kliinilises praktikas on oluline teha kindlaks hüpotensiooni/ hüpoperfusiooni põhjus - kas tegemist on primaarselt pumba häirega, eelkoormuse või järelkoormuse muutustega - ja sellele vastavalt otsustada ravistrateegia üle. Hüpotensiooni, mille põhjuseks on verekaotus või hüpovoleemia, tuleks ravida esmaselt voluumeni täitmisega (füsioloogiline lahus, aneemia korral ERS) 10 ml/kg, vajadusel võib seda korrata. Teise valikuna võiks alustada inotropset ravi. Inotropse ravi vajadusel, tuleks enneaegsetel vastündinutel esmaselt eelistada ettevaatlikult tiitritud dopamiini. Hüpotensiooni, mille põhjuseks, on primaarselt müokardi düsfunktsioon, võiks esmaselt ravida hoolikalt tiitritud dobutamiiniga. Vajadusel lisada dopamiin väikeses annuses. Kolmanda valikuna kasutada hoolikalt tiitritud annuses adrenaliini. Milriinole enneaegsetel vastündinutel hüpotensiooni raviks ei soovitata kasutada. Vasopressiini, terlipressiini ja levosimendaani kohta on seni avaldatud liiga vähe andmeid, puuduvad adekvaatsed uuringud, et nende kasutamise kohta anda soovitusi.</p>	

Väga vähe on avaldatud ja teostatud arvestatava tugevusega randomiseeritud kontrolluuringuid hüpotensiooni ravist enneaegsetel vastündinutel. Piiranguks on nii nõusoleku saamine vanematelt, nõusoleku võtmise ajastamine, neotatoloogide poolne soovimatus kriitilises seisundis lapsi uuringusse hõlmata kui ka eelnevalt alustatud indometatsiinravi. Ühes randomiseeritud kontrolluuringu pilootuuringus suudeti 1 aasta jooksul uuringusse hõlmata 366-st skriinitud EA vastündinust 10 (3%) last.

(Feasibility study of early blood pressure management in extremely preterm infants.

Batton BJ, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, Faix RG, Laughon MM, Van Meurs KP, Carlo WA, Higgins RD, Walsh MC; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.

J Pediatr. 2012 Jul;161(1):65-9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.01.014. Epub 2012 Feb 14.)

[Type text]

Hetkel on Euroopas käimas mitmekeskuseline randomiseeritud kontrolluuring dopamiin vs platseebo (*The HIP Trial*), millesse on planeeritud hõlmata 830 patsienti (<28 GN EA vastsündinud), esimene patsient võeti uuringusse veebruaris 2015. Järgneva viie aasta jooksul võiks lisanduda antud uuringu alusel uut informatsiooni enneaegsete hüpotensiooni ravi osas. (*Management of hypotension in preterm infants (The HIP Trial): a randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns.*

Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, Cheung PY, Corcoran D, Pons G, Stranak Z, Van Laere D; HIP Consortium.

Neonatology. 2014;105(4):275-81. doi: 10.1159/000357553. Epub 2014 Feb 27.)

Samuti on ühes Ameerika keskuses ja mitmetes Euroopa keskustes käimas uuring *NEOCIRC trial* dobutamiini kasutamisest enneaegsetel vastsündinutel (24 - <33 GN). Planeeritud on kolm kliinilist uuringut hemodünaamika häiretega enneaegsetel vastsündinutel vahetus sünnijärgses perioodis: NEOCIRC001 (a therapeutic exploratory study and pharmacokinetics and pharmacodynamics sub-studies), NEOCIRC002 (a dose-finding study); NEOCIRC003 (a randomised controlled safety and efficacy confirmatory study); plus one systematic review of the use of dobutamine in patients from 33 weeks GA to less than a postnatal age of 28 days (NEOCIRC004). Esimene patsient kliinilisse uuringusse kaasati juunis 2014 a. Uuringu tulemusi võiks oodata alates 2018. a lõpust. <http://neocirculation.eu/>

Utrechti Ülikooli juures on käimas ühekeskuseline randomiseeritud uuring *Treatment of Hypotension of Prematurity (TOHOP)*, mille eesmärgiks on võrrelda vastsündinute suremust ja lühiaegset neuroloogilist tulemit ja neuroloogilist kaugtulemit kahes enneaegsete grupis 24-30 GN (A – ravi vastavalt lokaalsele hüpotensiooni ravi protokollile, B – hüpotensiooni ravi ei rakendata). Kokku on planeeritud uuritavateks 150 last. Uuring algas 2011 a. septembris, praegu ollakse andmete kogumise faasis. Esmaseid uuringutulemusi võiks oodata alates 2016 a. lõpust.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01434251>

Viited

Kokkuvõtte (abstract või kokkuvõtlikum info)	Viide kirjandusallikale
<p>ABSTRACT</p> <p>Background</p> <p>Reduced perfusion of organs such as the brain, heart, kidneys and the gastrointestinal tract may lead to acute dysfunction and be associated with permanent injury. Various strategies have been used to provide cardiovascular support to preterm infants including inotropes, corticosteroids and volume expansion.</p> <p>Objectives</p> <p>To determine the effect of early volume expansion on morbidity and mortality in very preterm infants. If volume expansion is effective, to determine the type of volume expansion that is most effective.</p> <p>Search strategy</p> <p>The standard search strategy of the Neonatal Review Group was used. Updated searches were performed of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 3, 2008), MEDLINE (1996 - July 2008), EMBASE (1980 - July 2008), previous reviews including cross</p>	<p>Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants.</p> <p>Osborn DA, Evans NJ.</p> <p>Cochrane Database Syst Rev. 2009;3</p>

[Type text]

references, abstracts and conferences.

Selection criteria

Randomised trials of early volume expansion with normal saline, fresh frozen plasma, albumin, plasma substitutes or blood compared to no treatment or another form of volume expansion in preterm infants ≤ 32 weeks gestation or ≤ 1500 g were included. Volume expansion was defined as at least 10 ml/kg given in the first 72 hours after birth.

Data collection and analysis

Standard methods of the Neonatal Review Group with use of relative risk (RR), risk difference (RD) and weighted mean difference (WMD). The fixed effects model was used for meta-analysis. Data from individual studies were only eligible for inclusion if a least 80% of infants were reported for that outcome.

