



**ENNEAEGSE SÜNNITUSE JA  
ENNEAEGSE VASTSÜNDINU  
PERINATAALPERIOODI  
KÄSITLUS**

**Eesti ravijuhend**

---

**RJ-P/15.1-2017**

**Soovituslik viitamine:** Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastündinu perinataalperioodi käsitlus, RJ-P/15.1-2017. Ravijuhendite nõukoda. 2017.**Otsingusõnad:** enneaegne sünnitus, enneaegne vastündinu, perinataalperiood, ravijuhend

### Ravijuhendi tööühma liikmed

Pille Andresson (juhataja)	lastearst, EPSi esindaja, TTK, ELS
Pille Vaas	naistearst, EPSi esindaja, ENS
Aune Siller	naistearst, ENSi esindaja, EPS
Kadi Ploom	naistearst, EPSi esindaja
Jana Klementsov	naistearst, EPSi esindaja, ENS
Ena Volmer	naistearst, EPSi esindaja, ENS
Liis Toome	lastearst, ELSi esindaja, EPS
Heili Varendi	lastearst, ELSi esindaja, EPS
Birgit Suits	lastearst, EPSi esindaja, ELS
Tuuli Metsvaht	anestesioloog, EASi esindaja, EPS, ELS
Vivian Arusaar	ämmaemand, EPSi esindaja, TTK
Svetlana Mürsepp	õde, EÕLi esindaja, EPS
Triinu Kalle	patsientide esindaja, MTÜ Enneaegsed Lapsed
Pille Teesalu	ämmaemand, EÄÜ esindaja, EPS

### Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Anette Aija (juhataja)	neonatoloogia eriala arst-resident, EPS, ELS
Valeria Angioni	naistearst, EPS, ENS
Imbi Eelmäe	lastearst-anestesioloog, EPS, ELS, EAS
Reet Moor	lastearst, anestesioloogia eriala arst-resident, EPS, ELS
Anne Antson	lastearst, EPS, ELS
Maie Veinla	lastearst, EPS, ELS
Liisa Perk	günekoloogia ja sünnitusabi eriala arst-resident, ENS
Annemei Jallai	günekoloogia ja sünnitusabi eriala arst-resident, ENS
Anna Vesper	metoodiline tugi

ELS – Eesti Lastearstide Selts  
 EPS – Eesti Perinatoloogia Selts  
 ENS – Eesti Naistearstide Selts  
 EAS – Eesti Anestesioloogide Selts  
 TTK – Tallinna Tervishoiu Kõrgkool  
 EÕL – Eesti Õdede Liit  
 EÄÜ – Eesti Ämmaemandate Ühing

© Eesti Haigekassa 2017  
 Lembitu 10, 10114, Tallinn  
 www.ravijuhend.ee  
 info@haigekassa.ee

ISBN 978-9949-9505-4-6  
 ISBN 978-9949-9505-5-3

# Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinu perinataalperioodi käsitus

Eesti ravijuhend

---

---




---

RJ-P/15.1-2017

Ravijuhend on valminud, lähtudes Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatust ([www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)).  
Teadusliku tõenduse kvaliteet (1)

Kõrge	Võib olla väga kindel, et sekkumise tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et sekkumise tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa olla kindel sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erinev olla.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju on tõenäoliselt hinnangutest oluliselt erinev.

### Soovituse tugevus ja suund (2)

<b>Tugev soovitus teha</b>	Soovituse tugevus peegeldab seda, kui kindel võib olla, et sekkumisest saadav kasu ületab võimaliku kahju.
<b>Soovitus pigem teha</b>	Soovituse tugevuse määravad järgmised tegurid: <ul style="list-style-type: none"> <li>• soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus;</li> <li>• teadusliku tõenduse kvaliteet;</li> <li>• patsientide eelistuste varieeruvuse määr;</li> <li>• ressursikulu.</li> </ul>
<b>Soovitus pigem mitte teha</b>	Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamik hästi informeeritud patsiente otsustaksid kõnealuse sekkumise kasuks.
<b>Tugev soovitus mitte teha</b>	Nõrga soovitusel puhul on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse sõltub isiklikest väärtustest ja eelistustest. Arst peab olema kindel, et neid on arvestatud.
<b>Tugev soovitus mitte teha</b>	Tugev soovitus on väljendatud sõnadega „tehke“, „kasutage“, nõrk soovitus väljenditega „võib teha“, „kaaluge tegemist“.
	Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi töörühma liikmete kliinilisel kogemusel ja võivad prima ravitulemi saamisel praktikas abiks olla.

# SISUKORD

LÜHENDID	7
MÕISTED	9
SISSEJUHATUS	11
SOOVITUSED ja ALGORITMID	14
ANTENATAALNE PERIOOD	26
Enneaegse sünnituse diagnostika	26
Tsentraliseerimine	27
Proaktiivne ravi (raseduskestuse korral 22 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> nädalat)	29
Loote kopsude ettevalmistus	32
Loote neuroproteksioon	35
Mikrobioloogilised uuringud rasedale	36
Antibakteriaalne ravi rasedale	37
INTRANATAALNE PERIOOD	40
Sünnitusviisi valik	40
Episiotomia	42
Raseduse prolungeerimine	43
Raseduse prolungeerimine (tokolüüs)	44
Nabaväädi klemmimine	46
ENNEAEGSE VASTSÜNDINU POSTNATAALNE PERIOOD	47
Enneaegse vastsündinu kehatemperatuuri kontroll	47
Esmane hingamistoetus	47
Esmane hingamistoetus (hapniku kontsentratsioon, FiO <sub>2</sub> )	49
Esmane hingamistoetus (saturatsioonipiirid)	50
Hemodünaamika hindamise kriteeriumid	51
Hüpotensiooni, hüpoperfusiooni ravimeetodid	53
Profülaktiline surfaktantravi	56
Surfaktantravi	57
Varajane CPAP-ravi vs. varajane surfaktantravi	59
Varajane transport	60
Parenteraalne toitmine	61
Enteraalne toitmine	63
Kofeiinravi	65
Avatud arterioosjuha	67
Antibakteriaalne ravi	70
Perekeskne ravi	73

<b>RAVIJUHENDI KOOSTAMINE</b>	<b>76</b>
<b>KASUTATUD KIRJANDUS</b>	<b>81</b>
<b>LISAD</b>	<b>109</b>
<b>Lisa 1. Perinataalstatistika</b>	<b>109</b>
<b>Lisa 2. Proaktiivne ravitaktika ähvardava enneaegse sünnituse korral</b>	<b>114</b>
<b>Lisa 3. Magneesiumsulfaadi manustamise monitoorimise tabel</b>	<b>115</b>
<b>Lisa 4. Koorionamnioniidi kliinilised tunnused</b>	<b>116</b>
<b>Lisa 5. Tokolüütiliste ravimite kasutamine</b>	<b>117</b>
<b>Lisa 6. Väga väikese sünnikaaluga vastsündinu hüpotensiooni ravi algoritm</b>	<b>119</b>
<b>Lisa 7. Euroopas 2013. a litsenseeritud surfaktandi preparaadid ja nende annused</b>	<b>120</b>
<b>Lisa 8. Soovitatud toitainete ja vedeliku tarbimine</b>	<b>121</b>
<b>Lisa 9. Püsivalt avatud arterioosjuha raviskeem</b>	<b>123</b>
<b>Lisa 10. Avatud arterioosjuha kliinilised sümptomid</b>	<b>124</b>
<b>Lisa 11. Vastsündinu varajase algusega infektsioon</b>	<b>125</b>
<b>Empiirilise antibakteriaalse ravi annused</b>	<b>127</b>
<b>Lisa 12. Soovitused perekeske arengulise ravi põhimõtete kasutamiseks</b>	<b>128</b>
<b>Lisa 13. Nahk naha kontakti alustamine enneaegsetel vastsündinutel</b>	<b>129</b>

# LÜHENDID

AAP	American Academy of Pediatrics
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
BPD (ingl <i>bronchopulmonary dysplasia</i> )	bronhopulmonaalne düsplaasia
CLD (ingl <i>chronic lung disease</i> )	krooniline kopsuhaigus
CP (ingl <i>cerebral palsy</i> )	laste tserebraalparalüüs
CPAP (ingl <i>continuous positive airway pressure</i> )	pidev positiivne rõhk hingamisteedes
CRT (ingl <i>capillary refill time</i> )	kapillaartäitumus
CRV	C-reaktiivne valk
EhhoKG	ehhokardiograafia, südame ultraheliuuring
ELBW (ingl <i>extremely low birth weight</i> )	erakordselt väike sünnikaal
ELGA (ingl <i>extremely low gestational age</i> )	erakordselt väike gestatsioonivanus
ERS	erütrotsüütide suspensioon
EvSu (ingl <i>evidence summary</i> )	tõendusmaterjali kokkuvõte
FiO <sub>2</sub> (ingl <i>fraction of inspired oxygen</i> )	hapniku osakaal sissehingatavas õhus
GBS (ingl <i>group B streptococcus</i> )	B-grupi streptokokk
GKS	glükokortikosteroid
GN	gestatsiooninädal ehk rasedusnädal
IGFBP-1 (ingl <i>insulin-like growth factor binding protein-1</i> )	insuliinisarnast kasvufaktorit siduv proteiin 1
INSURE (ingl <i>INtubation-SURfactant-Extubation</i> )	INSURE-meetod (intubatsioon, surfaktandi manustamine, ekstubatsioon)
IUGR (ingl <i>intrauterine growth restriction</i> )	üsisisene kasvupeetus
IVH (ingl <i>intraventricular hemorrhage</i> )	intraventrikulaarne hemorraagia
KKV	kopsude kunstlik ventilatsioon
KNS	kesknärvisüsteem
LBW (ingl <i>low birth weight</i> )	väike sünnikaal
LISA (ingl <i>less invasive surfactant administration</i> )	vähem invasiivne surfaktandi manustamine
NEK (ingl <i>necrotizing enterocolitis</i> )	nekrotiseeriv enterokoliit

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICU (ingl <i>neonatal intensive care unit</i> )	vastsündinute intensiivravi osakond
NIDCAP (ingl <i>newborn individualised developmental care and assessment program</i> )	enneaegsete vastsündinute individuaalset arengut ja vajadusi arvestav hooldus
NIPPV (ingl <i>nasal intermittent/non-invasive positive pressure ventilation</i> )	mitteinvasiivne positiivse rõhuga ventilatsioon
NIV (ingl <i>noninvasive ventilation</i> )	mitteinvasiivne ventilatsioon
NNK	nahk naha kontakt
PAMG-1 (ingl <i>placental alphamicroglobulin-1</i> )	platsenta alfa-1-mikroglobuliin
PDA (ingl <i>patent ductus arteriosus</i> )	avatud arterioosjuha
PEEP (ingl <i>positive end-expiratory pressure</i> )	positiivne ekspiratoorne lõpprõhk; positiivne rõhk hingamisteedes väljahingamise lõpul
PICO (ingl <i>population/patient-intervention-comparison-outcome</i> )	patsiendi-/sihtrühma-sekkumisvõrdluse tulemusnäitaja
PIP (ingl <i>peak-inspiratory pressure</i> )	inspiratoorne tipprõhk; maksimaalne rõhk hingamisteedes sissehingamisel
PPROM (ingl <i>preterm premature rupture of membranes</i> )	lootevee puhkemine ajavahemikul 22 <sup>+0</sup> –36 <sup>+6</sup> rasedusnädalat
PROM (ingl <i>premature rupture of membranes</i> )	lootevee puhkemine pärast 37. rasedusnädalat (alates 37 <sup>+0</sup> )
PVL (ingl <i>periventricular leucomalacia</i> )	periventrikulaarne leukomalaatsia
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RDS (ingl <i>respiratory distress-syndrome</i> )	respiratoorse distressi sündroom
ROP (ingl <i>retinopathy of prematurity</i> )	enneaegsuse retinopaatia
SI (ingl <i>sustained inflation</i> )	prolongeeritud ehk pikendatud sissehingamisaeg
SpO <sub>2</sub>	saturatsioon – perifeerse vere hemoglobiini hapnikuga küllastatus, mille alusel hinnatakse organismi hapnikutarvet
VLBW (ingl <i>very low birth weight</i> )	väga väike sünnikaal
VLGA (ingl <i>very low gestational age</i> )	väga väike gestatsioonivanus



# MÕISTED

Apgari hinne	vastsündinu üldseisundi hinnang dünaamikas vahetult sünni järel
Enneaegne sünnitus	regulaarsete emaka kokkutõmmete teke enne 37. rasedusnädala lõppu koos samaaegsete muutustega emakakaelas
Enneaegne vastsündinu (ingl <i>preterm infant</i> )	ajavahemikul 22 <sup>+0</sup> –36 <sup>+6</sup> rasedusnädalat sündinud laps
<b>Enneaegse vastsündinu mõiste sünnikaalu järgi</b>	
Väikese sünnikaaluga (LBW) vastsündinu	vastsündinu sünnikaaluga alla 2500 g
Väga väikese sünnikaaluga (VLBW) vastsündinu	vastsündinu sünnikaaluga alla 1500 g
Erakordselt väikese sünnikaaluga (ELBW) vastsündinu	vastsündinu sünnikaaluga alla 1000 g
<b>Enneaegse vastsündinu mõiste gestatsioonivanuse järgi sünnil</b>	
Hilisenneaegne vastsündinu	raseduskestuse korral 34 <sup>+0</sup> –36 <sup>+6</sup> nädalat sündinud laps
Möödukalt enneaegne vastsündinu	raseduskestuse korral 32 <sup>+0</sup> –33 <sup>+6</sup> nädalat sündinud laps
Väga väikese gestatsioonivanusega (VLGA) vastsündinu	raseduskestuse korral 28 <sup>+0</sup> –31 <sup>+6</sup> nädalat sündinud laps
Erakordselt väikese gestatsioonivanusega (ELGA) vastsündinu	raseduskestuse korral 22 <sup>+0</sup> –27 <sup>+6</sup> nädalat sündinud laps
Äärmiselt ebaküps vastsündinu	raseduskestuse korral 22 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> nädalat sündinud laps
Gestatsioonivanus	raseduskestus (loote vanus), mida arvutatakse ema viimase menstruatsiooni esimesest päevast nädalates ja päevades (nt 22 nädalat ja 0 päeva, väljendatakse 22 <sup>+0</sup> )
Hingamistoetus	<u>invasiivne</u> – hingamistoetus, mida viiakse läbi häälepaelte alusi või alumistes hingamisteedesse ulatava hingamistee (intubatsioonitoru, trahheostoomia kanüüli) kaudu  <u>mitteinvasiivne</u> – hingamistoetus, mida viiakse läbi invasiivset hingamisteed (intubatsioonitoru, trahheostoomia kanüüli) kasutamata
Koorionamnioniit	lootekestade põletik
Nabaväädi lüpsmine	umbes 20 cm pikkuse nabaväädi segmenti n-õ lüpsmine lapse suunas 3–4 korda
Nabaväädi varajane klemmimine (ingl <i>early cord clamping</i> )	nabaväädi klemmimine kohe sünni järel, enne 30 sekundi möödumist
Nahk naha kontakt	riieteta või mähkmega lapse asetamine vähemalt üheks tunniks lapsevanema paljale rindkerele või kõhule
Neonataal- ehk vastsündinuperiood	lapse 1.–28. elupäev

Normotermia	kehatemperatuur 36,5–37,5 °C
Perinataalperiood	ajavahemik alates raseduskestusest 22 <sup>+0</sup> nädalat kuni vastsündinu esimese sünnijärgse elunädala lõpuni
Postmenstruaalvanus (ingl <i>postmenstrual age</i> )	gestatsioonivanusele sünnil liidetud lapse sünnijärgne vanus
Preduktaalne saturatsiooninäit	perifeerne hemoglobiini hapnikuga küllastatuse näit mõõdetuna vastsündinu paremal käel
Proaktiivne ravi	aktiivne perinataalne sekkumine, mille eesmärk on vastsündinu parem tervisetulem. Proaktiivse ravi all mõistetakse üldiselt antenataalset GKS-ravi, tokolüüsi, antibakteriaalset ravi, neuroproteksiooni, keisrilõiget lootepoolsetel näidustustel, vastsündinu elustamist ja intensiivravi
Prolongeerimine	sünnituse edasilükkamine
Prolongeeritud ehk pikendatud sissehingamisaeg (ingl <i>sustained inflation</i> )	esimestel hingetõmmetel kontrollitud rõhuga (20 cm H <sub>2</sub> O) pikem sissehingamisaeg, mida kasutatakse sünnil kopsude kiirema avanemise saavutamiseks
Perepalat vastsündinute intensiivravi osakonnas	palat, kus haiglasoleku ajal saab pere ööpäev läbi koos olla
T-kontuur	T-kujuline hingamiskontuur, mis võimaldab vastsündinu elustamisel rakendada kontrollitud rõhuga hingamistoetust
Toidutaluvus/maojääk	kliiniliste sümptomiteta maojääk alla 4 ml/kg või alla 50% viimasest toidukorrast 3 tunni jooksul, ei ole vajadust vähendada toidukogust ega katkestada toitmist
Tokolüüs	sünnitustegevuse pärssimine ravimitega
Troofiline toitmine	piimaga toitmine väikestes kogustes (10–15 ml/kg päevas) ilma toidukoguseid suurendamata
Varajane enteraalne toitmine	enteraalse toitmise alustamine enne 6. elutundi
Varajane neonataalperiood	laps 1.–7. elupäev
Vastsündinu	laps vanuses 0–28 elupäeva
Väljaõppe saanud meeskond	vastavat aparatuuri omav, intensiivravi väljaõppe ja kogemustega meeskond, kes osutab abi enneaegselt sündinud lapsele
Üsasisene transport (ingl <i>in utero transport</i> )	raseda transport enne lapse sündi kõrgema etapi haiglasse, et vältida vastsündinu sünnijärgset transporti

## SISSEJUHATUS

Koostatud ravijuhendi eesmärk on ühtlustada enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinu perinataalperioodi kliinilise käsitluse põhimõtted Eestis, parandada nimetatud tervishoiuvaldkonnas perinataalabi ravikvaliteeti ning tagada tõendus põhine tervishoiukorraldus. Ravijuhend käsitleb enneaegse sünnituse ja vastsündinu perinataalperioodi peamisi ravipõhimõtteid ja korralduslikke aspekte.