Main results

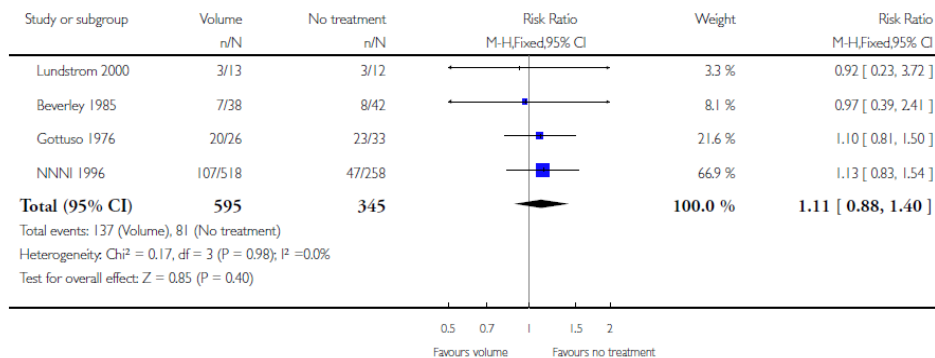
Eight studies were included. Five studies compared volume to no treatment. Most studies enrolled very preterm infants on the basis of gestation or birthweight. Two studies comparing different types of volume expansion enrolled very preterm infants with hypotension. No study enrolled infants on the basis of low blood flow. One study examined the effect of volume expansion on blood flow, but evaluated normotensive very preterm infants. **Four studies comparing volume expansion and no treatment with a total of 940 very preterm infants reported no significant difference in mortality (typical RR 1.11, 95% CI 0.88, 1.40).**

Analysis 1.1. Comparison 1 Volume vs. no treatment in very preterm infants, Outcome 1 Death.

Review: Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants

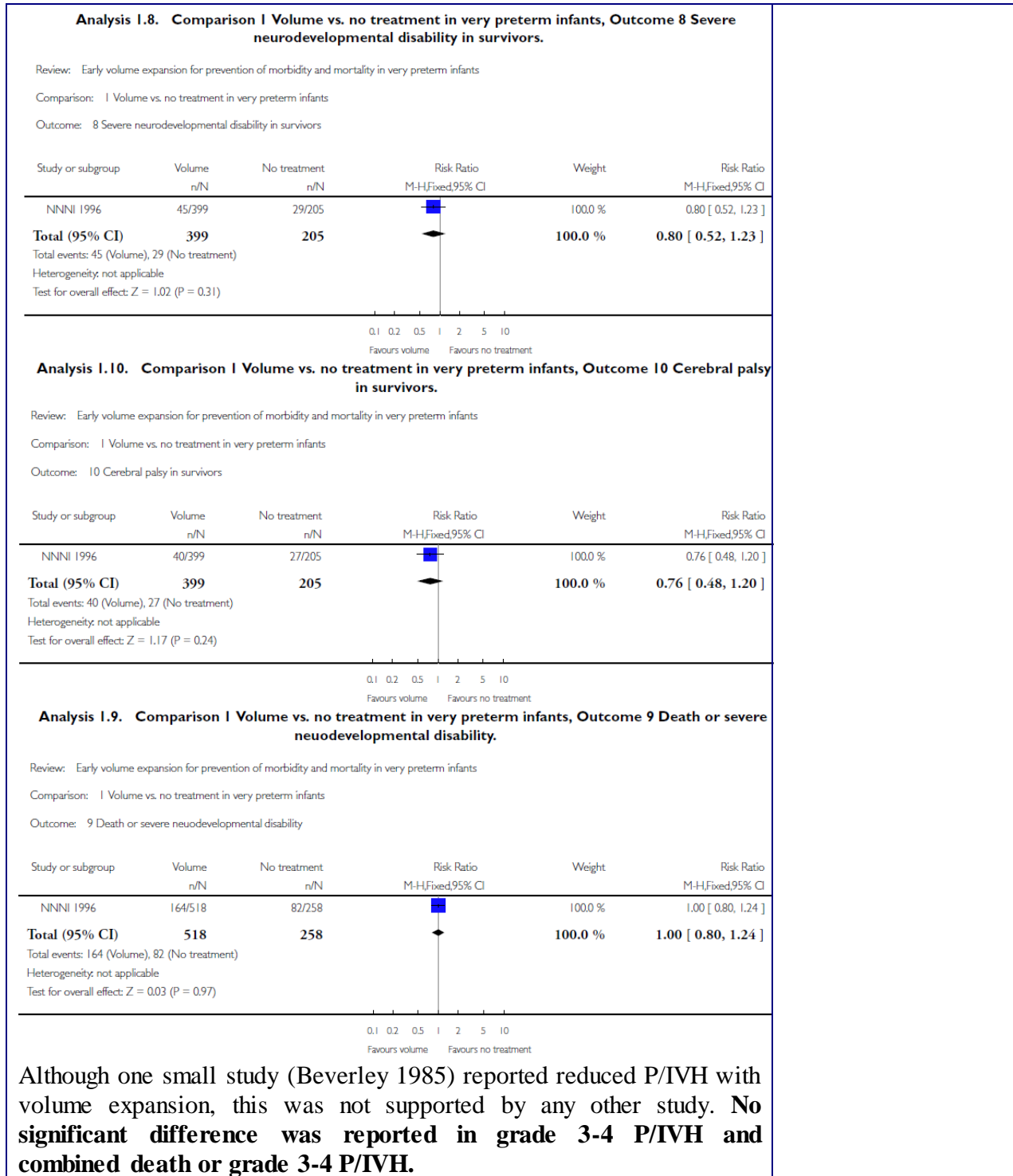
Comparison: 1 Volume vs. no treatment in very preterm infants