Tervise Arengu Instituudi juures töötava Eesti meditsiinilise sünniregistri ([www.tai.ee](http://www.tai.ee)) andmetel toimus 2015. aastal Eestis 736 enneaegset sünnitust, nendest enne 32 gestatsiooninädalat (GN) 141 (19%). Vaatamata nüüdisaegse perinataalmeditsiini kiirele arengule ei ole enneaegse sünnituse esinemise sagedus viimastel aastakümnetel vähenenud, püüdes Eestis 5,3–5,9% piires kõikidest sünnitustest. Perinataalstatistika kohta vt täpsemalt lisa 1.

Enneaegseks sünnituseks nimetatakse regulaarsete emaka kokkutõmmete teket enne 37<sup>+0</sup> GN-i koos samaaegsete muutustega emakakaelas. Sünnitus enne 34<sup>+0</sup> GN-i on raseduse raske komplikatsioon. Vajalik on võimalikult täpselt ära tunda enneaegse sünnituse riskiga rasedad ja rakendada tänapäevasel teadusel põhinevaid ravivõtteid, nagu raseduse prolungeerimine ravimitega, sünnieelne glükokortikoidravi loote kopsude ettevalmistuseks, neuroproteksioon loote/lapse ebaküpse aju kaitseks ja antibakteriaalse ravi rakendamine rasedal vastavate näidustuste olemasolu korral, et parandada emade ja laste tervisetulemit.

Enneaegne sünnitus on üle maailma üks peamisi haigestumise ja surma põhjusi lastel varajases ja hilises neonataalperioodis ning imikueas. Vastsündinute suremus, tervise- ja arenguprobleemid on pöördvõrdelises sõltuvuses sünnikaalust ja gestatsioonivanusest sünnil.

Viimasel aastakümnel on Eestis tehtud uuringuid väga enneaegsete sünnituste ja vastsündinute ravitulemi kohta. Väga väikese gestatsioonivanusega (VLGA) laste elumus elussündidest esmase haiglaravi lõpul on viimase kümne aasta jooksul oluliselt suurenenud, ulatudes 78%-ni aastatel 2002–2003 ja 92%-ni aastatel 2011–2012 (3, 4). Elumuse paranemisega aastatel 2002–2012 ei ole kaasnud laste neonataalse haigestumise suurenemist ega esmase haiglaravi kestuse pikenemist. On märkimisväärne, et paremad tulemused on saavutatud vähem invasiivse raviga (3, 5). Samas on püsinud suur haigestumine sellistes neonataalsetesse haigustesse (intraventrikulaarne hemorraagia (IVH), perivent-

rikulaarne leukomalaatsia (PVL), nekrotiseeriv enterokoliit (NEK), bronhopulmonaalne düsplaasia (BPD), enneaegsuse retinopaatia (ROP), sepsis) (3, 6), millel on lapse hilisemale arengule negatiivne prognoostiline väärtus, ning arenguhäirete esinemine väikelapseas. 2007. aasta VLGA-lastest sündinud lastes esines mõõdukas või raske arenguhäire 12%-l kahe aasta korrigeeritud vanuses uuritud/elunud lastest ja 2011.–2012. aasta VLGA-lastest sündinud lastes 20,7%-l (22–26 kuu korrigeeritud vanuses uuritud/elunud lastest). III etapi naistekliinikutes sündinud VLGA-lastest kognitiivse ja motoorse arengu keskmised koondskoorid olid oluliselt suuremad kui maakonnahaiglates sündinud VLGA-lastel. VLGA-lastest tervisetulemused olid võrreldes ajalisena sündinud lastega kõikides uuritud valdkondades halvemad (7).

Enneaegsete vastsündinute ravi peaesmärk on viia lapse edaspidist tervist ja arengut mõjutav vastsündinute haigestumine miinimumini ning vältida raskete tüsistuste teket ja surma. Vähem invasiivsel ravitaktikal, mida on rakendatud esimestel elutundidel ja -päevadel, on oluline seos laste suremuse ja vastsündinute haigestumise vähenemisega ning sellel on positiivne mõju laste hilisemale tervisele ja arengule.

Enneaegne sünnitus ja sünd on oluline tervishoiu kuluallikas. Vastsündinute intensiivravi on küll kallis, kuid hea ravikvaliteedi korral kulutõhus meditsiiniabi, kuna nimetatud patsiendirühma on ees ootamas palju kvaliteedile kohandatud eluaastaid. 2015.–2016. aastal analüüsiti tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames väga väikeses gestatsioonivanuses sündinud laste ravitulemi ja ravi kulutõhusust Eestis kolmel perioodil ajavahemikul 2002–2012. Analüüs näitas, et VLGA-lastest elumise paranemisega Eestis ei ole kaasnenud esmase haiglaravi pikenemist. Vähenenud on laste rehospitalseerimine esimesel eluaastal, kuid mitte teisel eluaastal. Peamised hospitaliseerimise riskitegurid kahel esimesel eluaastal on meessugu ja haigused esmasel haiglaravil (8).

Eestis tehtud uuringute alusel on leitud, et VLGA-lastest ravi kvaliteedi ja hilisema tervisetulemi parandamiseks on vajalik perinataalse ja vastsündinute abi korralduse tõendus põhine ajakohastamine, perinataalmeditsiini tõendus põhiste meetodite järgimine, süstemaatiline haigete, sh enneaegsete vastsündinute terviseandmete kogumine ja analüüsimine ning riiklike ravijuhendite koostamine.

Käesoleva ravijuhendi soovitusel lähtuvad tõendus põhiste uuringute ja kliinilise praktika tulemustest, kuid ei asenda vajadust kohaldada igale patsiendile sobivat

käsitlust tema seisundi järgi. Selles patsiendirühmas on oluline individuaalne käsitlus.


Ravijuhendis ei ole antud üksikasjalikku teavet konkreetsete ravimite kohta ning nende kasutamisel tuleb lähtuda ravimi omaduste kokkuvõttest, mis on kättesaadav veebilehel [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee).

Käsitlusala, sh kliinilised küsimused, on kättesaadav veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee).

Ravijuhendis ei ole käsitletud enneaegse sünnituse preventsiiooni ega enneaegse vastsündinu haiguste diagnostikat ja ravi pärast esimest elunädalat. Kiirabiga transporditava raseda jälgimiseks on planeeritud transpordiprotokollide koostamine ravijuhendi rakenduskava osana. Proaktiivset tegevust (tokolüüs, antibiootikumravi alustamine, antenataalne ettevalmistus glükokortikosteroidiga) ähvardava enneaegse sünnituse korral saab alustada haiglatevahelise transpordi ajal, kui patsient suunatakse juba diagnoositud ähvardava enneaegse sünnitusega kõrgemasse etappi.

Ravijuhendi peamine sihtrühm on lastearstid, naistearstid, anestezioloogid-intensiivraviarstid, ämmaemandad, õed, patsiendid ja lapsevanemad.

# SOOVITUSED JA ALGORITMID

<b>ANTENATAALNE PERIOOD</b>	
<b>Enneaegse sünnituse diagnostika</b>	
<b>1</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse diagnoosimise korral soovitage teha rasedale emakakaela pikkuse hindamiseks transvaginaalse ultraheliuuringu. Kui emakakaela avatus ei ole sel viisil hinnatav, võib kasutada digitaalset palpatsiooni.
<b>2</b>	Kui ähvardava enneaegse sünnituse sümptomitega naisel enne 35 <sup>+0</sup> gestatsiooninädalat (GN) on transvaginaalsel ultraheliuuringul emakakaela pikkus 15 mm või lühem, soovitage tokolüüsi ja loote kopsude ettevalmistust glükokortikosteroidiga (GKS).
<b>3</b>	Lootevee enneaegse puhkemise kahtluse korral, kui lootevee eritumine ei visualiseeru, soovitage teha rasedale testi tupesekreedit: insuliinisarnast kasvufaktorit siduva proteiin 1 (Vag-IGFBP-1) või platsenta alfa-1-mikroglobuliini (PAMG-1) määramiseks tupekaapest.
<b>Tsentraliseerimine</b>	
<b>4</b>	Suunake ähvardava enneaegse sünnituse sümptomitega rase vastavate ravivõimalustega kõrgema etapi keskusesse.
	Ähvardava enneaegse sünnituse korral eelistage üsasisest transporti järgmiselt: <ul style="list-style-type: none"><li>- raseduskestuse korral 34<sup>+0</sup>–36<sup>+6</sup> GN-i, kui haiglas puudub lastearsti ööpäevaringne valve, vastav aparatuur ja pädev personal enneaegse vastsündinu abistamiseks, transportida patsient keskhaiglasse või piirkondlikul tasemel sünnitusabi osutavasse haiglasse;</li><li>- vähem kui 33<sup>+6</sup> GN-i kestnud raseduse korral transportida patsient üldhaiglatest ja maakondade keskhaiglatest (v.a Tallinn) piirkondlikul tasemel sünnitusabi osutavasse haiglasse;</li><li>- vähem kui 30<sup>+0</sup> GN-i kestnud raseduse korral Tallinnas transportida patsient ühte piirkondlikul tasemel sünnitusabi osutavasse haiglasse.</li></ul>
<b>Proaktiivne ravi (raseduskestuse korral 22<sup>+0</sup>–23<sup>+6</sup> GN-i)</b>	
<b>6</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –22 <sup>+6</sup> GN-i, soovitage ema ja lapse parema ravitulemi saamiseks üsasisest transporti keskusesse.
<b>7</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 23 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> GN-i, rakendage ema ja lapse parema ravitulemi saamiseks üsasisest transporti keskusesse.






<b>8</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –22 <sup>+6</sup> GN-i, soovitame lapse parema ravitulemi saamiseks antenataalset kopsude ettevalmistust GKS-iga.
<b>9</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 23 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> GN-i, rakendage lapse parema ravitulemi saamiseks antenataalset kopsude ettevalmistust GKS-iga.
<b>10</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> GN-i, soovitame lapse parema ravitulemi saamiseks rakendada tokolüüsi.
<b>11</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> GN-i, soovitame lapse parema ravitulemi saamiseks neuroproteksiooni magneesiumsulfaadiga.
<b>12</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –22 <sup>+6</sup> GN-i, ärge tehke keisrilõiget lootepoolsete näidustuste tõttu.
<b>13</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 23 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> GN-i, ärge pigem tehke keisrilõiget lootepoolsete näidustuste tõttu.
<b><i>Loote kopsude ettevalmistus</i></b>	
<b>14</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 23 <sup>+0</sup> –34 <sup>+6</sup> GN-i, kasutage lapse parema ravitulemi saamiseks antenataalset kopsude ettevalmistust GKS-iga.
<b>15</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –22 <sup>+6</sup> GN-i, soovitame lapse parema ravitulemi saamiseks antenataalset kopsude ettevalmistust GKS-iga.
<b>16</b>	Antenataalseks loote kopsude ettevalmistuseks kasutage beeta-metasooni või deksametasooni. Annustamine: lihasesisesi beetametasoon 12 mg 2 annust 24-tunnise intervalliga või deksametasoon 6 mg 4 annust 12-tunnise intervalliga.
<b>17</b>	Rasedal, kes on saanud GKS-i esialgse kuuri seitse või enam päeva tagasi, kuid kellel endiselt esineb enneaegse sünnituse risk enne 35 <sup>+0</sup> GN-i, soovitame manustada ühe GKS-i lisaannuse.
<b><i>Loote neuroproteksioon</i></b>	
<b>18</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 24 <sup>+0</sup> –31 <sup>+6</sup> GN-i, kasutage rasedal loote neuroproteksiooniks magneesiumsulfaati.

<b>19</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 32 <sup>+0</sup> –33 <sup>+6</sup> GN-i, soovitame kasutada rasedal loote neuroprotektsooniks magneesiumsulfaati.
<b>20</b>	Soovitame kasutada loote neuroprotektiivset ravi, kui sünnitus toimub tõenäoliselt järgmise 24 tunni jooksul ja hiljemalt 4 tundi enne planeeritavat sünnitust. Annustamine: veenisisesi 4–6 g magneesiumsulfaati boolusena 20–30 minuti jooksul ja edasi 1 g tunnis kuni sünnituseni maksimaalselt 24 tunni jooksul. Vt lisa 3.
 <b>21</b>	Soovitame rasedale magneesiumsulfaadi korduvat manustamist, kui sünnitus ei toimu 24 tunni jooksul pärast ravi alustamist ja enneaegse sünnituse oht tekib uuesti enne 34 <sup>+0</sup> GN-i.
<b><i>Mikrobioloogilised uuringud rasedale</i></b>	
 <b>22</b>	Ähvardava ja/või käigusoleva enneaegse sünnituse korral soovitame teha rasedal uriinikülvi.
<b>23</b>	Ähvardava ja/või käigusoleva enneaegse sünnituse korral võtke rasedalt B-grupi streptokoki (GBS) analüüs tupe alumisest kolmandikust, kaaluge kiirtesti tegemist.
 <b>24</b>	Ähvardava ja/või käigusoleva enneaegse sünnituse korral ei ole vaja teha rasedal rutiinselt külvi emakakaelast.
<b><i>Antibakteriaalne ravi rasedale</i></b>	
<b>25</b>	Lootevee enneaegse puhkemiseta, bakteriaalse infektsiooni kliiniliste tunnusteta ähvardava enneaegse sünnituse korral ärge alustage rasedal antibakteriaalset ravi.
<b>26</b>	Lootevee enneaegse puhkemisega ähvardava enneaegse sünnituse korral alustage antibakteriaalset ravi erütromütsiiniga, selle puudumise korral kasutage penitsilliini. Penitsilliiniallergia puhul kasutage klindamütsiini.
<b>27</b>	Koorionamnioniidi puhul alustage antibakteriaalset ravi laia toimespektriga antibiootikumiga, rasedust prolungeerimata.
<b>28</b>	Vältige rasedal amoksitsilliini-klavulaanhappe kasutamist vastsündinu nekrotiseeriva enterokoliidi suurenenud riski tõttu.
<b>29</b>	GBS-i kandluse või teadmata GBS-staatuse korral alustage enneaegse sünnituse ajal rasedal veenisisest profülaktilist antibakteriaalset ravi bensüülpenitsilliiniga.



<b>INTRANATAALNE PERIOOD</b>	
<b>Sünnitusviisi valik</b>	
<b>30</b>	Ärge tehke keisrilõiget, kui selle ainus näidustus on enneaegsus.
<b>31</b>	Enneaegse sünnituse korral lähtuge sünnitusviisi valikul individuaalselt sünnitusabialastest ning loote- ja emapoolsetest näidustustest.
 <b>32</b>	Enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud vähemalt 24 <sup>+0</sup> GN-i ja kui loode on tuharseisus, kaaluge keisrilõike tegemist.
 <b>33</b>	Enneaegse kaksiksünnituse korral, kui esimene kaksik on peaseisus, eelistage soovitatavalt vaginaalset sünnitust.
 <b>34</b>	Enam kui kahe loote korral soovitage keisrilõiget.
<b>Episiotoomia</b>	
 <b>35</b>	Episiotoomia ei ole enneaegse sünnituse korral rutiinselt näidustatud.
<b>Raseduse prolongeerimine</b>	
<b>36</b>	Lootevee enneaegse puhkemisega ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud kuni 34 <sup>+0</sup> GN-i, soovitage rasedust prolungeerida, kui ei esine kliinilist koorionamnioniiti. Vt lisa 4.
<b>Tokolüüs (sünnitustegevuse pärssimine ravimitega)</b>	
<b>37</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral kasutage tokolüüsi kuni 48 tundi loote kopsude ettevalmistuse, neuroproteksiooni ja transpordi eesmärgil.
<b>38</b>	Ärge kasutage tokolüüsi üle 48 tunni.
<b>39</b>	Ärge kasutage tokolüüsi järgmistes olukordades, kus raseduse prolongeerimine ei ole soovitatav: <ul style="list-style-type: none"> <li>- surnud loode,</li> <li>- loote eluks sobimatu väärarend,</li> <li>- loote hüpoksia, mis vajab kohest sekkumist,</li> <li>- äge verejooks ja/või ema ebastabiilne hemodünaamika,</li> <li>- raske preeklampsia,</li> <li>- platsenta irdumine,</li> <li>- koorionamnioniit.</li> </ul>




<b>40</b>	Kasutage tokolüüsiks valikravimina nifedipiini, kui puuduvad vastunäidustused selle ravimi kasutamiseks. Vt lisa 5.
<b>41</b>	Kui nifedipiini kasutamine on vastunäidustatud, võib alternatiivselt kasutada beetamimeetikumi (heksoprenaliin), tsüklooksügenaasi inhibiitorit (indometatsiin), oksütotsiini retseptori antagonistit (atosibaan). Vt lisa 5.
<b><i>Nabaväädi klemmimine</i></b>	
<b>42</b>	Pärast lapse sündi oodake nabaväädi klemmimisega 30–120 sekundit.
<b>43</b>	Ärge oodake nabaväädi hilise klemmimisega enneaegsel vastsündinul, kes vajab kohe elupäästvaid tegevusi.
<b>44</b>	Alternatiivina nabaväädi hilisele klemmimisele soovitage enneaegsel vastsündinul nabavääti lüpssta 3–4 korda.
<b>ENNEAEGSE VASTSÜNDINU POSTNATAALNE PERIOOD</b>	
<b><i>Kehatemperatuuri kontroll</i></b>	
<b>45</b>	Tagage enneaegsel vastsündinul seisundi esmase stabiliseerimise käigus normotermia.
<b><i>Esmane hingamistoetus</i></b>	
<b>46</b>	Enneaegsel vastsündinul, kes on sündinud enne 30 <sup>+0</sup> GN-i ja kellel on respiratoorse distressi sündroomi (RDS-i) kujunemise risk, kasutage seisundi esmasel stabiliseerimisel mitteinvasiivset hingamistoetust (CPAP, NIV).
<b>47</b>	Enneaegse vastsündinu seisundi esmasel stabiliseerimisel kasutage võimaluse korral kontrollitud rõhuga hingamistoetust (Neopuff või muu T-kontuur).
<b>48</b>	Spontaanhingamisel oleva enneaegse vastsündinu seisundi esmasel stabiliseerimisel kasutage CPAP-ravi korral hingamisteedes pidevat positiivset ekspiratoorset lõpprõhku 5–6 cm H <sub>2</sub> O.
<b>49</b>	Enneaegse vastsündinu seisundi esmasel stabiliseerimisel kontrollitud rõhuga ventileerimisel soovitage inspiratoorset tipprõhku (PIP) 20–25 cm H <sub>2</sub> O.
<b>50</b>	Enneaegse vastsündinu seisundi esmasel stabiliseerimisel vältige pikendatud sissehingamisaja (SI) kasutamist.

<b><i>Esmane hingamistoetus (hapniku kontsentratsioon, <math>FiO_2</math>)</i></b>	
<b>51</b>	Esmase hingamistoetuse rakendamisel enneaegsel vastsündinul, kes on sündinud enne 35 <sup>+0</sup> GN-i, soovitage alustada ruumiõhu või hapniku väikse kontsentratsiooniga ( $FiO_2$ 0,21–0,3), edasi tiitrida hapniku kontsentratsiooni, lähtudes produktaalse saturatsiooni väärtustest.
<b><i>Esmane hingamistoetus (saturatsioonipiirid, <math>SpO_2</math>)</i></b>	
<b>52</b>	Enne 32 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul soovitage hapnikravi kasutamisel hoida saturatsiooni ( $SpO_2$ ) väärtused 90–95% juures kuni postmenstruaalvanuseni 36 nädalat.
 <b>53</b>	Pärast 32 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul soovitage hoida hapnikravi kasutamisel $SpO_2$ väärtused 90–95% juures.
 <b>54</b>	Enneaegse vastsündinu saturatsiooniväärtuse jälgimiseks võib kasutada $FiO_2$ - $SpO_2$ automaatse korrigeerimise aparatuuri.
<b><i>Hemodünaamika hindamise kriteeriumid</i></b>	
<b>55</b>	Enneaegse vastsündinu seisundi esmasel stabiliseerimisel hinnake vereringet komplekselt järgmiste näitajate alusel: jume, kapillaartäitumus, südamelöögisagedus, keskmine vererõhk, diurees, happe-aluse tasakaal, laktaat.
<b><i>Hüpotensiooni, hüpoperfusiooni ravimeetodid</i></b>	
<b>56</b>	Ärge kasutage rutiinselt enneaegsel vastsündinul, kelle sünnikaal on alla 1500 g, ringleva veremahu asendust ja/või vasoaktiivset ravi.
 <b>57</b>	Vereringehäirega enneaegse vastsündinu ravis lähtuge hüpoperfusiooni/hüpotensiooni etioloogiast. Vt lisa 6.
 <b>58</b>	Enneaegse vastsündinu hüpotensiooni/hüpoperfusiooni, mille põhjus on verekaotus või hüpovolemia, ravige esmalt ringleva veremahu täitmisega 10 ml/kg, vajaduse järgi võib sama annust korrata.
<b>59</b>	Enneaegsel vastsündinul soovitage sepsisest tingitud või teadmata põhjusega hüpotensiooni/hüpoperfusiooni korral alustada inotroopset ravi dopamiiniga.
 <b>60</b>	Enneaegsel vastsündinul müokardi düsfunktsioonist ja/või perifeerse vaskulaarse resistentsuse suurenemisest tingitud hüpotensiooni/hüpoperfusiooni korral alustage inotroopset ravi dobutamiiniga. Vajaduse korral lisage dopamiin tiitritud annuses, kolmanda valikuna võib kasutada adrenaliini. Vt lisa 6.

<b>61</b>	Enneaegsel vastündinul soovitage vedelik- ja ravimrefraktaarse hüpotensiooni korral kasutada hüdrokortisooni. Vt lisa 6.
<b>62</b>	Enneaegsel vastündinul pigem mitte kasutada hüpotensiooni raviks milrinooni.
<b>Profülaktiline surfaktanravi</b>	
<b>63</b>	Ärge kasutage profülaktilist surfaktanravi kõikidel enneaegsetel vastündinutel.
<b>64</b>	Kasutage profülaktilist surfaktanravi raseduskestuse korral 22 <sup>+0</sup> –27 <sup>+6</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastündinul, kes vajab seisundi esmase stabiliseerimise käigus intubatsiooni.
<b>Surfaktanravi</b>	
<b>65</b>	Kasutage RDS-iga enneaegsel vastündinul eelistatult varast surfaktanravi. Manustage surfaktanti enne 26 <sup>+0</sup> GN-i sündinud RDS-iga enneaegsele vastündinule, kui FiO <sub>2</sub> on üle 0,3; ja pärast 26 <sup>+0</sup> sündinud RDS-iga enneaegsele vastündinule, kui FiO <sub>2</sub> on üle 0,4.
<b>66</b>	Eelistage surfaktandi manustamisel vähem invasiivseid surfaktandi manustamise meetodeid (INSURE/LISA). Tehke kliiniline otsus konkreetse enneaegse vastündinu seisundist lähtudes.
<b>67</b>	Kasutage RDS-iga enneaegsel vastündinul eelistatult naturaalselt surfaktanti.
<b>68</b>	Eelistage võimalikult kontsentreeritud surfaktandipreparaati (poraktant alfa). Annustamine: poraktant alfa algannus 200 mg/kg, korduv annus 100 mg/kg.
<b>69</b>	Kui RDS on raske kuluga ning püsib oluline lisahapniku ja/või invasiivse hingamistoetuse vajadus, on näidustatud surfaktandi korduv manustamine intervalliga vähemalt 6 tundi kokku mitte rohkem kui 3 annust.
<b>Varajane CPAP-ravi vs. varajane surfaktanravi</b>	
<b>70</b>	Alustage varast CPAP-ravi raseduskestuse korral kuni 30 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastündinul, kellel on hingamishäire ja kes ei vaja invasiivset hingamistoetust.

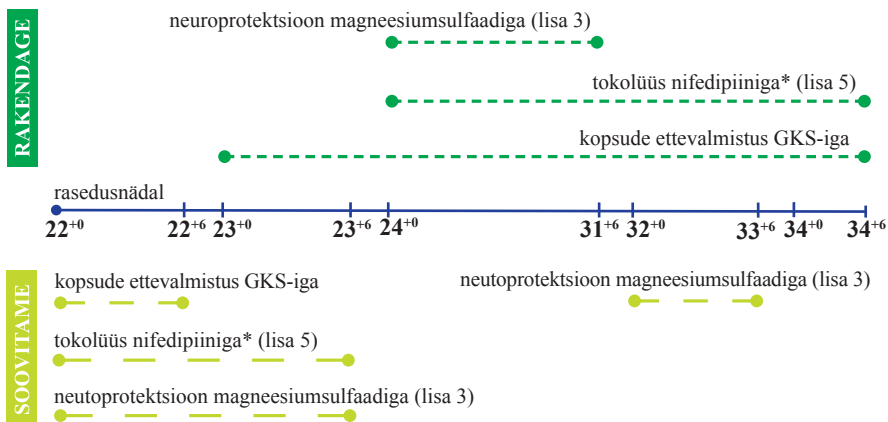
<i>Vastsündinu varajane transport</i>	
<b>71</b>	Võimaluse korral vältige enneaegse vastsündinu varast sünnijärgset transporti.
<b>72</b>	Enneaegse vastsündinu meditsiiniliseks transpordiks kasutage sellele spetsialiseerunud meeskonda.
<i>Parenteraalne toitmine, vt lisa 8</i>	
<b>73</b>	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g, keda ei ole võimalik toita piisavas mahus enteraalselt, soovitame alustada parenteraalse toitmisega esimesel elupäeval, soovitavalt esimestel elutundidel.
<b>74</b>	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g soovitame glükoosi infusiooni alustada 4–8 mg/kg minutis (5,8–11,5 g/kg päevas) ja edaspidi juhinduda vere glükoosisisalduse jälgimisest.
<b>75</b>	Ärge kasutage insuliini hüperglükeemia ennetamiseks enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g.
<b>76</b>	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g soovitame alustada aminohapete lahuste manustamist võimalikult kiiresti sünni järel, hiljemalt 24 tunni vanuselt. Ohutu on alustada aminohapete pakkumist 2–2,5 g/kg päevas, suurendades järgnevatel päevadel valgukogust kuni annuseni 3,5 g/kg päevas.
<b>77</b>	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g soovitame alustada lipiidide manustamist esimesel elupäeval. Soovitav algannus on 1,0 g/kg päevas, edaspidi suurendada taluvuse korral lipiidide kogust annuseni 3,0 g/kg päevas.
<b>78</b>	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g soovitame niisutatud kuvöösi tingimustes alustada vedeliku pakkumisega 70–80 ml/kg päevas. Enne 28 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsed vastsündinud võivad vajada rohkem vedelikku.
<b>79</b>	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g korrigeerige vedeliku pakkumist individuaalselt, arvestades seerumi naatriumikontsentratsiooni ja kaalulangust.
<b>80</b>	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g soovitame esimestel elupäevadel naatriumi pakkumist piirata, alustades sellega pärast diureesi vallandumist ning jälgides vedelikubilanssi ja elektrolüütide taset.

<b>Enteraalne toitmine, vt lisa 8</b>	
<b>81</b>	Enneaegsel vastündinul alustage enteraalset toitmist võimaluse korral oma ema rinnapiimaga, selle puudumisel doonoripiimaga, ema rinnapiima ja doonoripiima puudumisel enneaegsete piimaseguga.
<b>82</b>	Enne 28 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastündinul alustage minimaalset enteraalset toitmist esimesel elupäeval võimalikult vara, soovitatavalt esimestel elutundidel. Sobiv kogus on 0,5–2,0 ml/kg tunnis või ühel toidukorral 1 ml/kg iga 2–3 tunni järel.
<b>83</b>	Enneaegse vastündinu enteraalse toitmise taluvuse korral suurendage toidu kogust 10–30 ml/kg ööpäevas.
<b>84</b>	Enneaegse vastündinu boolusena toitmise korral suurendage toidukogust 1 ml/kg 8–12 tunni järel.
<b>85</b>	Enneaegse vastündinu pideva toitmise korral suurendage toidukogust 0,5–1,0 ml/kg 8–12 tunni järel.
<b>86</b>	Rinnapiima rikastamist soovitame alates toidukogusest 100 ml/kg ööpäevas.
<b>87</b>	Enne 32 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastündinul tagage täisenteraalset toitmisel energiavajadus 110–130 kcal/kg ööpäevas ja valguvajadus 3,0–4,5 g/kg ööpäevas.
<b>Kofeiinravi</b>	
<b>88</b>	Enneaegsel vastündinul kasutage kofeiinravi apnoe raviks ja invasiivsest hingamistoetusest võõrutamiseks.
<b>89</b>	Kofeiinravi soovitame kasutada enneaegsel vastündinul, kelle sünnikaal on alla 1250 g ja kes on mitteinvasiivsel hingamistoetusel või kellel on muu suurenenud risk invasiivse hingamistoetuse vajaduse tekkeks.
<b>99</b>	Kofeiintsitraadi annustamine: veenisisesi või suu kaudu on küllastusannus 20 mg/kg ööpäevas ja säilitusannus 5–10 mg/kg ööpäevas ühekordse annusena.
<b>91</b>	Periektstubsiooniperioodil soovitame kasutada kofeiintsitraadi suuremaid annuseid. Annustamine: veenisisesi või suu kaudu küllastusannus kuni 80 mg/kg ööpäevas, säilitusannus 20 mg/kg ööpäevas ühekordse annusena.

<b>Avatud arterioosjuha</b>	
<b>92</b>	Ärge kasutage enneaegsel vastsündinul mittesteroidset põletikuvastast ravi (ibuprofeen, indometatsiin) avatud arterioosjuha (PDA) ennetamiseks.
<b>93</b>	Ärge forsseerige enneaegsel vastsündinul diureesi (furosemiid, teofülliin) PDA ennetamiseks.
 <b>94</b>	Ärge piirake PDA ennetamiseks enneaegsel vastsündinul vedeliku manustamist alla tema füsioloogilise vajaduse.
 <b>95</b>	Enne 28 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsele vastsündinule soovitage teha ehhoKardiograafilise uuringu (ehhoKG) vanuses kuni 72 tundi.
 <b>96</b>	Pärast 28 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul soovitage teha ehhoKG kliinilise näidustuse korral.
<b>97</b>	Enne 28 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul soovitage PDA varast eesmärgistatud ravi, lähtudes ehhoKG leiust.
<b>Antibakteriaalne ravi vastsündinule</b>	
<b>98</b>	Infektsiooni riskiteguritega enneaegsel vastsündinul soovitage kasutada profülaktilist antibakteriaalset ravi. Vt lisa 11.
<b>99</b>	Kasutage enneaegsel vastsündinul empiirilise antibakteriaalse ravi esmavalikuna penitsilliini (bensülpenitsilliin või ampitsilliin) ja gentamütsiini kombinatsiooni, kui kohaliku mikrobioloogilise seire tulemusel ei ole tuvastatud resistentsust, mis nõuab muu antibiootikumi kasutamist.
<b>100</b>	Lõpetage enneaegse vastsündinu empiiriline antibakteriaalne ravi 48–72 tunni pärast, kui puudub infektsioonile viitav kliiniline ja laboratoorne leid ning bakteriaalsed külvid on negatiivsed.
<b>Perekeskne ravi, vt lisa 12 ja 13</b>	
<b>101</b>	Kohandage individuaalselt enneaegse vastsündinu hoolitsust ja ravi, soodustades tema arengut ning kaasates, arvestades ja toetades peret.
<b>102</b>	Tagage perele optimaalsed tingimused perekeskseks raviks (piiramata juurdepääs lapsele, vanemate ja personali koostöö, võimaluse korral perepalat, psühhosotsiaalne tugi).