Outcome: 1 Death

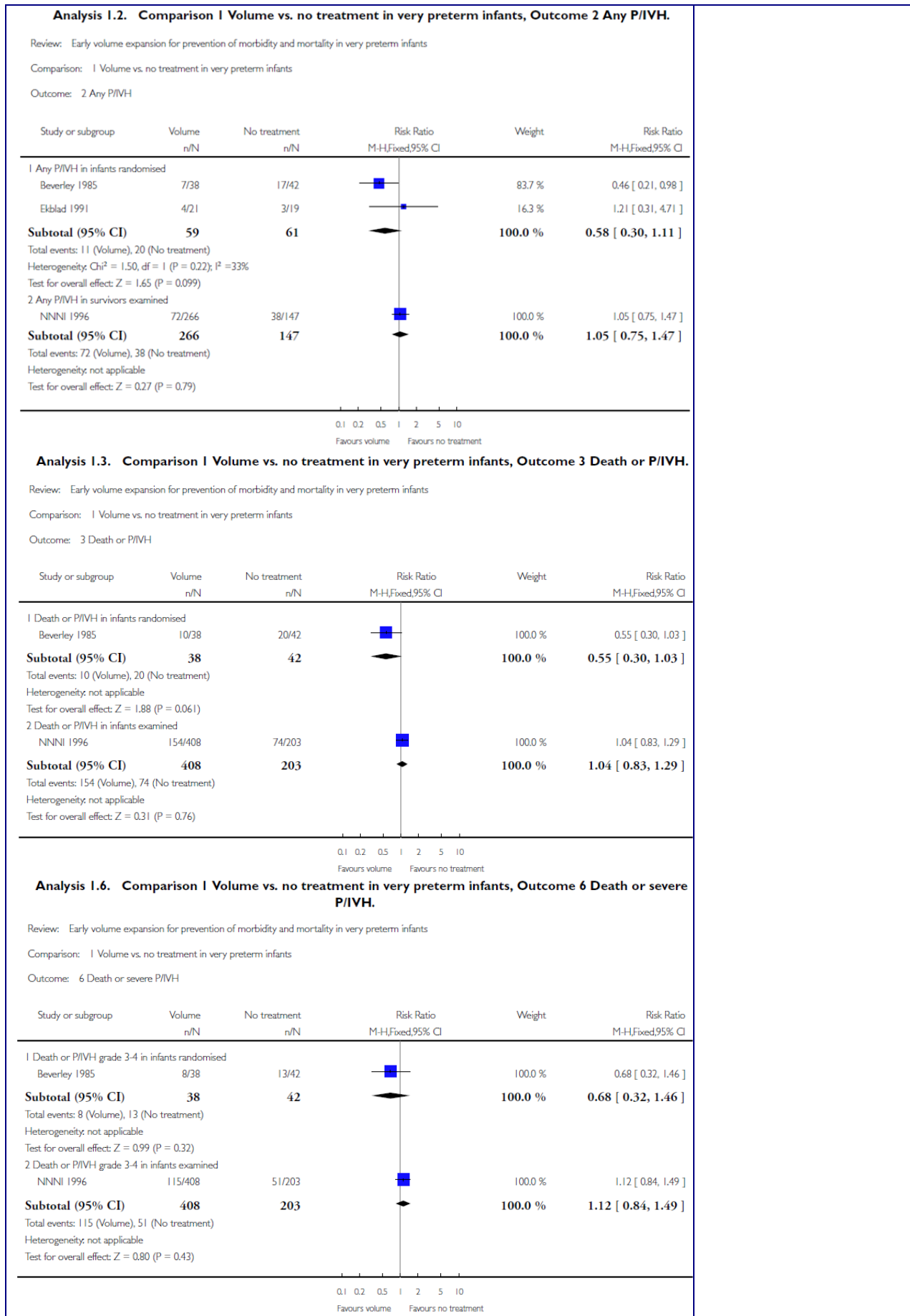


The large NNNI 1996 study reported no significant difference in severe disability (RR 0.80, 95% CI 0.52, 1.23), cerebral palsy (RR 0.76, 95% CI 0.48, 1.20) and combined death or severe disability (RR 1.00, 95% CI 0.80, 1.24).

[Type text]



[Type text]



[Type text]

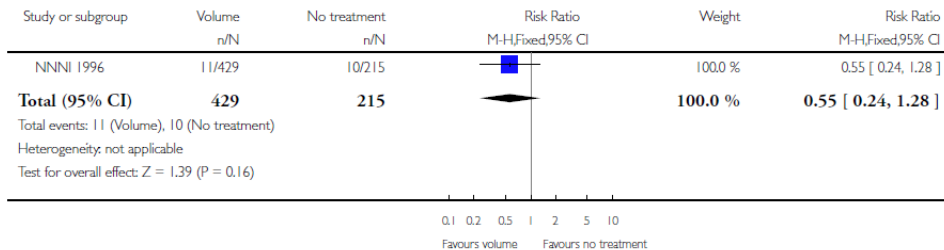
One study (NNNI 1996) reported no significant difference in the incidence of hypotension.

Analysis 1.11. Comparison 1 Volume vs. no treatment in very preterm infants, Outcome 11 Failed treatment (hypotension) in infants born 1990-1991.

Review: Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants

Comparison: 1 Volume vs. no treatment in very preterm infants

Outcome: 11 Failed treatment (hypotension) in infants born 1990-1991



The finding of decreased necrotising enterocolitis and increased sepsis in infants who received fresh frozen plasma compared to no treatment in one study should be treated with caution. No significant differences in mortality or disability were found in this study. Comparing albumin and saline in hypotensive infants, one study (Lynch 2008) reported a significant increase in mean BP and reduced incidence of treatment failure (persistent hypotension treated with dopamine). The other study (So 1997) and the meta-analysis of the two studies found no significant difference in treatment failure (typical RR 0.76, 95% CI 0.54, 1.07) or in any other clinical outcome.

Authors' conclusions

There is no evidence from randomised trials to support the routine use of early volume expansion in very preterm infants without cardiovascular compromise. There is insufficient evidence to determine whether infants with cardiovascular compromise benefit from volume expansion. There is insufficient evidence to determine what type of volume expansion should be used in preterm infants (if at all) or to determine the benefit of using early red cell transfusions. The significance of the finding of a significant increase in blood pressure in hypotensive preterm infants in one trial comparing albumin and saline is unclear, but the overall meta-analyses found no other significant clinical benefit in using albumin compared to saline.

ABSTRACT

Background

Reduced perfusion of organs such as the brain, heart, kidneys and the gastrointestinal tract may lead to acute dysfunction and be associated with permanent injury. Various strategies have been used to provide cardiovascular support to preterm infants including inotropes, corticosteroids and volume expansion.

Objectives

To determine the effect of early volume expansion compared to inotrope in reducing morbidity and mortality in very preterm infants. Subgroup analysis was planned according to method of diagnosis of poor perfusion, postnatal age of treatment and type of volume expansion and

Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants.

Osborn DA, Evans NJ.

Cochrane Database

inotrope used.

Search strategy

Updated searches were performed of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 3, 2008), MEDLINE (1996 – July 2008), EMBASE (1980 - July 2008), previous reviews including cross references, abstracts and conferences.

Selection criteria

All randomised trials that compared volume expansion to an inotrope in preterm infants born <= 32 weeks gestation or <= 1500 g in the first days after birth were included.

Data collection and analysis

Data were extracted independently by each author and analysed using the standard methods of the Cochrane Collaboration and its Neonatal Review Group using relative risk (RR), risk difference (RD) and weighted mean difference (WMD).

Main results

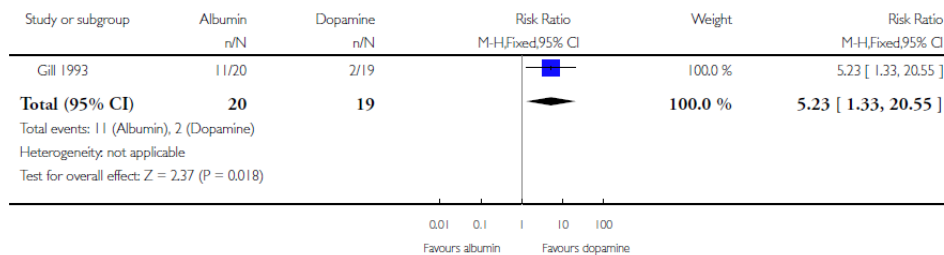
Two small studies comparing volume expansion (using albumin) with dopamine were included. Both studies were adequately randomised, unblinded studies of albumin vs. dopamine with no losses to follow-up and analysed by intention to treat. Data for clinical outcomes were available from one study in hypotensive preterm infants in the first day after birth. **In this study, albumin had a higher failure rate for correcting hypotension dopamine (RR 5.23; 95% CI 1.33 to 20.55).** As 49% of these infants had already been given volume, the question of which treatment should be given first was not answered.

Analysis 1.5. Comparison 1 Albumin versus dopamine in preterm infants, Outcome 5 Failed treatment (persistent hypotension).