<b>103</b>	Enneaegsel vastsündinul alustage vaginaalse sünnituse ja keisrilõike järel nahk naha kontakti ema või isaga kohe pärast seisundi esmast stabilisatsiooni, kui vastsündinu seisund seda võimaldab.
<b>104</b>	Soodustage nahk naha kontakti kogu haiglaravi jooksul, CPAP-ravi ja invasiivne hingamistoetus ei ole nahk naha kontakti vastunäidustuseks.
<b>105</b>	Nahk naha kontakti soovitame kestusega vähemalt üks tund korraga.
<b>106</b>	Enneaegsel vastsündinul viige valulike vahelesegamiste arv miinimumini, kasutage valu ja stressi leevendamiseks mittefarmakoloogilisi võtteid.

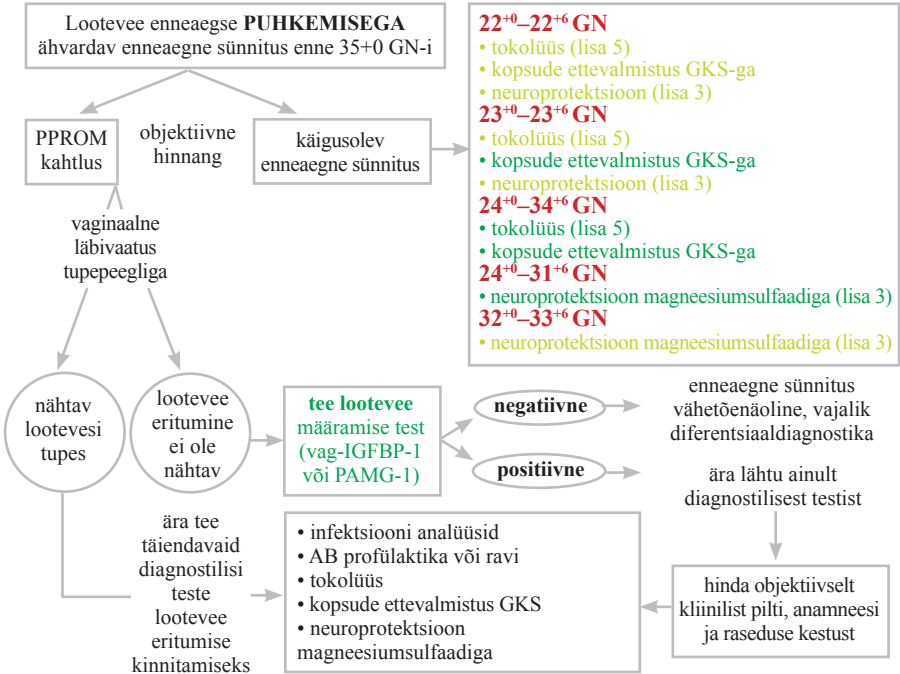
## Enneaegne sünnitus või PPRM



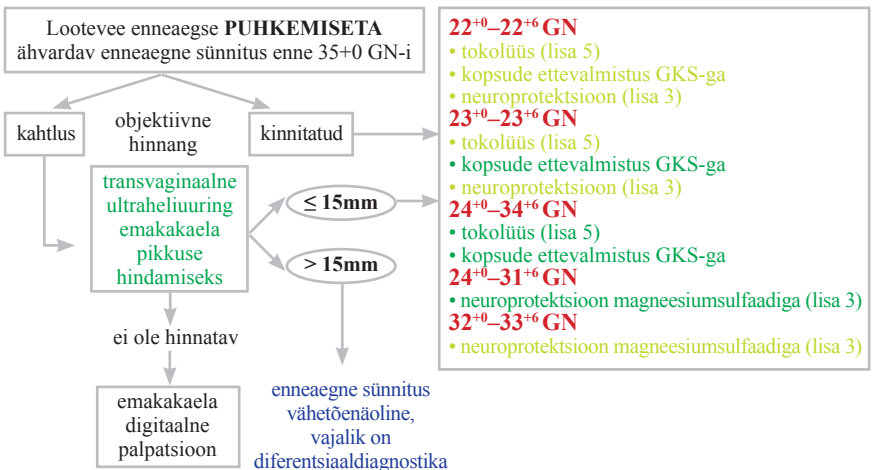
*\*) kui esineb vastunäidustus nifedipiini kasutamiseks, võib alternatiivravimitena kasutada beetamimeetikumi (heksoprenaliin), tsüklooksügenaasi-inhibiitorit (indometatsiin), oksütotsiini retseptori antagonistit (atosibaan)*



## Tegutsemine PPROM-i kahtluse korral



## Tegutsemine ähvardava enneaegse sünnituse kahtlusel



## Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali lühikokkuvõtetega

### ANTENATAALNE PERIOOD

Enneaegse sünnituse diagnostika (vt EvSu K1, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

1	Ähvardava enneaegse sünnituse diagnoosimise korral soovitame teha rasedale emakakaela pikkuse hindamiseks transvaginaalse ultraheliuuringu. Kui emakakaela avatus ei ole sel viisil hinnatav, võib kasutada digitaalset palpatsiooni.
2	Kui ähvardava enneaegse sünnituse sümptomitega naisel enne 35 <sup>+0</sup> GN-i on transvaginaalsel ultraheliuuringul emakakaela pikkus 15 mm või lühem, soovitame tokolüüsi ja loote kopsude ettevalmistust GKS-iga.
3	Lootevee enneaegse puhkemise kahtluse korral, kui lootevee eritumine ei visualiseeru, soovitame teha rasedale testi tupesekreedist: insuliinisarnast kasvufaktorit siduva proteiin 1 (Vag-IGFBP-1) või platsenta alfa-1-mikroglobuliini (PAMG-1) määramiseks tupekaapest.


NICE ähvardava enneaegse sünnituse ja sünni ravijuhendis põhineb selle teema materjal 38 prospektiivsel kohortuuringul, kus on käsitletud ähvardava enneaegse sünnituse diagnoosimist intaktse looteveepõie puhul, ning 2 prospektiivsel kohortuuringul, kus on käsitletud diagnoosimist puhkenud lootevee korral (9). Ravijuhendite põhjal on diagnostiliselt täpsem emakakaela pikkuse hindamine transvaginaalsel ultraheliuuringul (9–12). NICE ravijuhendisse kaasatud uurin-gute põhjal on ähvardava enneaegse sünnituse tõenäosus suurem, kui emakakaela pikkus on 15 mm või lühem. Sellisel juhul tuleb kaaluda terapeutilisi sekkumisi. Kui emakakaela pikkus on üle 15 mm, on enneaegne sünnitus järgmise 48 tunni jooksul ebatõenäoline (9).

Lootevee enneaegse puhkemise kahtluse korral tuleb esmalt teha vaginaalne läbivaatus tupepeegliga. Kui lootevee eritumine ei ole nähtav, võib kasutada lootevee puhkemise määramisel teste, mis põhinevad kahe spetsiifilise valgu (IGFBP-1 või PAMG-1) määramisel tupe sekreedist. Mõlema biomarkeri kontsentratsioon lootevees on suur ja lootevee puhkemisel saab neid tupe sekreedist määrata. Positiivse testi korral tuleb arvestada patsiendi kliinilist pilti, anamneesi ja raseduse kestust, et otsustada võimalik terapeutiline sekkumine (9).

Arvestada tuleb kliinilist pilti tervikuna, kasutades ultraheliuuringut abistava meetodina, et teha kindlaks patsiendid, kellel enneaegse sünnituse risk on suur, ning vältida ebavajalikke terapeutilisi sekkumisi patsientidel, kellel enneaegse sünnituse risk on väike.

Fibronektiini kohta olid uuringute tulemused väga varieeruvad, mistõttu järeldati, et fibronektiini määramine on ilmselt rohkem kasulik enneaegset sünnitust välis-tava testina, mitte kinnitava testina.

### Tsentraliseerimine (vt EvSu K2, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

<b>4</b>	Suunake ähvardava enneaegse sünnituse sümptomitega rase vastavate ravivõimalustega kõrgema etapi keskusesse.
	Ähvardava enneaegse sünnituse korral eelistage üsasisest transporti järgmiselt: <ul style="list-style-type: none"><li>- raseduskestuse korral 34<sup>+0</sup>–36<sup>+6</sup> GN-i, kui haiglas puudub lastearsti ööpäevaringne valve, vastav aparatuur ja pädev personal enneaegse vastsündinu abistamiseks, transportida patsient keskhaiglasse või piirkondlikul tasemel sünnitusabi osutavasse haiglasse;</li><li>- vähem kui 33<sup>+6</sup> GN-i kestnud raseduse korral transportida patsient üldhaiglatest ja maakondade keskhaiglatest (v.a Tallinn) piirkondlikul tasemel sünnitusabi osutavasse haiglasse;</li><li>- vähem kui 30<sup>+0</sup> GN-i kestnud raseduse korral Tallinnas transportida patsient ühte piirkondlikul tasemel sünnitusabi osutavasse haiglasse.</li></ul>

On tõestatud, et perinataalne tsentraliseerimine on GKS-i ja surfaktandi kasutamise kõrval üks kolmest sekkumisest, mis oluliselt vähendab perinataalsete surmade arvu enneaegse sünnituse korral (13). Emade ja vastsündinute parema ravitulemi saamiseks enneaegse sünnituse korral soovitatakse suunata suure riskiga rasedad spetsialiseeritud keskusesse, kus on kättesaadav kõrgema etapi neonataalne intensiivravi (14, 15).

Enamik tsentraliseerimist käsitlevast tõendusmaterjalist pärineb retrospektiivsetest kohortuuringutest ja nende põhjal tehtud süstemaatilistest ülevaadetest. Mitme uuringuga on tõestatud, et neonataalsed ravitulemid on paremad vastsündinutel, keda transporditi üsasiseselt (*in utero*), võrreldes nendega, keda transporditi sünni järel, eriti puudutab see enne 30<sup>+0</sup> GN-i sündinud lapsi (16–18).

Lastel, kes on sündinud enneaegselt väljaspool kõrgema etapi üksust, on suurem suremuse, III ja IV astme IVH, PDA, RDS-i ja nosokomiaalse infektsiooni risk (19–22).

Enneaegsetel vastsündinutel gestatsioonivanusega 22<sup>+0</sup>–28<sup>+6</sup> GN-i võib sünd kõrgema etapi üksuses vähendada BPD teket. BPD tekkimise risk on suurem II astme osakondades võrrelduna kõrgema etapi intensiivravi osakondadega (23).

Kohortuuringus, milles võrreldi enne 32<sup>+0</sup> GN-i sündinud või alla 1500 g kaalunud laste tervisetulemit, leiti, et madalama etapi haiglas sündinud ja ravitud lastel esines viie aasta vanuses rohkem ROP-d, astmat, epilepsiat ja hüperkineetilist häiret (24).

Vastsündinute intensiivravi osakondade tasemeid käsitlevates kohortuuringutes on leitud, et üksuse töömaht mõjutab vastsündinute surma ja haigestumist rohkem kui osakonna tase (25). Vastsündinutel, kes sündisid enne 33<sup>+0</sup> GN-i ja said ravi suure töömahuga vastsündinute intensiivravi osakonnas, oli neonataalsete surmade arv väiksem. Suremuse vähenemine oli eriti suur nende vastsündinute grupis, kes sündisid enne 27<sup>+0</sup> GN-i ja said ravi suure töömahuga osakonnas (26).

Kõrgemas etapis jälgitud ja ravitud rasedate haigestumus ja suremus on väiksem ning üsasisene transport parandab vastsündinu tervisetulemit (27).

Et tagada toimiv ja efektiivne haiglatevaheline infovahetus, on oluline luua optimaalne võrgustumine ja transpordiprotokollid. Efektiivse ravitulemi saamiseks on ülioluline edastada info suunavalt arstilt kõrgema etapi raviasutuse arstile. Puudulik info edastamine on üks oluline suboptimaalse ravi põhjus enneaegse sünnituse korral (28).

Transpordi ajal peab olema tagatud ema ja loote seisundi jälgimine. Hinnata tuleb ema elulisi näitajaid (arteriaalne vererõhk, südamelöögisagedus, hingamisagedus, SpO<sub>2</sub>) ning emakakontraktsioonide ja loote südamelöökide sagedust. Üsasisese transpordi vastunäidustuseks on loote ja/või ema ebastabiilne seisund, mis võib kiiresti halveneda. Samuti ei transpordita sünnitajat avanemisperioodi aktiivses faasis, kui sünnitus on vältimatu (13).

Töörühma soovitude aluseks on Eesti meditsiinilise sünniregistri perinataalne statistika ning viimasel aastakümnel Eestis tehtud uuringud väga enneaegsete sünnituste ja vastsündinute ravitulemi kohta (vt lisa 1 ja ka taustmaterjal [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)).

Sünnitusabi osutatavate haiglate jaotuse aluseks on terviseameti tegevuslubade register: <http://mveeb.sm.ee>.

Sünnitusabi- ja günekoloogiateenused:

üldhaiglad

[http://mveeb.sm.ee/ctrl/ee/Tegevusload/index/?kust=1&number=&omanik=&teenus=18044&haigla\\_liik=H288&maakond=&kehtivus=1&liigid=4&otsi=Otsi](http://mveeb.sm.ee/ctrl/ee/Tegevusload/index/?kust=1&number=&omanik=&teenus=18044&haigla_liik=H288&maakond=&kehtivus=1&liigid=4&otsi=Otsi)

keskhaiglad

[http://mveeb.sm.ee/ctrl/ee/Tegevusload/index/?kust=1&number=&omanik=&teenus=18044&haigla\\_liik=H289&maakond=&kehtivus=1&liigid=4&otsi=Otsi](http://mveeb.sm.ee/ctrl/ee/Tegevusload/index/?kust=1&number=&omanik=&teenus=18044&haigla_liik=H289&maakond=&kehtivus=1&liigid=4&otsi=Otsi)

Sünnitusabi- ja günekoloogiateenused (piirkondliku haigla mahus):

piirkondlik haigla

[http://mveeb.sm.ee/ctrl/ee/Tegevusload/index/?kust=1&number=&omanik=&teenus=18044&haigla\\_liik=H290&maakond=&kehtivus=1&liigid=4&otsi=Otsi](http://mveeb.sm.ee/ctrl/ee/Tegevusload/index/?kust=1&number=&omanik=&teenus=18044&haigla_liik=H290&maakond=&kehtivus=1&liigid=4&otsi=Otsi)

keskhaigla

[http://mveeb.sm.ee/ctrl/ee/Tegevusload/index/?kust=1&number=&omanik=&teenus=50613&haigla\\_liik=H289&maakond=&kehtivus=1&liigid=4&otsi=Otsi](http://mveeb.sm.ee/ctrl/ee/Tegevusload/index/?kust=1&number=&omanik=&teenus=50613&haigla_liik=H289&maakond=&kehtivus=1&liigid=4&otsi=Otsi)

### Proaktiivne ravi (raseduskestuse korral 22<sup>+0</sup>–23<sup>+6</sup> GN-i)

(vt EvSu K3, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

6	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –22 <sup>+6</sup> GN-i, soovitame ema ja lapse parema ravitulemi saamiseks üsasisest transporti keskusesse.
7	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 23 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> GN-i, rakendage ema ja lapse parema ravitulemi saamiseks üsasisest transporti keskusesse.
8	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –22 <sup>+6</sup> GN-i, soovitame lapse parema ravitulemi saamiseks antenataalset kopsude ettevalmistust GKS-iga.
9	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 23 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> GN-i, rakendage lapse parema ravitulemi saamiseks antenataalset kopsude ettevalmistust GKS-iga.
10	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> GN-i, soovitame lapse parema ravitulemi saamiseks rakendada tokolüüsi.
11	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> GN-i, soovitame lapse parema ravitulemi saamiseks neuroproteksiooni magneesiumsulfaadiga.
12	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –22 <sup>+6</sup> GN-i, ärge tehke keisrilõiget lootepoolsete näidustuste tõttu.
13	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 23 <sup>+0</sup> –23 <sup>+6</sup> GN-i, ärge pigem tehke keisrilõiget lootepoolsete näidustuste tõttu.

Meditiiniliste otsuste tegemine ähvardava enneaegse sünnituse korral raseduskestuses 22<sup>+0</sup>–23<sup>+6</sup> GN-i on keeruline, samuti on see väga tundlik teema lapse-

vanematele. Töörühm on soovitude koostamisel arvestanud patsientide esindaja seisukohaga ning juriidiliste ja eetiliste aspektidega.