Review: Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants

Comparison: 1 Albumin versus dopamine in preterm infants

Outcome: 5 Failed treatment (persistent hypotension)



A second study compared albumin with dopamine in preterm infants with a normal mean blood pressure (BP) at a mean age of 32 hours. **Dopamine produced a significant increase in mean BP when compared to infants who received albumin or no treatment,** although the difference between the dopamine and albumin groups did not reach significance.

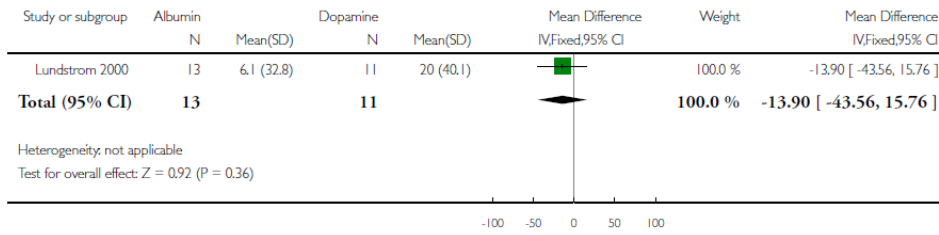
[Type text]

Analysis 1.10. Comparison 1 Albumin versus dopamine in preterm infants, Outcome 10 Change in mean BP (%).

Review: Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants

Comparison: 1 Albumin versus dopamine in preterm infants

Outcome: 10 Change in mean BP (%)



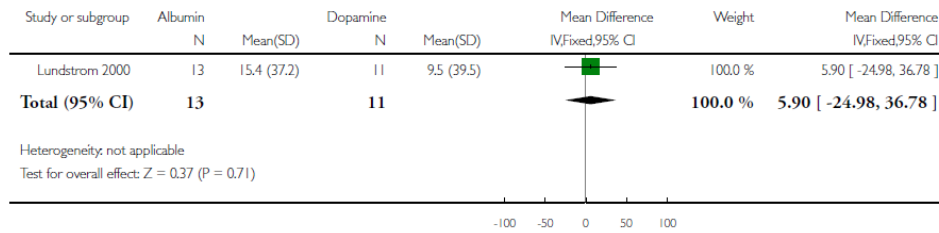
Albumin and dopamine produced similar increases in left ventricular output but no significant change in cerebral blood flow.

Analysis 1.8. Comparison 1 Albumin versus dopamine in preterm infants, Outcome 8 Change in cerebral blood flow (%).

Review: Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants

Comparison: 1 Albumin versus dopamine in preterm infants

Outcome: 8 Change in cerebral blood flow (%)

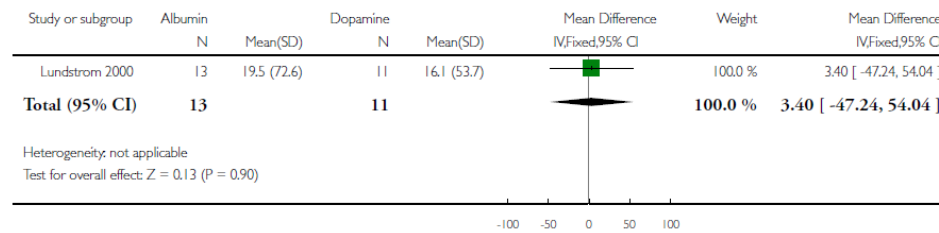


Analysis 1.9. Comparison 1 Albumin versus dopamine in preterm infants, Outcome 9 Change in left ventricular output (%).

Review: Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants

Comparison: 1 Albumin versus dopamine in preterm infants

Outcome: 9 Change in left ventricular output (%)



No difference was found in mortality (RR 1.45; 95% CI 0.53 to 3.95) or morbidity including any P/IVH, chronic lung disease or retinopathy.

[Type text]

<p>Analysis 1.1. Comparison 1 Albumin versus dopamine in preterm infants, Outcome 1 Death.</p> <p>Review: Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants</p> <p>Comparison: 1 Albumin versus dopamine in preterm infants</p> <p>Outcome: 1 Death</p>					
Study or subgroup	Albumin n/N	Dopamine n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
Gill 1993	5/20	3/19		58.7 %	1.58 [0.44, 5.73]
Lundstrom 2000	3/13	2/11		41.3 %	1.27 [0.26, 6.28]
Total (95% CI)	33	30		100.0 %	1.45 [0.53, 3.95]
<p>Total events: 8 (Albumin), 5 (Dopamine)</p> <p>Heterogeneity: Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.83); I² = 0.0%</p> <p>Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.46)</p>					
<p>0.1 0.2 0.5 1 2 5 10</p> <p>Favours albumin Favours dopamine</p>					
<p>There was a higher rate of grade 2 - 4 P/IVH of borderline statistical significance in infants who received albumin in one study (RR 1.47; 95% CI 0.96 to 2.25; RD 0.27, 95% CI 0.00 to 0.54).</p>					
<p>Analysis 1.3. Comparison 1 Albumin versus dopamine in preterm infants, Outcome 3 Peri/intraventricular haemorrhage, grade 2-4.</p> <p>Review: Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants</p> <p>Comparison: 1 Albumin versus dopamine in preterm infants</p> <p>Outcome: 3 Peri/intraventricular haemorrhage, grade 2-4</p>					
Study or subgroup	Albumin n/N	Dopamine n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
Gill 1993	17/20	11/19		100.0 %	1.47 [0.96, 2.25]
Total (95% CI)	20	19		100.0 %	1.47 [0.96, 2.25]
<p>Total events: 17 (Albumin), 11 (Dopamine)</p> <p>Heterogeneity: not applicable</p> <p>Test for overall effect: Z = 1.77 (P = 0.077)</p>					
<p>0.1 0.2 0.5 1 2 5 10</p> <p>Favours albumin Favours dopamine</p>					
<p>No data were available for neurodevelopmental outcomes.</p>					
<p>Authors' conclusions</p> <p>Dopamine was more successful than albumin at correcting low BP in hypotensive preterm infants, many of whom had already received volume. Neither intervention has been shown to be superior at improving blood flow or in improving mortality and morbidity in preterm infants. The trials do not allow any firm conclusions to be made as to whether or when volume or dopamine should be used in preterm infants.</p>					
<p>A B S T R A C T</p> <p>Background</p> <p>Low systemic blood flow (SBF) is common in extremely premature infants in the first day after birth and has been associated with peri/intraventricular haemorrhage (PIVH), necrotising enterocolitis (NEC), mortality and developmental impairment.</p> <p>Objectives</p> <p>To determine the effect of specific inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic blood flow</p> <p>Search strategy</p> <p>Updated searches were made of CENTRAL (The Cochrane Library, Issue 1, 2010), MEDLINE (1966 to May 2010), EMBASE (1980 to May 2010) and CINAHL (1982 to May 2010), supplemented by searches of abstracts of conference proceedings, citations of reviews and</p>					
<p>The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow.</p> <p>Osborn DA, Paradisis M, Evans N.</p> <p>Cochrane Database</p>					

expert informants.

Selection criteria

Random and quasi-random controlled trials of inotropes enrolling preterm infants with low systemic or organ blood flow in the neonatal period.

Data collection and analysis

Independent assessment of trial eligibility, quality and data extraction by each review author.

Main results

No new studies were found in updated search. No studies that compared an inotrope to no treatment in preterm infants with low SBF were found. One study compared dobutamine versus dopamine in preterm infants with low SVC flow. The study was of adequate methodology. **No significant difference was reported in mortality to discharge, PIVH, grade 3 or 4 PIVH or NEC. At three years, there was no significant difference in cerebral palsy, deafness, developmental quotient > 2 sd below norm or combined disability.**

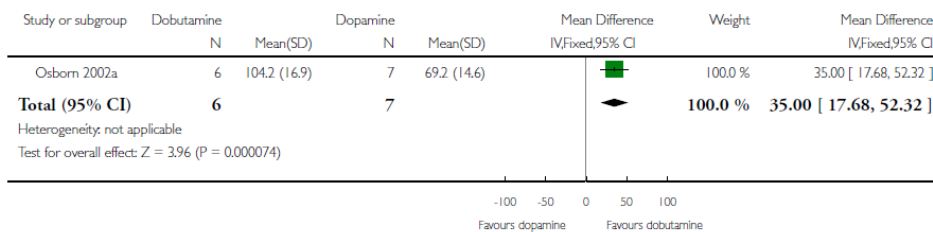
Surviving infants treated with dobutamine had a significantly higher development quotient.

Analysis 1.14. Comparison 1 Dobutamine versus dopamine in preterm infants with low SVC flow, Outcome 14 Griffith's Mental Scales of Development General Quotient at 3 years in survivors assessed.

Review: The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow

Comparison: 1 Dobutamine versus dopamine in preterm infants with low SVC flow

Outcome: 14 Griffith's Mental Scales of Development General Quotient at 3 years in survivors assessed



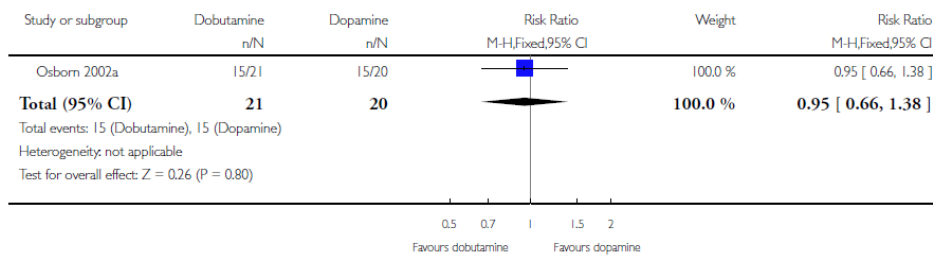
There was no significant difference in death or disability at the latest time reported (RR 0.95, 95% CI 0.66, 1.38).

Analysis 1.13. Comparison 1 Dobutamine versus dopamine in preterm infants with low SVC flow, Outcome 13 Death or disability at latest follow up.

Review: The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow

Comparison: 1 Dobutamine versus dopamine in preterm infants with low SVC flow

Outcome: 13 Death or disability at latest follow up



For secondary outcomes, there was no significant difference in periventricular leucomalacia, renal impairment, pulmonary haemorrhage, retinopathy of prematurity or CLD at 36 weeks. There was no significant difference in treatment failure. Dobutamine produced a significantly greater increase in SVC flow at the highest dose reached, whereas dopamine produced a significantly greater increase in mean

[Type text]

<p>BP.</p> <p>Authors' conclusions</p> <p>In preterm infants with low systemic blood flow, there is some evidence that dobutamine is better than dopamine at increasing and maintaining systemic blood flow. The only eligible trial did not demonstrate any consistent differences in clinical outcomes. However, this study was not sufficiently powered to prove or disprove effects on clinical outcomes. It is unclear what is the most effective strategy for improving the cardiovascular status of immature infants in the first day. Further trials are needed to determine effective strategies for preventing and improving low systemic and organ blood flow.</p>	
<p>A B S T R A C T</p> <p>Objective: Dopamine administration results in variable effects on blood pressure in hypotensive preterm infants. The clinical benefits of dopamine administration in increasing cerebral blood flow (CBF) and reducing adverse neurological outcomes in hypotensive preterm neonates are unclear. The objective of this study was to examine the efficacy of dopamine for treatment of hypotension and investigate the changes in cerebral hemodynamics and central nervous system injury in hypotensive preterm infants following dopamine administration.</p> <p>Study Design: Standard meta-analytic techniques, including random and fixed effects models, were used to calculate combined effect size correlations and significance levels.</p> <p>Result: Random effects meta-analysis found that dopamine increases mean arterial blood pressure (12 studies; N=163; r=0.88, 95% confidence interval (CI)= 0.76 to 0.94) and systolic blood pressure (8 studies; N=142; r=0.81, 95% CI=0.42 to 0.94).</p> <p>For the increase in blood pressure, dopamine administration was associated with a significantly greater overall efficacy than dobutamine (seven studies; N=251; r=0.26; 95% CI=0.20 to 0.32), colloid (two studies; N=67; r=0.60; 95% CI=0.41 to 0.74) and hydrocortisone (one study; N=28; r=0.40; 95% CI=0.034 to 0.67) siin oli vaid kaks uuringutest juhtkontroll-uuringud (<i>Miall-Allen et al. 1989</i> ja <i>Mizoguchi et al. 1999</i>), ülejäänud olid RCT-d .</p>	<p>A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics.</p> <p>Sassano-Higgins S, Friedlich P, Seri I.</p> <p>J Perinatol. 2011 Oct;31(10):647-55.</p>

[Type text]

Table 2 Overall therapy efficacy of dopamine vs other therapies

<i>Author</i>	<i>Year</i>	<i>N</i>	<i>r_{therapy}</i>	<i>Comparison group</i>
Pellicer <i>et al.</i>	2009	60	0.041	Epinephrine
Valverde <i>et al.</i>	2006	60	0.018	Epinephrine
Pellicer <i>et al.</i>	2005	59	0.00	Epinephrine
S_r^2			0.00042	
Filippi <i>et al.</i>	2007	35	0.25	Dobutamine
Ruelas-Orozco <i>et al.</i>	2000	66	0.16	Dobutamine
Hentschel <i>et al.</i>	1995	20	0.14	Dobutamine
Klarr <i>et al.</i>	1994	63	0.37	Dobutamine
Roze <i>et al.</i>	1993	20	0.26	Dobutamine
Greenough <i>et al.</i>	1993	40	0.26	Dobutamine
Miall-Allen <i>et al.</i>	1989	7	0.00	Dobutamine
S_r^2			0.15	
Mizoguchi <i>et al.</i>	1999	28	0.73	Colloid
Gill <i>et al.</i>	1993	39	0.47	Colloid
S_r^2			0.088	
Bourchier <i>et al.</i>	1997	28	0.40	Hydrocortisone
S_r^2			—	
Cuevas <i>et al.</i>	1991	21	0.00	No therapy
S_r^2			—	

Abbreviation: Efficacy, overall therapy efficacy.

r_{efficacy} = effect size estimates of overall therapy efficacy (the greater the number the greater the overall therapy efficacy of dopamine relative to comparison group).