Austraalia perinataalabi käsitleva ravijuhendi (15) järgi on proaktiivse ravi planeerimisel iga juhtum individuaalne, arvestades võimalikke prognoostilisi tegureid (gestatsioonivanus, sünnikaal, sugu, loodete arv, GKS-i eelnev manustamine, antenataalselt diagnoositud patoloogiad, sh vääraarendid) ning lapse elumuse ja haigestumise prognoosi.

Lapse elumus ja parem tervisetulem on tõenäolisem, kui tegemist on naissoost lootega, üksiksünnitusega ja gestatsioonivanuse kohta suurema sünnikaaluga lootega. Tervisetulemid ja prognoos on halvemad, kui lootel on diagnoositud raske vääraarend (nt raske aju- või südamepatoloogia, diafragmaalhernia, oluline soolehaigus, väike sünnikaal gestatsioonivanuse kohta, Doppleri ultraheliuuringul tuvastatud oluline patoloogia, lootel lootele transfusiooni sündroom) või rasedal on pikk looteveeta periood, koorionamnioniit või antenataalne verejooks.

Kõikide otsuste tegemisel tuleb kasutada perekeskset lähenemist, teavitades vanemaid igati ja põhjalikult võimalikest riskidest ning kasust emale ja lapsele. Raviplaan peab olema dünaamiline, võimaldades selle pidevat ülevaatamist ja muutmist, kui sünnitus ei leia aset kohe ning rasedus jätkub või kui ilmnevad muud prognoosi muutvad asjaolud. Vanematel on igal ajal õigus oma otsust sekkumiste kohta muuta. Kõik otsused tuleb haigusloos dokumenteerida. Iga sekkumise puhul tuleb teha individuaalne otsus selle rakendamise kohta. Ühe sekkumise rakendamine ei tähenda automaatselt kõikide sekkumiste kasutamist.

**Üsasisene transport.** Ravijuhendites on soovitatud üsasisest transporti kõrgema etapi haiglas raseduskestuse korral  $22^{+0}$ – $23^{+6}$  GN-i. Suurem tõendus põhjus on soovitada üsasisest transporti raseduskestuse korral  $23^{+0}$ – $23^{+6}$  GN-i (15, 29, 30). Prospektiivsetes kohortuuringutes (27, 31) ja metaanalüüsi tulemusena (22) on leitud, et erakordselt väikese gestatsioonivanusega (ELGA) laste sündimine III taseme (kõrgema etapi) haiglas võrreldes madalama etapi haiglas sündimisega on seotud neonataalse surma väiksema riskiga.

**Kopsude ettevalmistus.** Ravijuhendites on soovitatud loote kopsude ettevalmistust GKS-iga alates raseduskestusest  $23^{+0}$  GN-i, kuid kui rasedus on kestnud  $22^{+0}$ – $22^{+6}$  GN-i, seda ei soovitata (9, 15, 30, 32). Süstemaatiliste ülevaadete tulemusena ei ole leitud, et ähvardava enneaegse sünnituse korral enne  $26^{+0}$  GN-i oleks GKS-ist kasu lapse tervisetulemile, kuid uuringutesse oli kaasatud väga vähe ELGA-vastsündinuid (33, 34). Prospektiivne kohortuuring näitas, et nende laste puhul, kes sündisid gestatsioonivanusega  $23^{+0}$ – $25^{+0}$  GN-i ning said antenataalselt GKS-i, esines oluliselt vähem surma ja neuroloogilist kahjustust 18 ja 22 kuu vanusena, kuid enne  $23^{+0}$  GN-i sündinud lastel sellist seost ei leitud (35).

Retrospektiivse uuringu tulemuste põhjal on kopsude ettevalmistus seotud raseduskestuse korral  $22^{+0}$ – $23^{+6}$  GN-i sündinud laste suremuse olulise vähenemisega (36).

Töörühm otsustas, et arvestades GKS-ravist saadavat võimalikku kasu lapse tervisetulemile, tuleb raseduskestuses  $22^{+0}$ – $22^{+6}$  GN-i GKS-i manustamist loote kopsude ettevalmistamiseks soovitada ja alates  $23^{+0}$  GN-ist rakendada.

**Tokolüüs.** Tõendusmaterjal tokolüütiliste ravimite kasutamise kohta selles gestatsioonivanuses on väga vähene. NICE ravijuhendis ei ole soovitatud tokolüüsi rakendada raseduskestuse korral  $22^{+0}$ – $23^{+6}$  GN-i (9). RCOG on seisukohal, et kuigi tokolüüs selles gestatsioonivanuses ilmselt neonataalset tervisetulemit ei paranda, on seda mõistlik kasutada üsasisese transpordi või loote kopsude ettevalmistuse ajal (37). Prospektiivses kohortuuringus, kuhu olid kaasatud enne  $27^{+0}$  GN-i sündinud lapsed, leiti, et tokolüütilise ravi rakendamine on seotud imikusurma väiksema riskiga (31).

Tõendusmaterjali põhjal otsustas töörühm soovitada kasutada raseduskestuse korral  $22^{+0}$ – $23^{+6}$  GN-i tokolüüsi, kui on vaja võita aega raseda transpordiks kõrgema etapi haiglasse või loote kopsude ettevalmistuseks.

**Neuroproteksioon.** Ravijuhendite soovitusel on ekstrapoleeritud uuringutest, kuhu olid kaasatud enneaegsed vastsündinud alates  $23^{+0}$  GN-ist. Austraalia perinataalabi käsitlevas ravijuhendis on soovitatud neuroproteksiooni alates  $23^{+0}$  GN-ist, kui plaanitakse elu toetavaid sekkumisi. NICE ravijuhendis on soovitatud neuroproteksiooni alates  $24^{+0}$  GN-ist (9, 15).

Töörühm otsustas, et kui plaanitakse kasutada teisi elu toetavaid sekkumisi, siis soovitame raseduskestuse korral  $22^{+0}$ – $23^{+6}$  GN-i neuroproteksiooni magneesiumsulfaadiga (vt lisa 3).

**Keisrilõige lootepoolsetel näidustustel.** Tõendusmaterjal keisrilõike kohta EL-GA-laste puhul on väga vähene. Ravijuhendites ei ole soovitatud teha keisrilõiget raseduskestuse korral  $22^{+0}$ – $23^{+6}$  GN-i lootest tingitud näidustustel (9, 15, 30). Prospektiivse kohortuuringu põhjal ei vähene keisrilõike korral enne  $27^{+0}$  GN-i risk surra või haigestuda imikueas, küll aga on vastsündinu surma risk esimese ööpäeva jooksul väiksem (31). Mõned retrospektiivsed kohortuuringud on näidanud väga varieeruvaid tulemusi elumuse ja IVH kohta (15). Arvesse tuleb võtta keisrilõike tehnilist keerukust vähese raseduskestuse puhul ning sellest tulenevaid riske ema tervisele ja järgnevatele rasedustele. Retrospektiivne kohortuuring näitas, et nendel naistel, kellel oli anamneesis varajases raseduses ( $22^{+0}$ – $23^{+6}$  GN-i) tehtud keisrilõige, oli sagedamini tegemist klassikalise ehk korporaalse emakalõikega ning järgneva raseduse ajal esines rohkem emakaruptuure. Emakaruptuure oli rohkem ka naistel, kellele oli õnnestunud teha emaka madal ristilõige (38).

Tõendusmaterjal ei näita keisrilõike kindlat eelist vaginaalse sünnituse ees raseduskestuse korral 22<sup>+0</sup>–23<sup>+6</sup> GN-i. Kuna keisrilõige on tehniliselt keerukam ning selle risk ema tervisele ja järgnevatele rasedustele on suurem, ei soovita töörihm raseduskestuse korral 22<sup>+0</sup>–22<sup>+6</sup> GN-i lootepoolsetel näidustustel keisrilõiget teha ning raseduskestuse korral 23<sup>+0</sup>–23<sup>+6</sup> GN-i on see samuti pigem mittesoovitav.

Tõendusmaterjali kokkuvõte on toodud lisa 2.

Eesti Perinatoloogia Selts palus seoses ravijuhendi koostamisega advokaadibürool Lextal anda õiguslik hinnang, lähtudes Eesti õigusest, perinataalse proaktiivse ravi rakendamise kohta raseduskestuse korral 22<sup>+0</sup>–23<sup>+6</sup> GN-i. Advokaat Rainer Ratniku hinnangul lähtub Eesti õigus võimalikust lapse ravi- ja tervisetulemist. Elu kaitse algab elussünniga, Eesti õiguses ei arvestata elusalt sündinud vast-sündinu puhul tema gestatsioonivanust. Enneaegse sünnituse korral peab võtma arvesse konkreetseid meditsiinilisi näidustusi, mille rakendamise tulemuslikkus on tõendusjärgiselt tuvastatud, ning nende näidustuste põhjal valima ravivõtte. Raviviisi valikul tuleb lähtuda käesoleva ravijuhendi soovistest (vt täpsemalt õigusliku hinnangu dokumenti [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)).

### Loote kopsude ettevalmistus (vt EvSu K4, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

<b>14</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 23 <sup>+0</sup> –34 <sup>+6</sup> GN-i, kasutage lapse parema ravitulemi saamiseks antenataalset kopsude ettevalmistust GKS-iga.
<b>15</b>	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22 <sup>+0</sup> –22 <sup>+6</sup> GN-i, soovitage lapse parema ravitulemi saamiseks antenataalset kopsude ettevalmistust GKS-iga.
<b>16</b>	Antenataalseks loote kopsude ettevalmistuseks kasutage beetametasooni või deksametasooni. Annustamine: lihasesisesi beetametasoon 12 mg 2 annust 24-tunnise intervalliga või deksametasoon 6 mg 4 annust 12-tunnise intervalliga.
<b>17</b>	Rasedal, kes on saanud GKS-i esialgse kuuri seitse või enam päeva tagasi, kuid kellel endiselt esineb enneaegse sünnituse risk enne 35 <sup>+0</sup> GN-i, soovitage manustada ühe GKS-i lisaannuse.

Cochrane'i süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis on käsitletud antenataalse GKS-i (beetametasooni või deksametasooni) kasutamist võrreldes ravimi manustamata jätmisega ähvardava enneaegse sünnituse korral. Leiti, et antenataalne GKS vähendab neonataalsete surmade arvu ning RDS-i, IVH, NEK ja infektsiooni tekke riski, kahaneb vastsündinu hingamistoetuse ja intensiivravi vajadus, samuti esineb lastel hiljem vähem arengulist mahajäämust ja CP-d (33).



Prospektiivses kohortuuringus leiti, et raseduskestuse korral 23<sup>+0</sup>–25<sup>+6</sup> GN-i sündinud vastsündinutel on antenataalse GKS-ravi foonil väiksem suremus ning IVH, PVL-i ja NEK esinemise sagedus; raseduskestuse korral 22<sup>+0</sup>–22<sup>+6</sup> GN-i sündinutel esineb GKS-ide foonil vähem surmasid ja NEK-d (35).

Retrospektiivses kohortuuringus leiti, et GKS-i manustamine vähendab oluliselt raseduskestuse korral 22<sup>+0</sup>–23<sup>+6</sup> GN-i sündinud laste suremust (36). GKS-ravi gestatsioonivanuses 26<sup>+0</sup>–34<sup>+6</sup> GN-i vähendab RDS-i esinemist ning gestatsioonivanuses 26<sup>+0</sup>–29<sup>+6</sup> GN-i esineb vähem IVH-d ja neonataalsete surmade arv on väiksem (33).

Töörühm otsustas, et soovitus GKS-i manustamise kohta on kõige tugevam raseduskestuse korral 26<sup>+0</sup>–34<sup>+6</sup> GN-i, kuid GKS-ravil on teatud kasu vastsündinu tervisetulemile ka enne 26<sup>+0</sup> GN-i, mistõttu tuleks seda vastavalt kliinilisele olukorrale soovitada ja rakendada.

**Ravimi valik.** Kahes Cochrane'i süstemaatilises ülevaates on võrreldud deksametasooni ja beetametasooni kasutamist. Mõlema ravimi puhul on leitud teisega võrreldes mõningaid soodsamaid toimeid lapse tervisetulemile, kuid tõendusmaterjali põhjal ei saa teha kindlat eelistust ühe ravimi kasuks. Ühe süstemaatilise ülevaate tulemusena leiti, et nii deksametasooni kui ka beetametasooni kasutamine vähendab oluliselt neonataalsete surmade arvu ning RDS-i ja IVH esinemist (33).

Teine süstemaatiline ülevaade näitas, et deksametasooni kasutamisel vähenes IVH tekke risk rohkem võrreldes beetametasooniga, samas RDS-i ja perinataalsete surmade osas erinevust ei leitud (39).

Antenataalne GKS vähendab neonataalsete surmade arvu isegi siis, kui laps sünnib vähem kui 24 tundi pärast esimese annuse manustamist, mistõttu tuleks ravi alustada isegi juhul, kui eeldatakse, et sünnitus toimub selle aja sees (33).

Kaks enim uuritud GKS-i manustamise skeemi on 2 annust 12 mg beetametasooni lihasesisese süstena manustatuna 24-tunnise intervalliga või 4 annust 6 mg deksametasooni lihasesisese süstena manustatuna 12-tunnise intervalliga.

Töörühm otsustas, et arvestades eeltoodud tõendusmaterjali, ei saa eelistada kindlat GKS-i preparaati, mistõttu võib kasutada nii beetametasooni kui ka deksametasooni. Erandiks on üsasise kasvupeetuse ja Doppler-uuringul tuvastatud muutustega loode, kelle puhul pigem eelistada beetametasooni ning mitte kasutada korduvaid ravikuure. Uuringud on näidanud, et neuroloogiline ja kardiovaskulaarne kaugtulem üsasise kasvupeetusega lapsele võib beetametasooni kasutamisel olla parem (40–42). Üsasise kasvupeetuse ja Doppler-uuringul tuvastatud muutustega loodete puhul vajab kortikosteroidide kasutamine ja nende ohutus siiski lisauuringuid.

**Korduv ravikuur.** Süstemaatilises ülevaates leiti, et korduva(te) annus(t)e manustamise korral rasedatele, kellel enneaegse sünnituse risk püsib seitse või enam päeva pärast esialgset GKS-i manustamist, vähenes vastsündinutel RDS-i ja imiku halvema tervisetulemi (uuringutes erinevalt defineeritud; üldiselt kombineerituna neonataalne surm, RDS, III–IV astme IVH, PVL, NEK, BPD) risk võrreldes grupiga, kellele korduvat annust ei manustatud. Korduv(ad) ravikuur(id) seos(tus(id)) keskmise sünnikaalu vähenemisega, kuid gestatsiooniajaga korreleeritud sünnikaaludes erinevust ei leitud (43).


Beetametasooni korduvaid kuure ja ravimi ühekordset manustamist võrdlevas süstemaatilises ülevaates leiti, et korduva manustamise korral esines vähem RDS-i, vähenes vajadus surfaktantravi ja hingamistoetuse järele ning neonataalne haigestumine oli väiksem. Samas esines seos väiksema sünnikaalu ja väiksema peatumõõduga sünnil, samuti esines emadel rohkem koorionamniooniiti (44).

Süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsi tulemusena on leitud, et korduv beetametasooni kuur (nii üks lisaannus kui ka nädalase või kahepäevase intervalliga korratud annused) vähendab RDS-i esinemise sagedust. Üsasine kasvupeetus esines neil enneaegsetel vastsündinutel, kes olid eksponeeritud nädalase või kahepäevase intervalliga beetametasooni korduvatele ravikuuridele (45).

Kahe randomiseeritud kontrollitud uuringu põhjal vähendab üks täielik korduskuur (beetametasoon 2 x 12 mg 24-tunnise intervalliga või deksametasoon 4 x 6 mg 12-tunnise intervalliga) oluliselt RDS-i esinemise sagedust ja lisahapniku kasutamise vajadust (46, 47).

Töörühm on GKS-i korduvat manustamist puudutava otsuse tegemisel olnud teadlik, et tõendusmaterjal selle teema kohta on halva kvaliteediga ning rutiinse GKS-i lisakuuri korral ei pruugi kõrvaltoimed üles kaaluda sellest saadavat kasu. Seetõttu töörühm rutiinset korduvat ravikuuri ei soovita. Lähtudes kirjeldatud uuringute tulemustest, võib kaaluda ühekordse lisaannuse manustamist, võttes arvesse raseduskestust, aega eelmisest GKS-i manustamisest ning sünnituse tõenäosust järgmise 48 tunni jooksul. Naisi, kellele plaanitakse manustada korduvat annust, tuleb teavitada võimalikest riskidest ja kasust ning sellest, et info kaugtulemi kohta on piiratud.