CBF increased following dopamine administration (five studies; N=75; $r=0.36$; 95% CI= -0.059 to 0.67) and the increase in CBF was greater in hypotensive than normotensive preterm infants (eight studies; N=153; $r=0.16$; 95% CI= -0.0080 to 0.32).

There were no statistically significant differences in adverse neurological outcome between dopamine and dobutamine (three studies; N=118; $r= -0.13$; 95% CI= -0.31 to 0.059), epinephrine (two studies; N=46; $r=0.06$; 95% CI= -0.23 to 0.34), colloid (two studies; N=80; $r=0.0070$; 95% CI=-0.218 to 0.23) or hydrocortisone administration (one study; N=40; $r=-0.10$; 95% CI=-0.40 to 0.22) siin oli vaid üks juhtkontroll-uuring (*Mizoguchi et al. 1999*), ülejäänud olid RCT-d .

[Type text]

Table 4 Adverse neurological outcome				
<i>Author</i>	<i>Year</i>	$N_{injury\ comparison}$	$r_{injury\ comparison}$	<i>Comparison group</i>
Pellicer <i>et al.</i>	2009	55	0.14	Epinephrine
Valverde <i>et al.</i>	2006	38	-0.22	Epinephrine
			S_r^2	0.065
Filippi <i>et al.</i>	2007	35	-0.057	Dobutamine
Klarr <i>et al.</i>	1994	63	-0.17	Dobutamine
Roze <i>et al.</i>	1993	20	-0.12	Dobutamine
			S_r^2	0.003
Mizoguchi <i>et al.</i>	1999	41	0.25	Colloid
Gill <i>et al.</i>	1993	39	-0.25	Colloid
			S_r^2	0.12
Bourchier <i>et al.</i>	1997	40	-0.10	Hydrocortisone
			S_r^2	—

Abbreviation: Injury, adverse neurological outcome.
 $N_{injury\ comparison}$ = number of participants for examination of adverse neurological outcome associated with dopamine relative to comparison group.
 $r_{injury\ comparison}$ = effects size estimates of the incidence of adverse neurological outcomes following dopamine administration relative to comparison group (the greater the number the greater the incidence of adverse neurological outcome with dopamine relative to comparison group).

Conclusion: Dopamine administration increases mean and systolic blood pressure in hypotensive preterm infants, and is more effective than dobutamine, colloid or hydrocortisone alone. Dopamine administration is associated with increased CBF, with greater increases in CBF in hypotensive than in normotensive preterm infants. Dopamine is not associated with a greater incidence of adverse effects than other therapies used to treat hypotension.

Randomiseeritud kontrolluuringud

Esimene RCT, kus uuriti hilist neuroloogilist tulemit inotroopset ravi (dopamiin või adrenaliin) saanud enneaegsetel lastel.

ABSTRACT

BACKGROUND. The duration and severity of systemic hypotension have been related with altered neurodevelopment. Cerebral circulation is pressure-passive in low birth weight infants with early systemic hypotension who receive cardiovascular support. The treatment of early systemic hypotension is controversial, because it has been associated with short-term and long-term morbidity in retrospective studies. However, there has been no prospective information on cardiovascular support for hypotension and morbidity.

OBJECTIVE. Our goal for this prospective study was to evaluate the effect on neurodevelopment resulting from the use of vasopressors/inotropes for early systemic hypotension.

METHODS. Low birth weight infants with early systemic hypotension

Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment.

Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabañas F.

Pediatrics. 2009 May;123(5):1369-76. doi:

(<24 hours of life; study group) were assigned randomly to receive dopamine (2.5–10 µg/kg per minute) or epinephrine (0.125–0.5 µg/kg per minute) in progressively larger doses until target blood pressure was attained (treatment-success subgroup). Hemodynamically stable patients who did not receive cardiovascular support were the control group. Outcome measures were serial cranial ultrasound up to 40 weeks, structured neurologic evaluation (every 3 months), and neurodevelopmental test at 2 to 3 years of age.

RESULTS. One hundred thirty patients were included (study = 60; treatment success = 38; controls = 70). Study-group patients had lower birth weight, gestational age, and 5-minute Apgar score, higher rates of premature rupture of membranes, need for cardiorespiratory resuscitation at birth, and sickness shortly after birth than the control group. The patients in the study group also had significantly higher serum troponin I levels at birth. Initial cranial ultrasound findings did not differ between groups, but the final cranial ultrasounds revealed higher rates of severe periventricular hemorrhage in the study group and higher rates of normal cranial ultrasounds in the control group. Only the latter remained when the treatment-success subgroup and control group were compared.

TABLE 2 CUS Diagnoses

Diagnosis	Initial		Controls (N = 70), n (%)	Final		Controls (N = 70), n (%)
	Study Group			Study Group		
	Total (N = 60), n (%)	Treatment Success (N = 38), n (%)		Total (N = 60), n (%)	Treatment Success (N = 38), n (%)	
Normal	33 (55)	21 (55.3)	50 (71.4)	27 (45) ^a	18 (47.4) ^b	49 (70)
Grade 1–2 IVH	12 (20)	9 (23.7)	7 (10)	18 (30)	12 (31.6)	13 (18.6)
Grade 3 IVH	—	—	—	8 (13.3) ^b	3 (7.9)	1 (1.4)
PVHI	—	—	—	4 (6.7) ^b	1 (2.6)	—
Moderate-to-severe PVE	18 (30)	10 (26.3)	13 (18.6)	—	—	—
Persistent PVE ^c	—	—	—	13 (24.1)	8 (21.6)	7 (10)
Cystic PVL ^c	—	—	—	2 (3.7)	2 (5.4)	1 (1.4)
Posthemorrhagic hydrocephalus ^d	—	—	—	5 (23.8)	3 (21.4)	1 (7.1)

^a P < .01 versus control group.

^b P < .05 versus control group.

^c Considered only if survival >14 days without posthemorrhagic hydrocephalus (study group = 54; treatment success = 37; control group = 70).

^d Considered only for patients with IVH excluding infants deceased <14 days without ventricular dilatation (study group = 21; treatment success = 14; control group = 14).

Multivariate analysis did not detect any association between final cranial ultrasounds and the use of vasopressors/inotropes. Sixteen infants died and 103 were followed up (90% survival rate). **No differences between groups were found in the rates of abnormal neurologic status, developmental delay, or combined adverse outcome (death or cerebral palsy or severe neurodevelopmental delay).**

TABLE 3 Clinical and Developmental Outcomes and Mortality

Variable	Study Group, <i>n</i> (%)		Controls (<i>N</i> = 70), <i>n</i> (%)
	Treatment Success (<i>N</i> = 38)	Total (<i>N</i> = 60)	
No follow-up	3 (7.9)	3 (5)	8 (11.4)
Partial follow-up ^a	1 (2.6)	2 (3.3)	3 (4.2)
Mortality ^b	3 (8.6)	11 (19)	5 (8)
Transient altered tone ^b	3 (8.6)	7 (12.3)	7 (11.3)
Cerebral palsy ^b	3 (8.6)	3 (5.3)	1 (1.6)
Neurodevelopment <2 SD ^c	3 (8.8)	4 (7.3)	4 (6.8)
Combined adverse outcome ^{a,c}	9 (26.5)	18 (32.7)	10 (17.0)

^a Partial follow-up means no neurodevelopmental test performed; combined adverse outcome, cerebral palsy or neurodevelopment <2 SD or death.

^b Percentage calculated excluding no-follow-up patients.

^c Percentage calculated excluding partial and no-follow-up patients.

Dopamine Versus Epinephrine Outcomes

Data on perinatal and neonatal main clinical outcomes for the 2 groups have been reported previously.^{11,14} Three infants in the dopamine group and 2 infants in the epinephrine group had an incomplete follow-up, which left 55 infants (92% of the original randomly assigned population) with completed follow-up. In intention-to-treat analysis, groups did not differ with respect to the risk of combined adverse outcome (dopamine: 40% [95% CI: 23.4–59.3], *n* = 25; epinephrine: 26.7% [95% CI: 14.2–44.4], *n* = 30, NS). Considering only treatment-success infants, that is, those who normalized blood pressure with the original study drug (per-protocol analysis), rates of combined adverse outcome were also comparable (dopamine: 37.5% [95% CI: 18.5–61.4], *n* = 16; epinephrine: 16.7% [95% CI: 5.8–39.2], *n* = 18, NS).

CONCLUSIONS. Cautious use of cardiovascular support to treat early systemic hypotension in low birth weight infants seems to be safe. The question of whether raising systemic blood pressure to within a normal range will improve outcome should be examined by using appropriate study designs.

ABSTRACT

Objective To assess the effectiveness of early prophylactic milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in high-risk preterm infants.

Study design Double-blind randomized placebo controlled trial of milrinone (loading dose 0.75 µg/kg/min for 3 hours then maintenance 0.2 µg/kg/min until 18 hours after birth) versus placebo. Infants born <30 weeks gestational age and <6 hours of age were eligible and were monitored with serial echocardiography, head ultrasound scanning, and continuous invasive blood pressure. Primary outcome was maintenance of superior vena cava (SVC) flow >45 mL/kg/min through the first 24 hours. The exit criterion was hypotension unresponsive to volume and inotropes.

Results Ninety infants were enrolled, equal proportions maintained SVC flow >45 mL/kg/min after treatment commenced. No significant difference was observed in SVC flow, right ventricular output, and

Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants.

Paradisis M, Evans N, Kluckow M, Osborn D.

J Pediatr. 2009 Feb;154(2):189-95.

doi:

10.1016/j.jpeds.2008

[Type text]

.07.059. Epub 2008
Sep 25.

blood pressure during the first 24 hours;

Table II. Hemodynamic variables compared at 3, 7, 10, and 24 hours of age

	Age (h)	Milrinone (n = 42)	Placebo (n = 48)*	P value
SVC (mL/kg/min)†	3‡	78 (51, 107)	86 (67, 107)	.2
	7	70 (48, 92)	75 (51, 94)	.8
	10	67 (53, 87)	81 (50, 100)	.5
	24	88 (73, 101)	93 (72, 121)	.4
RVO (mL/kg/min)†	3‡	182 (140, 240)	189 (133, 271)	.9
	7	177 (147, 258)	187 (140, 240)	.9
	10	189 (146, 258)	187 (133, 243)	.4
	24	242 (194, 301)	250 (207, 306)	.7
BP (mm Hg)	3‡	31 ± 6	30 ± 3	.4
	7	28 ± 5	32 ± 6	.001
	10	29 ± 4	32 ± 5	.004
	24	34 ± 5	36 ± 6	.2
HR (beats/min)	3‡	149 ± 16	151 ± 17	.6
	7	158 ± 15	145 ± 10	.001
	10	157 ± 13	141 ± 12	.001
	24	153 ± 13	144 ± 14	.003
Ductal diameter (mm)	3‡	2 ± 0.9	1.9 ± 0.6	.5
	7	1.9 ± 0.7	1.5 ± 0.6	.001
	10	1.9 ± 0.6	1.4 ± 0.6	.001
	24	1.7 ± 0.8	0.9 ± 0.7	.001
Calculated UBVR (mm Hg per mL/kg/min)	3‡	0.5 ± 0.6	0.4 ± 0.2	.2
	7	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.4	.6
	10	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.3	.6
	24	0.5 ± 0.4	0.4 ± 0.2	.4
MCA velocity (m/s)	3‡	0.27 ± 0.1	0.24 ± 0.1	.4
	7	0.27 ± 0.1	0.21 ± 0.1	.6
	10	0.29 ± 0.2	0.20 ± 0.1	.2
	24	0.36 ± 0.1	0.24 ± 0.1	.2
MCA resistance index	3‡	0.77 ± 0.2	0.82 ± 0.1	.1
	7	0.80 ± 0.1	0.82 ± 0.1	.8
	10	0.81 ± 0.2	0.74 ± 0.1	.08
	24*	0.74 ± 0.4	0.76 ± 0.1	.5
MCA pulsatility index	3‡	1.76 ± 0.5	2.0 ± 1.5	.4
	7	1.86 ± 0.7	1.57 ± 0.7	.07
	10	1.71 ± 0.5	1.38 ± 0.4	.001
	24	1.49 ± 0.4	1.47 ± 0.4	.8

Data expressed as mean ± SD unless stated.

*At 24 hours, n = 47 for the placebo group.

†Presented as median, 25th to 75th interquartile range.

‡At 3 hours, these are baseline measures, before commencing study drug.

or grades 3 to 4 periventricular/intraventricular hemorrhage and death. Heart rate was higher and constriction of the ductus was slower in the infants randomized to milrinone.

Table III. Hemodynamic outcomes

	Milrinone (n = 42)	Placebo (n = 48)	P value
SVC <45 mL/kg/min	7 (17%)	9 (19%)	.8
RVO <120 mL/kg/min	6 (14%)	11 (23%)	.3
BP <24 mm Hg	21 (50%)	18 (38%)	.2
HR ≥160/min	28 (67%)	11 (22%)	.0001
Need for inotrope	19 (45%)	17 (35%)	.3
Age at starting inotrope (h)*	8.6 ± 4.3	11.4 ± 8.4	.3
Maximum dose of inotrope (μg/kg/ min)*	8.2 ± 3.8	7 ± 2.6	.3
Indomethacin (overall)	34 (81%)	33 (69%)	.2
Indomethacin (Late)	15/34 (44%)	11/33 (33%)	.2
PDA ligated	4 (9%)	2 (4%)	.7

Data expressed as number (%) unless otherwise specified.

*Mean ± SD.