## Loote neuroproteksioon (vt EvSu K5, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

18	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 24 <sup>+0</sup> –31 <sup>+6</sup> GN-i, kasutage rasedal loote neuroproteksiooniks magneesiumsulfaati.
19	Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 32 <sup>+0</sup> –33 <sup>+6</sup> GN-i, soovitage kasutada rasedal loote neuroproteksiooniks magneesiumsulfaati.
20	Soovitage kasutada loote neuroprotektiivset ravi, kui sünnitus toimub tõenäoliselt järgmise 24 tunni jooksul ja hiljemalt 4 tundi enne planeeritavat sünnitust. Annustamine: veenisisesi 4–6 g magneesiumsulfaati boolusena 20–30 minuti jooksul ja edasi 1 g tunnis kuni sünnituseni maksimaalselt 24 tunni jooksul.
 21	Soovitage rasedale magneesiumsulfaadi korduvat manustamist, kui sünnitus ei toimu 24 tunni jooksul pärast ravi alustamist ja enneaegse sünnituse oht tekib uuesti enne 34 <sup>+0</sup> GN-i.

Enneaegsus on CP peamine risktegur. Uuringutes on välja toodud, et rohkem kui 30% CP juhtumitest kujuneb välja lastel, kes on sündinud enne 32<sup>+0</sup> GN-i või kaaluvad sünnil alla 1500 g (48). Süstemaatiliste ülevaadete tulemused näitavad magneesiumsulfaadi kindlat kasu vastsündinu tervisele ega too välja kahju ema ega vastsündinu tervisetulemile. Kolme süstemaatilise ülevaate tulemused olid sarnased ja kinnitavad, et magneesiumsulfaadi manustamine ähvardava enneaegse sünnituse korral enne 34<sup>+0</sup> GN-i vähendab CP tekke riski vastsündinul ega suurenda perinataalsete surmade arvu (49–51).

Magneesiumsulfaadi manustamine neuroproteksiooni eesmärgil ähvardava enneaegse sünnituse korral on kulutõhususe analüüsi põhjal tervishoiusüsteemile kulutõhus sekkumine (52). Neuroprotektiivne mõju on suurem enneaegsetel, kes on sündinud enne 32<sup>+0</sup> GN-i (51, 53).



Magneesiumsulfaadi kasutamine ei ole seotud raskete kõrvaltoimetega emale ega vastsündinule. Magneesiumsulfaadi kasutamine võib põhjustada emal kergemaid kõrvaltoimeid, nagu kuumahood, iiveldus, higistamine ja lokaalne ärritus infusiooni piirkonnas. Raskeid kõrvaltoimeid, nagu südameseiskus, hingamise pärssimine, kopsuturse, ulatuslik sünnitusjärgne verejooks, nimetatud metaanalüüsidesse kaasatud uuringutes ei täheldatud (49–51). Vähem tõsiste kõrvaltoimete esinemine kahaneb, kui kasutatakse aeglasemat infusiooniirust (54). Magneesiumsulfaadi infusiooni ajal soovitatakse jälgida raseda vererõhku, pulssi, hingamissagedust, süvareflekse (nt patellaarrefleksid) ja diureesi. Kõrvaltoimete esinemise korral soovitatav vähendada infusiooniirust või lõpetada infusioon.

Kui nifedipiini on kasutatud tokolüüsiks või hüpertensiooni raviks, siis puuduvad vastunäidustused magneesiumsulfaadi kasutamiseks neuroproteksiooni eesmärgil. Kuigi on kirjeldatud üksikuid juhte, kus samaaegsel kasutamisel nifedipiin süvendas magneesiumsulfaadi neuromuskulaarseid kõrvaltoimeid, ei ole siiski täheldatud tõsist ohtu patsiendile ning ravimeid võib samal ajal kasutada (55).

Magneesiumravi jälgimise tabel on toodud lisa 3 (9, 55, 56).

Kuna piisava tõendusmaterjali puudumise tõttu ei ole täpselt teada, milline annus ja režiim on kõige efektiivsemad ning kas magneesiumsulfaadi korduv manustamine on vajalik, otsustas töörühm kohandada rahvusvaheliste juhendite soovitud annuste ja manustamise ajaliste kriteeriumide kohta (9, 10, 55, 56).

### Mikrobioloogilised uuringud rasedale (vt EvSu K6, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

	Ähvardava ja/või käigusoleva enneaegse sünnituse korral soovitame teha rasedal uriinikülvi.
<b>23</b>	Ähvardava ja/või käigusoleva enneaegse sünnituse korral võtke rasedalt GBS-analüüs tupe alumisest kolmandikust, kaaluge kiirtesti tegemist.
	Ähvardava ja/või käigusoleva enneaegse sünnituse korral ei ole vaja teha rasedal rutiinselt külvi emakakaelast.

**Uriinikülv.** Austraalia enneaegse sünnituse ravijuhendis on soovitatud teha ähvardava enneaegse sünnituse korral naisel uriinianalüüs ja -külv, kuigi tõendus-põhiseid uuringuid, mis näitaksid saadavat kasu ema või lapse tervisetulemile, ei leidunud (10).

Töörühm otsustas siiski, et uriinikülv tuleb teha, sest kusetraktiinfektsioon suurendab põelonefriidi, koorionamnioniidi ja enneaegse sünnituse riski ning selle puhul on antibakteriaalne ravi tõhus (57, 58).

**GBS-analüüs.** GBS on enneaegse sünnituse riskitegur ning enneaegne sünnitus on vastsündinul GBS-infektsiooni väljakujunemise riskitegur. 20 uuringut (kohortuuringud, läbilõikeuuringud ja juhtkontrolluuringud) hõlmava süstemaatilise ülevaate põhjal esineb seos enneaegse sünnituse ja sünnitusaege GBS-i kolonisatsiooni vahel (60). Euroopa neonatoloogia- ja günekoloogiaekspertid on soovitanud ähvardava enneaegse sünnituse sümptomite või PPRM-iga naistel, keda pole eelneva viie nädala jooksul GBS-i kandluse suhtes sõeluuritid, võtta GBS-analüüs vatipulgaga tupe alumise kolmandiku ja rektumi piirkonnast (61). GBS-analüüsi ei võeta emakakaelast. Kiirtestimine (GBS-PCR) GBS-i kandluse suhtes enneaegse sünnituse ajal võimaldab otsustada sünnitusaege antibakteriaalse profülaktika vajalikkuse üle.

**Bakteriaalne külv emakakaelast.** Puudub kvaliteetne tõendusmaterjal, mille kohaselt parandaks ähvardava enneaegse sünnitusega raseda emakakaelast mikrobioloogilise külvi rutiinne võtmine ema ja lapse tervisetulemit. Külvi võtmine ei aita koorionamnioniidi diagnoosimises ega ravikäsitusel ning see on seletatav koorionamnioniidi polümikroobse etiogeneesiga (62).

Asümptomaatilise bakteriaalse vaginoozi ravi ei vähenda enneaegse sünnituse riski (63). Sümptomaatiline bakteriaalne vaginooz vajab ravi, sest seda seostatakse enneaegse sünnituse ja koorionamnioniidiga (64).

Gonorröasse haigestumine on Eestis väike, mistõttu rasedaid rutiinselt selle suhtes ei testita. Klamüdioosi skriining tehakse Eestis kõigile rasedatele esmasel pöördumisel, kui analüüsi ei ole tehtud viimase kuue kuu jooksul (vt ENS-i raseduse jälgimise juhend, 2011) (65).

Eelnevast lähtudes otsustas töörihm, et rutiinne bakteriaalse külvi võtmine emakakaelast ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse korral ei ole näidustatud. Analüüsi(de) võtmise vajaduse otsustamisel tuleks lähtuda raseda anamneesist ja tervisekäitumisest.

Antenataalselt uurimata rasedal tuleb ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse korral võtta kõik rasedusaegsed infektsioonide skriininganalüüsid, s.t HIV, süüfilise, B-hepatiidi ja klamüdioosi analüüs (vt ENS-i raseduse jälgimise juhend, 2011) (65).

### **Antibakteriaalne ravi rasedale (vt EvSu K7, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))**

<b>25</b>	Lootevee enneaegse puhkemiseta, bakteriaalse infektsiooni kliiniliste tunnusteta ähvardava enneaegse sünnituse korral ärge alustage rasedal antibakteriaalset ravi.
<b>26</b>	Lootevee enneaegse puhkemisega ähvardava enneaegse sünnituse korral alustage antibakteriaalset ravi erütromütsiiniga, selle puudumise korral kasutage penitsilliini. Penitsilliiniallergia puhul kasutage klindamütsiini.
<b>27</b>	Koorionamnioniidi puhul alustage antibakteriaalset ravi laia toimespektriga antibiootikumiga, rasedust prolungeerimata.
<b>28</b>	Vältige rasedal amoksitsilliini-klavulaanhappe kasutamist vastsündinu nekrotiseeriva enterokoliidi suurenenud riski tõttu.
<b>29</b>	GBS-i kandluse või teadmata GBS-staatuse korral alustage enneaegse sünnituse ajal rasedal veenisest profülaktist antibakteriaalset ravi bensüülpenitsilliiniga.

Antibakteriaalse ravi kohta enneaegse sünnituse korral on tehtud kaks metaanalüüsi (66, 67), mis rajanevad kõrge kvaliteediga randomiseeritud kontrollitud uuringutel ORACLE I ja ORACLE II (68, 69), milles analüüsiti antibakteriaalse ravi mõju emade ja laste tervisele enneaegse sünnituse korral PPRM-iga ja puhkemata looteveega rasedatel. Samade uuringute alusel tehti seitsme aasta vanuses laste kaugtulemi analüüs (70, 71).

Antibakteriaalse ravi kasutamise metaanalüüsi tulemused näitasid ähvardava enneaegse sünnituse korral puhkemata looteveega rasedatel infektsiooni esinemise sageduse vähenemist neil, kes olid saanud antibakteriaalset ravi. Samas suurenes antibakteriaalset ravi saanud rasedate rühmas neonataalsete surmade arv (67). Seitsme aasta vanuses laste kaugtulemi analüüs näitas lastel, kelle emad olid saanud antibakteriaalset ravi puhkemata lootevee korral, enam CP-d võrreldes platseeborühmaga (71). Kui rasedal ei esine kliinilist infektsiooni ja lootevesi ei ole puhkenud, pole antibakteriaalse ravi alustamine näidustatud, kuna puuduvad andmed selle positiivse mõju kohta vastündinu lähitulemile ja teada on selle ravi negatiivne mõju laste neuroloogilisele arengule (10, 67, 72).

PPROM-i korral pikendab antibakteriaalse ravi alustamine rasedust, vähendab koorionamnioniidi ja neontaalse infektsiooni esinemise sagedust, surfaktant- ja hapnikravi vajadust ning haiglast väljakirjutamisel patoloogilise aju ultrahelileiuga laste arvu. Antibakteriaalse ravi rühmas võrreldes platseeborühmaga ei esine olulist perinataalsete surmade arvu vähenemist (9, 66, 72, 73) ja laste kaugtulemis funktsionaalsete häirete esinemise sageduse erinevust (70).

**Antibiootikumi valik.** Ähvardava enneaegse sünnituse korral lootevee enneaegse puhkemisega rasedatel soovitatakse valikravimina kitsa toimespektriga antibiootikumi. Mitmes ravijuhendis on soovitatud valikravimina kasutada erütromütsiini (annus 250 mg x 4), kuna see on kõige põhjalikumalt uuringus ORACLE testitud. Alternatiivravimina pakutakse penitsilliini (9, 10, 73). Soovitatav antibakteriaalse ravi kestus on maksimaalselt 10 päeva (9, 73).

On tõestatud, et amokitsilliin-klavulaanhappe kasutamine rasedal on seotud vastündinul nekrotiseeriva enterokoliidi esinemise suurenemisega ja selle preparaadi manustamist soovitatakse vältida (9, 66, 67).




**Koorionamnioniit.** Koorionamnioniit on oluline ema ja vastündinu surma põhjus. Metaanalüüside tulemused näitavad, et koorionamnioniit on vastündinul seotud suurema riskiga NEK (74) ja CP (75) tekkeks ning emal metroendometriidi ja sepsise tekkeks. Randomiseeritud uuringute tulemused näitavad, et koorionamnioniidi diagnoosimisel tuleb antibakteriaalset ravi alustada laia toimespektriga antibiootikumiga, et vähendada koorionamnioniidiga seotud tüsistuste teket nii emal kui ka vastündinul (10, 62, 76).

Kliinilise koorionamnioniidi diagnoos põhineb mitme tunnuse kombinatsioonil ega tohi toetuda vaid ühele kliinilisele tunnusele (nt CRV sisalduse suurenemine, leukotsütoos või kardiotokogrammi muutused) (9). Koorionamnioniidi kliinilised tunnused (10, 62) on toodud lisas 4.

**GBS-i profülaktika.** Enneaegne sünnitus on vastsündinul varajase ja hilise GBS-infektsiooni väljakujunemise suur riskitegur. Töörühma soovitus GBS-i antibakteriaalse profülaktika kohta tugineb Euroopa neonatoloogia ja günekoloogia eriala ekspertide koostatud protokollile (61), kus on soovitatud GBS-i antibakteriaalset profülaktikat enneaegse sünnituse korral kõigile GBS-i kandlusega ja teadmata GBS-staatusega rasedatele. Haiglasse saabumisel soovitatakse rasedal, keda pole eelneva viie nädala jooksul GBS-i kandluse suhtes sõeluuritud, võtta GBS-analüüs vatipulgaga tupe alumise kolmandiku ja rektumi piirkonnast (61). GBS-analüüsi ei võeta emakakaelast. Kiirtestimine (GBS-PCR) GBS-i kandluse suhtes enneaegse sünnituse ajal võimaldab otsustada sünnitusaegse antibakteriaalse profülaktika vajalikkuse üle (61, 73, 77, 78).

## INTRANATAALNE PERIOOD

Sünnitusviisi valik (vt EvSu K8, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

<b>30</b>	Ärge tehke keisrilõiget, kui selle ainus näidustus on enneaegsus.
<b>31</b>	Enneaegse sünnituse korral lähtuge sünnitusviisi valikul individuaalselt sünnitusabialastest ning loote- ja emapoolsetest näidustustest.
 <b>32</b>	Enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud vähemalt 24 <sup>+0</sup> GN-i ja kui loode on tuharseisus, kaaluge keisrilõike tegemist.
 <b>33</b>	Enneaegse kaksiksünnituse korral, kui esimene kaksik on peaseisus, eelistage soovitatavalt vaginaalset sünnitust.
 <b>34</b>	Enam kui kahe loote korral soovitage keisrilõiget.

Ravijuhendites on soovitatud sünnitusviisi valikul individuaalset lähenemist ning otsuse tegemist koos vanematega, neid eelnevalt kõigist riskidest ja kasust informeerides (9, 10, 79).

Cochrane'i süstemaatilises ülevaates, mis hõlmas enneaegseid sünnitusi raseduskestuse korral 26<sup>+0</sup>–33<sup>+6</sup> GN-i, leiti, et keisrilõike ja vaginaalsel teel sündinud lastel ei esinenud erinevusi järgmistes näitajates: sünnitrauma; perinataalne asfüksia; 5. minuti Apgari hinne; HIE, RDS-i, vastündinu krampide ja perinataalsete surmade esinemise sagedus; vastündinute invasiivse hingamistoetuse vajaduse kestus ja lisahapniku vajadus (80).

RCOG ülevaate põhjal leiti, et raseduskestuse korral 22<sup>+0</sup>–24<sup>+6</sup> GN-i oli keisrilõike teel sündinud laste neonataalsete surmade arv väiksem, kuid seda vaid esimesel elupäeval. Alla 1500 g kaaluvatel vastündinutel oli keisrilõige seotud paremate tervisetulemitega, kui enneaegsusega kaasnes koorionamnioniit (37). Samased tulemused leiti prospektiivses populatsioonipõhises vaatlusuuringus, kus oli käsitletud eriti enneaegsete (kuni 27<sup>+0</sup> GN-i) vastündinute sünnitusviisi – keisrilõige vähendas vastündinute surma esimesel elupäeval, kuid mitte hiljem (81).

Suure valimiga retrospektiivses kohortuuringus, kus võrreldi loote peaseisu korral vaginaalset sünnitust keisrilõikega ja kus raseduskestus oli 24<sup>+0</sup>–27<sup>+6</sup> GN-i, ei leitud erinevust vastündinute tervisetulemis. Raseduskestuse korral 28<sup>+0</sup>–31<sup>+6</sup> nädalat ei leitud keisrilõiget ja vaginaalset sünnitust võrreldes erinevusi neonataalsete surmade arvus, kuid planeeritud vaginaalse sünnituse grupis esines vä-



hem perinataalset asfüksiat ja RDS-i ning invasiivse hingamistoetuse vajadus oli väiksem; samas suurenes IVH esinemise sagedus (82). IUGR-vastsündinutel raseduskestuse korral 25<sup>+0</sup>–33<sup>+6</sup> nädalat ei ole keisrilõige seotud parema neonataalse tervistulemiga, kuid on seotud RDS-i tekke suurema riskiga (83).