Conclusions Milrinone did not prevent low systemic blood flow during the first 24 hours in very preterm infants, and no adverse effects were attributable to milrinone. Use of a preventative treatment with rescue model allowed comparison of an inotrope with placebo in this high-risk group of infants.

[Type text]

Abstract

BACKGROUND: Extremely preterm babies (delivered at <28 completed weeks of gestation) are frequently diagnosed with hypotension and treated with inotropic and pressor drugs in the immediate postnatal period. Dopamine is the most commonly used first-line drug. Babies who are treated for hypotension more frequently sustain brain injury, have long-term disability or die compared to those who are not. Despite the widespread use of drugs to treat hypotension in such infants, evidence for efficacy is lacking, and the effect of these agents on long-term outcomes is unknown.

HYPOTHESIS: In extremely preterm babies, restricting the use of dopamine when mean blood pressure (BP) values fall below a nominal threshold and using clinical criteria to determine escalation of support ('restricted' approach) will result in improved neonatal and longer-term developmental outcomes.

RESEARCH PLAN: In an international multi-centre randomised trial, 830 infants born at <28 weeks of gestation, and within 72 h of birth, will be allocated to 1 of 2 alternative treatment options (dopamine vs. restricted approach) to determine the better strategy for the management of BP, using a conventional threshold to commence treatment.

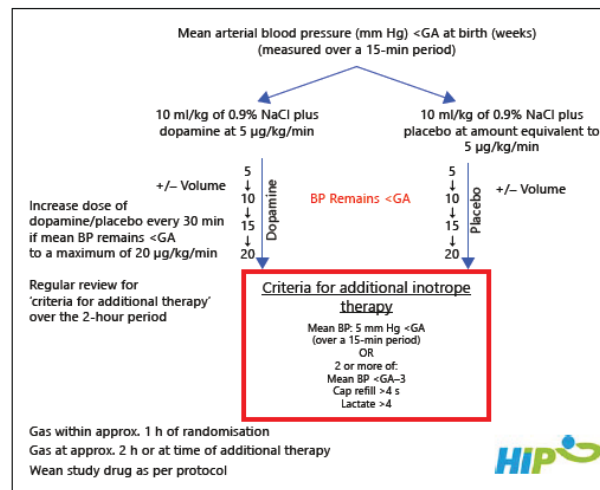


Fig. 1. Treatment algorithm for the management of low BP in extremely preterm infants during the first 72 h of life.

The first co-primary outcome of survival without brain injury will be determined at 36 weeks' postmenstrual age and the second coprimary outcome (survival without neurodevelopmental disability) will be assessed at 2 years of age, corrected for prematurity.

DISCUSSION: It is essential that appropriately designed trials be performed to define the most appropriate management strategies for managing low BP in extremely preterm babies.

Management of hypotension in preterm infants (The HIP Trial): a randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns.

Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, Cheung PY, Corcoran D, Pons G, Stranak Z, Van Laere D; HIP Consortium.

Neonatology.
2014;105(4):275-81.
doi:
10.1159/000357553.
Epub 2014 Feb 27

Study Type: Interventional Study
Design: Allocation: Randomized
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Single Blind (Outcomes Assessor)
Primary Purpose: Treatment
Hypotension in the very preterm infant (gestational age [GA] <32 wks) is a frequently occurring clinical problem. Although no real consensus

Treatment of Hypotension of Prematurity (TOHOP): a Randomized, Non-blinded Cohort

[Type text]

has been reached on the definition of hypotension in these infants, in clinical practice a mean blood pressure (mean BP) in mmHg lower than the GA age in weeks is considered to be the starting point for anti-hypotensive therapy. However, although an association between neonatal hypotension and mortality/ morbidity exists, there is no evidence of causality between hypotension (meanBP <GA in completed weeks) and neonatal mortality/morbidity. In addition, using mean BP alone as the indication of treatment of neonatal cardiovascular compromise without taking into consideration the status of tissue perfusion may lead to unnecessary exposure of neonates to vasoactive medication. This medication can be potentially harmful to these extremely vulnerable patients.

The aim of this study is to compare neonatal mortality and short-term neurodevelopmental outcome (cerebral ultrasound during the first 7 days of life, advanced MRI indices of structural brain injury at term GA) and long-term neurodevelopmental outcomes (Bayley scales of infant development III [BSID-III] at 24 months) between two groups of very preterm infants presenting with hypotension without clinical and laboratory evidence of compromised tissue perfusion during the first 3 days of life. Hypotension will be defined as the mean BP (in mm Hg) lower than the infant's GA (in weeks). Patients randomized to "Group A" will be treated according to the treatment protocol operative in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the University Medical Centre Utrecht (UMCU) while "Group B" will receive no cardiovascular support for hypotension unless they have evidence of compromised tissue perfusion and end-organ function ((i.e. near infrared-monitored regional cerebral oxygen saturation (ScO₂) <50% despite optimized ventilatory support and FiO₂ administration, plasma lactate >6 mmol/L; and/or urine output <0.6 mL/kg/hour) or mean BP >5mmHg lower than the current guideline.

The investigators hypothesize that there will be no differences between the two groups concerning short and long-term neurodevelopmental outcomes.

Clinical Trial

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01434251>

Otsingustrateegia kliinilistele küsimusele 18

[Type text]

Andmebaas	Medline (PUBMED)
Otsingustrateegia: (Key words + Mesh)	Search (((((((("volume expansion") OR "volume replacement") OR "Epinephrine"[Mesh]) OR "Dopamine"[Mesh]) OR "Dobutamine"[Mesh]) OR "Milrinone"[Mesh])) AND (((((((((((("premature infant") OR "premature infants") OR "premature newborn") OR "premature newborns") OR "premature neonate") OR "premature neonates") OR "preterm infant") OR "preterm infants") OR "preterm newborn") OR "preterm newborns") OR "preterm neonate") OR "preterm neonates"))) OR (("Infant, Premature"[Mesh]) OR "Infant, Low Birth Weight"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis; Review
	Search (((((((((((("premature infant") OR "premature infants") OR "premature newborn") OR "premature newborns") OR "premature neonate") OR "premature neonates") OR "preterm infant") OR "preterm infants") OR "preterm newborn") OR "preterm newborns") OR "preterm neonate") OR "preterm neonates"))) OR (("Infant, Premature"[Mesh]) OR "Infant, Low Birth Weight"[Mesh])) AND (((((((((((inotrop*) OR volume expansion) OR "Vasoconstrictor Agents"[Mesh]) OR "Cardiotonic Agents"[Mesh]) OR Inotropes) OR "Fluid Therapy"[Mesh]) OR "Hypovolemia"[Mesh]) OR Hypoperfusion) OR "Hemodynamics"[Mesh]) OR Haemodynamics) OR "Hypotension"[Mesh:NoExp]) Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis
Tulemuste arv	Viimased 5 aastat: SR: 2, meta-analüüsid: 2; RCT: 0 5-10 a. : SR: 3, meta-analüüsid: 2; RCT: 7
Ajaline piirang	10 aastat
Muud piirangud	English language