Ravijuhendites on soovitatud peaseisus loote korral eelistada vaginaalset sünnitust (9, 10, 79).

**Sünnitusviisi valik tuharseisu korral.** Tuharseisu korral, kui rasedus on kestnud 26<sup>+0</sup>–36<sup>+6</sup> GN-i, võib kaaluda sünnitust keisrilõike teel, teavitades ema, et selle teema kohta tõenduspõhised uuringud puuduvad (9, 10). RCOG tuharseisu käsitlevas ravijuhendis ei ole rutiinselt keisrilõiget soovitatud, kuid eraldi on välja toodud, et otsus keisrilõike kohta tuleb teha koostöös vanematega (84).

*The Consortium on Safe Labor*'i uuringus leiti, et tuharseisu korral, kui rasedus oli kestnud 24<sup>+0</sup>–27<sup>+6</sup> GN-i, oli planeeritud vaginaalne sünnitus võrreldes planeeritud keisrilõikega seotud neonataalsete surmade suurema arvuga, kuid samas esines selles rühmas vähem neonataalset sepsist ja invasiivse hingamistoetuse vajadust. Planeeritud vaginaalsetest sünnitustest tuharseisu korral, kui rasedus oli kestnud 28<sup>+0</sup>–31<sup>+6</sup> GN-i, õnnestus vaid 17,2% ja üldine neonataalsete surmade osakaal selles rühmas oli 2,9%. Planeeritud vaginaalne sünnitus tuharseisu korral võrreldes planeeritud keisrilõikega oli seotud rohkemate neonataalsete surmadega (82).

Prospektiivses populatsioonipõhises vaatlusuuringus leiti, et tuharseisu korral, kui rasedus oli kestnud kuni 27<sup>+0</sup> GN-i, on vaginaalne sünnitus seotud neonataalsete surmade suurema arvuga ning neuroloogilise arengu suurema mahajäämusega 2,5 aasta vanuselt (81).

**Emade tervisetulem.** Keisrilõige enneaegse sünnituse korral on tehniliselt raskem ega ole lapsele täiesti ohutu. Vajalikuks võib osutada klassikaline ehk korporaalne keisrilõige, mida seostatakse ema terviseriskide (armi dehistsents, emaka rebend, platsenta peetumine, ema surm) suurenemisega järgnevate raseduste ajal (10). Puudub info emade hospitaliseerimise kohta intensiivraviosakonda, kuid erakorralise keisrilõike grupis on kirjeldatud tunduvalt rohkem sünnitusjärgseid komplikatsioone (haava dehistsents, süvaveenitromboos, endotoksiline šokk, puerperaalne sepsis). Sünnitusjärgse verejooksu puhul erinevusi ei leitud (80). Emade rahulolu kohta info puudub.

Töörühm otsustas tõendusmaterjali põhjal soovitada teha sünnitusviisi valik raseduskestuse korral 22<sup>+0</sup>–23<sup>+6</sup> GN-i, lähtudes sünnitusabi ja emapoolsetest näidustustest (nt platsenta irdumine, raske preeklampsia, eklampsia), mitte niivõrd lootepoolsetest põhjustest, ning keisrilõiget rutiinselt mitte soovitada. Keisrilõiget võib kaaluda, kui rasedus on kestnud üle 24 nädala ja loode on tuharseisus.

**Sünnitusviisi valik mitmikraseduse korral.** ACOG praktilises juhendis mitmikute sünnitusviisi valiku kohta on kirjas, et kaksikrasedus üksi ei ole keisrilõike näidustus ning otsuse tegemisel tuleb lähtuda amniaalsusest/koriaalsusest, loodete seisust, raseduskestusest ja abiosutaja pädevusest. ACOG ekspertide konsensusliku arvamuse põhjal tuleks raseduskestuse korral 32<sup>+0</sup> või rohkem nädalat esimese loote peaseisu puhul eelistada vaginaalset sünnitust. Puuduvad uuringud sünnitusviisi kohta rohkem kui kahe lootega raseduse korral, kuid nimetatud juhendis ei ole ka siis välistatud vaginaalset sünnitust (79).

Kanada günekoloogide ühingu soovitus (85) kohaselt tuleks plaaniline keisrilõige teha kaksikraseduse korral (loodete prognooskaal üle 2500 g) monoamniaalsete kaksikute ja Siiami kaksikute puhul ning samadel põhjustel, mis üksikloote puhul.

Vaginaalne sünnitus on näidustatud esimese loote peaseisu ja teise loote tuharseisu (loodete prognooskaal 1500–4000 g) korral, kui naistearst on võimeline vastu võtma tuharseisu sünnitust. Puudub tõendus põhisis sünnitusviisi eelistamise kohta esimese loote peaseisu ja teise loote tuharseisu korral, kui loodete prognooskaal on 500–1500 g (85).

Süsteematises ülevaates ja metaanalüüsis, kus käsitleti sünnitusviisi kaksikraseduse korral, leiti, et plaaniline keisrilõige esimese loote tuharseisu korral võib parandada 5. minuti Apgari hinnet, kuid muus osas puudub tõendusmaterjal, mis toetaks plaanilise keisrilõike tegemist kaksikraseduse korral (86).

Töörühma hea tava suunis enam kui kahe loote korral, võttes arvesse võimalikke komplikatsioone ning raskendatud jälgimist sünnituse ajal, on sünnitus keisrilõike teel.

### **Episiotomia (vt EvSu K9, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))**



Episiotomia ei ole enneaegse sünnituse korral rutiinselt näidustatud.

Seda teemat käsitlevaid süsteematisi ülevaateid, metaanalüüsi ega randomiseeritud kontrollitud uuringuid ei leidunud, samuti ei olnud teemat kajastatud üheski ravijuhendis.

Selle teema kohta on uuringuid vähe ja need on madala kvaliteediga (3 ülevaateartiklit), kuid nendest ilmneb, et episiotomia rutiinne kasutamine enneaegsete vastsündinute tervisetulemit ei paranda (87, 88).

Kuna selle teema kohta puudub tõendus põhine materjal, mis pooldaks episiotoo-

mia tegemist, otsustas töörihm pärast 37 täisrasedusnädalat tehtud süstemaatilise ülevaate põhjal, et rutiinne episiotomia ei ole näidustatud ning episiotomia tuleb teha vaid sünnitusabist lähtuval näidustusel (89).

### Raseduse proloneerimine (vt EvSu K10, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

36

Lootevee enneaegse puhkemisega ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud kuni 34<sup>+0</sup> GN-i, soovitame rasedust proloneerida, kui ei esine kliinilist koorionamnioniiti.

Väga kvaliteetsetes rahvusvahelistes juhendites on soovitatud lootevee enneaegse puhkemise korral proloneerida rasedust 34<sup>+0</sup> GN-ini (73, 90). Kohene sünnitus induksioon parandab neonataalset tulemit vaid koorionamnioniidi korral (91). Otsus, kas PPRM-i korral kutsuda sünnitus kohe esile või pikendada rasedust, peab rajanema riskianalüüsil, milles hinnatakse koorionamnioniidi riski võrreldes enneaegsusest tingitud riskidega.

Puuduvad uued randomiseeritud uuringud, milles oleks võrreldud proloneerimise taktikat kohese sünnituse taktikaga PPRM-i ravi (profülaktiline antibakteriaalne ravi, loote kopsude ettevalmistus) tingimustes. Viimased uuringud sel teemal pärinevad 1990. aastatest (92–94). Nende uuringute põhjal koostatud süstemaatilistes ülevaadetes on soovitatud PPRM-i korral rasedust pikendada 34<sup>+0</sup> GN-ini, kuna varajasem sünnitus suurendab neonataalsete surmade ja keisrilõigete arvu (95, 96). Raseduse pikendamine vähendab vastsündinul sünni järel RDS-i esinemise sagedust, kuid rasedat tuleb teavitada võimalikust koorionamnioniidi riskist ja sellest tulenevatest ohtudest lapsele (96, 97). Raseduse proloneerimise kestus ja koorionamnioniit on olulised PVL-i riskitegurid (91), kuna 60–100%-l lastest areneb PVL-i korral välja CP. Koorionamnioniidi diagnoos on keeruline, sest selle kulg on sageli subkliiniline ning haiguse algfaasis esineb palavikku ja põletikunäitajate sisalduse suurenemist harva. Vt lisa 4.

Randomiseeritud kontrollitud uuringus käsitleti antenataalset lootevee puhkemist raseduskestuse korral 34<sup>+0</sup>–36<sup>+6</sup> GN-i. Kahe rühma – induksioon vs. proloneerimine – võrdlemisel ei leitud erinevusi neonataalse sepsise, RDS-i, hüpoglükeemia ega hüperbilirubineemia esinemise sageduses. Keisrilõigete arv oli mõlemas rühmas sarnane. Autorid järeldasid, et raseduse pikendamine 37<sup>+0</sup> GN-ini võib olla põhjendatud juhul, kui ei esine GBS-i kandlust (98–101).

## Raseduse prolongeerimine (tokolüüs) (vt EvSu K11, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

37	Ähvardava enneaegse sünnituse korral kasutage tokolüüsi kuni 48 tundi loote kopsude ettevalmistuse, neuroproteksiooni ja transpordi eesmärgil.
38	Ärge kasutage tokolüüsi üle 48 tunni.
39	Ärge kasutage tokolüüsi järgmistes olukordades, kus raseduse prolongeerimine ei ole soovitatav: <ul style="list-style-type: none"><li>- surnud loode,</li><li>- loote eluks sobimatu väärarend,</li><li>- loote hüpkosia, mis vajab kohest sekkumist,</li><li>- äge verejooks ja/või ema ebastabiilne hemodünaamika,</li><li>- raske preeklampsia,</li><li>- platsenta irdumine,</li><li>- koorionamnioniit.</li></ul>
40	Kasutage tokolüüsiks valikravimina nifedipiini, kui puuduvad vastunäidustused selle ravimi kasutamiseks.
41	Kui nifedipiini kasutamine on vastunäidustatud, võib alternatiivselt kasutada beetamimeetikumi (heksoprenaliin), tsüklooksügenaasi inhibiitorit (indometasiin), oksütotsiini retseptori antagonistit (atosibaan).

Enneaegse sünnituse patofüsioloogia on keeruline ning selles on oluline roll nii emakasisesel põletikul kui ka emakalihase ülevenitusel, isheemial ja verejooksul. Emaka kontraktsioonid ei pruugi olla enneaegse sünnituse esmaseks ilminguks. Tavaliselt eelneb neile detsiduaalne aktivatsioon ja muutuste teke emakakaelas (lühenemine, lamnemine). Seetõttu ei ole ainult kontraktsioonide pärssimisele suunatud ravi (tokolüüs) alati tõhus ega vähenda enneaegse sünnituse esinemise sagedust (102).

Tokolüütiliste ravimitega sünnituse edasilükkamine 48 tunni võrra aitab võita aega loote kopsude ettevalmistuseks ja raseda transpordiks kõrgema etapi haiglas (9, 10, 103).

Ei leidu tugevat tõenduspõhisust selle kohta, et tokolüütilised ravimid parandavad perinataalset tulemit. Tokolüütiliste ravimite ja platseebo võrdluses ei ole leitud erinevusi raseduse jätkumise kestuses, neonataalses haigestumises (RDS, IVH), perinataalsete surmade arvus (104–106) ega laste tervise kaugtulemis (9, 10, 13, 103)

Süsteemaatilised ülevaated on näidanud, et säilitav tokolüüs (kestusega üle 48 tunni) ei ole kasulik ema ega lapse tervisele ja seetõttu seda ei soovitata. Tokolüüs on vastunäidustatud, kui see võib emale või lapsele kahju teha (9, 10, 103).

Tokolüütiliste ravimite tõhususe ja kõrvaltoimete analüüsid on näidanud, et parim tulemus enneaegse sünnituse edasilükkamisel 48 tunni võrra võrreldes platseeboga saadi tsüklooksügenaasi inhibiitoritega (indometatsiin); sellele järgnesid kaltsiumikanali blokaatorid (nifedipiin), beetamimeetikumid (heksoprenaliin) ja oksütotsiini retseptorite antagonist (atosibaan). Vastsündinute RDS-i puhul ei olnud ükski nimetatud ravimist platseebost efektiivsem. Kõige enam kõrvaltoimeid, mis nõudsid ravi lõpetamist, on täheldatud beetamimeetikumidega ravitute rühmas (107).

## Preparaadi valik

**Kaltsiumkanali blokaatorid (nifedipiin).** Tokolüüsi esmavaliku preparaat on nifedipiin, mis on süstemaatiliste ülevaadete tulemuste põhjal tõestatud efektiivsem võrreldes beetamimeetikumide, platseebo või ravimata jätmisega. Nifedipiinil on võrreldes beetamimeetikumidega vähem kõrvaltoimeid ja ta parandab neonataalset tulemit – vastsündinutel esineb vähem RDS-i, NEK-d ja vajadust intensiivraviks. Nifedipiini kasutamise vastunäidustuseks on ema hüpotensioon ja südamehaigused (107–109).

**Beetamimeetikumid (heksoprenaliin).** Praegu kasutatakse Eestis tokolüütiliseks raviks enim beetamimeetikume. Süstemaatiliste uuringute põhjal on leitud, et võrreldes platseeboga on beetamimeetikumid efektiivsemad raseduse pikendamises 48 tunni võrra, kuid ei vähenda RDS-i, perinataalsete ja neonataalsete surmade arvu. Beetamimeetikumidel esineb palju kõrvaltoimeid: valu rindkeres, kopsuturse, ema ja loote tahhükardia, treemor, peavalu. On kirjeldatud raskest kopsutursest tingitud ema surmasid. Beetamimeetikume tuleb kasutada ettevaatusega ja pigem mitte esmavaliku preparaadina (9, 10, 103).

**Oksütotsiinireseptorite antagonistid (atosibaan).** Oksütotsiinireseptorite antagonistid on kõige uuem tokolüütiliste ravimite grupp. Nifedipiiniga võrreldes on leitud raseduse prolongeerimises paremaid tulemusi nifedipiinirühmas, samas on emapoolseid kõrvaltoimeid vähem kirjeldatud atosibaanirühmas (107, 109, 110). Ravijuhendites on soovitatud atosibaani teise valiku preparaadina, kuna tal on kõige vähem kõrvaltoimeid (9, 103). Eestis ei ole atosibaan praegu kättesaadav, seda eelkõige oma kõrge hinna tõttu.

**Tsüklooksügenaasi inhibiitorid (indometatsiin).** Uuringutega on tõestatud tsüklooksügenaasi inhibiitorite efektiivne tokolüütiline toime võrreldes platseebo ja beetamimeetikumidega. Indometatsiinil on nifedipiiniga analoogne positiivne toime, kuid indometatsiini kasutamine on piiratud, sest põhjustab lootel arterioosjuha sulgumist (111). Lühiajaline kasutamine on ilmselt pöörduva toimega, kuid pikaajaline manustamine võib põhjustada loote ja vastsündinu pulmonaalset hüpertensiooni, loote neerufunktsiooni häireid ja sellest tingitud oligohüdramnioni ning sünni järel NEK-d. Indometatsiini on seetõttu lubatud kasutada vaid lühiajaliselt, enne 28<sup>+0</sup> GN-i, kui teised tokolüütilised ravimid on vastunäidustatud (nt ema südamehaigus) (10).

Ravimite kombinatsioone ei ole soovitatav kasutada, sest kõrvaltoimed võivad kumuleeruda, samuti ei saada paremat ravitulemit (112).

Soovituslik raviskeem on toodud lisas 5 (10, 103).

### Nabaväädi klemmimine (vt EvSu K12, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

42	Pärast lapse sünni oodake nabaväädi klemmimisega 30–120 sekundit.
43	Ärge oodake nabaväädi hilise klemmimisega enneaegsel vastsündinul, kes vajab kohe elupäästvaid tegevusi.
44	Alternatiivina nabaväädi hilisele klemmimisele soovitage enneaegsel vastsündinul nabavääti lüpsata 3–4 korda.

Oodates nabaväädi klemmimisega 30–120 sekundit, saab vastsündinu platsentast lisaverd, mida seostatakse sünni järel vereringluse parema stabiilsusega, suuremate hemoglobiini väärtustega, vereülekande vähenenud vajadusega, IVH (kõik astmed) ja NEK esinemise vähenenud sagedusega (14, 113–117).

Kui ema on lapse sünni hetkel saanud oksütotsiini, ei ole juhul, kui laps paikneb ema kõhul, platsentaarse transfusiooni mahus erinevust. Lihasesisesi manustatud uterotoonilised ravimid suure tõenäosusega platsentaarset transfusiooni ei mõjuta (118).

Kui ei ole võimalik rakendada nabaväädi hilist klemmimist, võiks alternatiivina kaaluda umbes 20 cm pikkuse nabaväädi segmenti lüpsmist lapse suunas 3–4 korda (9, 116, 118). Nabaväädi lüpsmine annab sarnaseid tulemusi nabaväädi hilise klemmimisega. Nabaväädi lüpsmine vajab siiski lisauuringuid võimaliku kasu ja kahju täpsemaks hindamiseks (115, 119–121).

Emade tervisetulemi kohta andmed peaaegu puuduvad, küll on aga paaris uurin-gus mainitud, et nabaväädi hilise klemmimise või nabaväädi lüpsmise puhul ei ole komplikatsioonide suurenemist emadel täheldatud (114, 115).

# ENNEAEGSE VASTSÜNDINU POSTNATAALNE PERIOOD

## Enneaegse vastsündinu kehatemperatuuri kontroll (vt EvSu K13, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

45

Tagage enneaegsel vastsündinul seisundi esmase stabiliseerimise käigus normotermia.

Normotermiat on uuritud ja sellekohaseid artikleid avaldatud juba 1960. aastatel. Sel teemal on poole sajandi jooksul tehtud palju randomiseeritud kontrollitud ja vaatlusuuringuid. Samas pole viimasel kümnendil normotermia kohta avaldatud süstemaatilisi ülevaateid ega metaanalüüse. Soovituste koostamisel on aluseks võetud kvaliteetsed ravijuhendid, materjale on täiendatud kohort- ja läbilõikeuuringutega.

Normotermia tagamine vähendab neonataalsete surmade ja haigestumiste arvu (IVH, PDA sulgemise vajadus, kopsuverejooks, hiline sepsis), seda eriti sügavalt enneaegsete laste hulgas (122–124). Kõikidel vastsündinutel tuleks tagada kehatemperatuur vahemikus 36,5–37,5 °C (14).

Kehatemperatuuri peab korrektselt jälgima seisundi esmase stabiliseerimise ja protseduuride (surfaktandi manustamine, intubatsioon, veenitee rajamine) tegemise ajal, et vältida hüpertermiat (14). Iatogeense hüpertermia kaugtulemi kohta andmed puuduvad ning vajalikud on põhjalikumad sellekohased uuringud.

Elustamisjuhendites (117, 125) on normotermia tagamine tugev soovitus. Normotermia tagamiseks tuleb kasutada soojendatud ja niisutatud hingamisgaase, tõsta toatemperatuuri, kasutada radiatsioonsoojendust (lamp, madrats), plastkotte või kinnikatvaid kilesid ning vältida lapse eelnevat kuivatamist (14, 29, 117, 125).

## Esmane hingamistoetus (vt EvSu K14, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

46

Enneaegsel vastsündinul, kes on sündinud enne 30<sup>+0</sup> GN-i ja kellel on RDS-i kujunemise risk, kasutage seisundi esmasel stabiliseerimisel mitteinvasiivset hingamistoetust (CPAP, NIV).

47

Enneaegse vastsündinu seisundi esmasel stabiliseerimisel kasutage võimaluse korral kontrollitud rõhuga hingamistoetust (Neopuff või muu T-kontuur).

<b>48</b>	Spontaanhingamisel oleva enneaegse vastsündinu seisundi esmasel stabiliseerimisel kasutage CPAP-ravi korral hingamisteedes pidevat positiivset ekspiratoorset lõpprõhku 5–6 cm H <sub>2</sub> O.
<b>49</b>	Enneaegse vastsündinu seisundi esmasel stabiliseerimisel kontrollitud rõhuga ventileerimisel soovitame inspiratoorset tipp rõhku (PIP) 20–25 cm H <sub>2</sub> O.
<b>50</b>	Enneaegse vastsündinu seisundi esmasel stabiliseerimisel vältige pikendatud sissehingamisaja (SI) kasutamist.

Enneaegse vastsündinu seisundi esmasel stabiliseerimisel tuleb võimaluse korral vältida invasiivse hingamistoetuse rakendamist. Varast CPAP-/NIPPV-ravi (mitteinvasiivse positiivse ekspiratoorse lõpprõhu kasutamine koos täiendava sissehingamise toetusega või ilma selleta) on seisundi esmasel stabiliseerimisel soovitatud nn kuldse standardina. See võimaldab alveoolide n-õ lahtipuhumist, vähendades samas invasiivse hingamistoetusega kaasnevat baro-, volu- ja bio-trauma ohtu (14, 125–134). Uuringutega on leitud, et mitteinvasiivse hingamistoetuse kasutamisel võrreldes invasiivse hingamistoetusega esmase hingamistoetuse meetmena väheneb suremus ja BPD esinemissagedus (126, 127) ning kohene sünnijärgne intubatsiooni vajadus on väiksem (128).

Euroopa vastsündinute elustamise juhendis (125) on soovitatud enneaegsete vastsündinute seisundi esmasel stabiliseerimisel pigem kasutada kontrollitud rõhuga ventilatsiooni. Randomiseeritud uuringus (128) võrreldi kontrollitud rõhuga (*T-piece resuscitator*, *Neopuff*) ja kontrollimata rõhuga (*self-inflating bag*, *Ambu*) ventilatsiooni kasutamist. Uuringu tulemusena leiti, et kontrollitud rõhuga ventilatsiooni (*Neopuff*) puhul oli väiksem hilisema intubatsiooni vajadus ning alagrupi (VLBW-laste) analüüsist selgus BPD esinemise väiksem sagedus kontrollitud rõhuga ventilatsiooni rühmas.

Kopsude avanemiseks, kopsukoe kahjustuse ja alveoolide korduva kollabeerumise vältimiseks on vaja hoiduda suure mahuga (lubatud maht maksimaalselt 4–8 ml/kg) ventilatsioonist ja vältida kopsude ülevenitatust. Tagada tuleb stabiilne PEEP 5–6 cm H<sub>2</sub>O (14), millega paraneb kopsude venitatus ja gaasivahetus. Soovitatav inspiratoorne tipp rõhk on 20–25 cm H<sub>2</sub>O.

Uuemates uuringutes, kus on käsitletud pikendatud sissehingamisaja (SI, ingl *sustained inflation*) kasutamist esimestel hingetõmmetel (131, 132), on leitud, et pikendatud sissehingamisaja (sissehingamisrõhu hoidmine 15–22 sekundit) kasutamine vastsündinu seisundi sünnijärgsel stabiliseerimisel on efektiivne hingamistoetuse lühiajalisel rakendamisel, vähendades invasiivse ventilatsiooni vajadust esimese 72 elutunni jooksul. Samas ei ole leitud statistiliselt olulist



erinevust laste hilistulemites (BPD, surm). SI-grupis esines statistiliselt olulisel määral enam avatud arterioosjuha, mis oli vaja medikamentoosselt või kirurgiliselt sulgeda (132), ja statistiliselt mitteoluliselt rohkem õhktüsistusi (131). Praegu on SI kasutamise kohta uuringuid ebapiisavalt, mistõttu ei soovitata seda rutiinselt kasutada.

### **Esmane hingamistoetus (hapniku kontsentratsioon, $\text{FiO}_2$ ) (vt EvSu K15, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))**

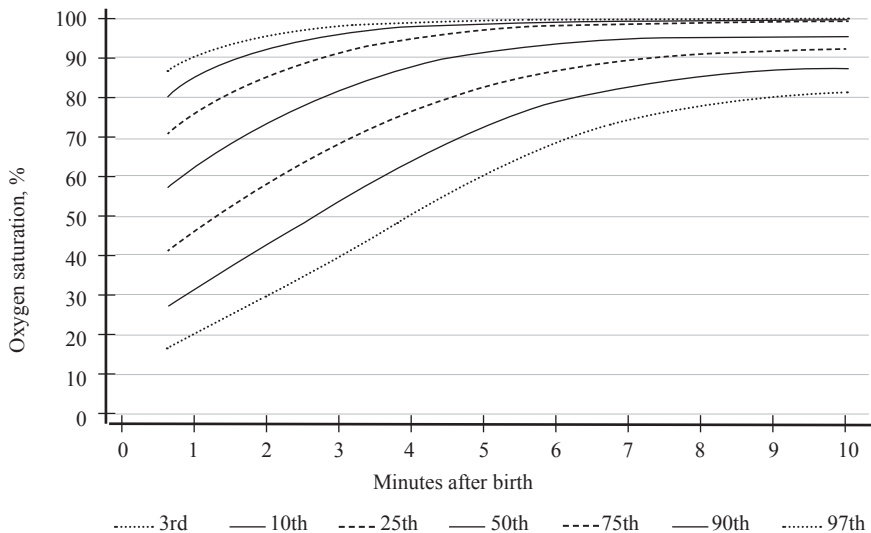
51

Esmase hingamistoetuse rakendamisel enneaegsel vastsündinul, kes on sündinud enne  $35^{+0}$  GN-i, soovitame alustada ruumiõhu või hapniku väikse kontsentratsiooniga ( $\text{FiO}_2$  0,21–0,3), edasi tiitrida hapniku kontsentratsiooni, lähtudes produktaalse saturatsiooni väärtustest.

On teada, et elustamisel või esmasel hingamistoetusel sissehingatava hapniku väiksema kontsentratsiooni kasutamine võrreldes hapniku suurema kontsentratsiooniga vähendab ajaliste vastsündinute surma ja raske haigestumise riski (117, 125). Optimaalne hapniku kontsentratsioon VLGAlaste seisundi esmaseks stabiliseerimiseks ei ole teada.

Metaanalüüsid ei leitud hapniku väiksema kontsentratsiooniga rühma ja hapniku suurema kontsentratsiooniga rühma võrdlemisel statistilist erinevust suremuses ega haigestumuses (BPD, IVH, ROP) (135, 136). 2014. aastal avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringus ei leitud enneaegsetel vastsündinutel, keda oli esmase hingamistoetuse käigus abistatud 30% või 65% hapnikuga, BPD esinemise sageduse ja oksüdatiivse stressi markerite erinevusi. Järeldati, et  $\text{FiO}_2$  0,3 on niisama ohutu kui  $\text{FiO}_2$  0,65 (137). 2015. aastal avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringus uuriti ruumiõhuga või 100% hapnikuga elustatud enneaegsetel vastsündinutel oksüdatiivse stressi markerite erinevusi ning leiti, et ruumiõhuga elustatud vastsündinutel esines 12 tunni vanuselt väiksem oksüdatiivse stressi markerite suurenemine seerumis (138).

Ravijuhendite ja metaanalüüside alusel tuleb enne  $35^{+0}$  GN-i sündinud enneaegsetel vastsündinutel alustada esmast seisundi stabiliseerimist vähese  $\text{FiO}_2$ -ga (0,21–0,3) ning tiitrida seda üles või alla vastavalt produktaalsele saturatsiooninäidule. Sünnijärgsel üleminekufaasil peaks pulssoksümeetriaal mõõdetud  $\text{SpO}_2$  paremal randmel tõusma järk-järgult 60%-lt 80%-ni umbes 5 minuti jooksul pärast sündi ning umbes 10. eluminutiks jõudma  $> 85\%$  (14, 125). 2015. aastal avaldatud Euroopa elustamisjuhendis on soovitatud  $\text{FiO}_2$  tiitrida, et saavutada produktaalne saturatsiooninäit, mis vastab ajaliste tervete vastsündinute varajase sünnijärgse saturatsiooni väärtuse 25. tsentiilile. Vt joonis 1 (139).



Joonis 1. Saturatsiooni väärtused sünni järel

**Esmane hingamistoetus (saturatsioonipiirid)**  
 (vt EvSu K16, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

<b>52</b>	Enne 32 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul soovitame hapnikravi kasutamisel hoida SpO <sub>2</sub> väärtused 90–95% juures kuni postmenstruaalvanuseni 36 nädalat.
<b>53</b>	Pärast 32 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul soovitame hoida hapnikravi kasutamisel SpO <sub>2</sub> väärtused 90–95% juures.
<b>54</b>	Enneaegse vastsündinu saturatsiooniväärtuse jälgimiseks võib kasutada FiO <sub>2</sub> -SpO <sub>2</sub> automaatse korrigeerimise aparatuuri.

Enneaegsete vastsündinute jaoks ei ole optimaalne hapniku saturatsioon teada. Varajane hapnikravi on otseselt seotud ROP ja vähemal määral BPD tekkega. Sünnijärgsel üleminekufaasil peaks pulssoksümeetrial mõõdetud SpO<sub>2</sub> paremal randmel tõusma järk-järgult 60%-lt 80%-ni umbes 5 minuti jooksul pärast sünni ning umbes 10. eluminutiks jõudma > 85%. SpO<sub>2</sub> väärtuste kõikumised on samuti seotud ROP tekke suurenenud riskiga, mistõttu on Euroopa neonataalse RDS-i ravijuhendis soovitatud pärast surfaktantravi vältida hüperoksilisi SpO<sub>2</sub> tõuse (14).

Euroopa RDS-i ravijuhendi ja metaanalüüside alusel tuleks eelistada enneaegsetel vastsündinutel kõrgemat saturatsioonipiiri ( $\text{SpO}_2$  90–95%). Madalama saturatsioonipiiri (85–89%) kasutamisel esines oluliselt vähem rasket ROP-d (140, 141), kuid võrreldes kõrgema saturatsioonipiiri kasutamisega suurenes oluliselt suremus ja NEK esinemise sagedus (14, 142). 2015. aasta alguses avaldatud metaanalüüsist selgus, et suurema saturatsioonivahemiku rühma suremus oli kojukirjutamise hetkel väiksem, kuid tulemuse tõendus põhjus GRADE-süsteemi alusel on madal. Samuti esines suurema saturatsioonivahemiku rühmas vähem NEK-d. Kaugtulemites (surm/puue, BPD, kuulmislangus, psühhomotoorne areng, ROP 24 elukuu vanuses) kahe grupi vahel erinevust ei olnud. Seega jääb nimetatud metaanalüüsile tuginedes ebaselgeks, milline on optimaalne  $\text{SpO}_2$  vahemik hapnikravil olevate enneaegsete laste jaoks (143).

Rutiinselt jälgib lihahapnikku vajavatel vastsündinutel saturatsiooniväärtust õenduspersonal ning selle hoidmiseks etteantud piirides kas vähendatakse või suurendatakse hapniku kontsentratsiooni. Et parandada kinnipidamist etteantud saturatsiooniväärtustest ning vähendada õenduspersonali töökoormust, on loodud automaatsed  $\text{SpO}_2$ - $\text{FiO}_2$  korrigeerimise süsteemid.  $\text{FiO}_2$ - $\text{SpO}_2$  automaatse korrigeerimise süsteemi efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes  $\text{FiO}_2$  manuaalse reguleerimisega ei ole suuri randomiseeritud kontrollitud uuringuid ega metaanalüüse avaldatud. Väikestes uuringutes on näidatud, et  $\text{FiO}_2$  korrigeerimise automaatne süsteem pikendab oluliselt aega, mil saturatsiooniväärtus püsib etteantud piirides, ning lühendab hüperoksia aega, samas esines  $\text{SpO}_2$ - $\text{FiO}_2$  automaatse kontrolli ajal enam hüpoksilisi episoode. Sekkumise mõju neuroloogilisele kaugtulemile uuringutes seni hinnatud ei ole. Automaatsed  $\text{SpO}_2$ - $\text{FiO}_2$  korrigeerimise süsteemid võivad potentsiaalselt vähendada suure riskiga enneaegsete haigestumist ning oluliselt vähendada õenduspersonali töökoormust (144–148).

## Hemodünaamika hindamise kriteeriumid (vt EvSu K17, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

55

Enneaegse vastsündinu seisundi esmasel stabiliseerimisel hinnake vereringet komplekselt järgmiste näitajate alusel: jume, kapillaartäitumus, südamelöögisagedus, keskmine vererõhk, diurees, happe-aluse tasakaal, laktaat.

Süstemaatilises kirjanduse ülevaates ei leidunud ühtseid, selgeid kriteeriume hüpotensiooni defineerimiseks vastsündinutel (149, 150). 2011. aasta hüpotensiooni ravijuhendi andmetel ei ole teada, millised vererõhu parameetrid mõjutavad VL-BW-vastsündinute haigestumist, surma ja kaugtulemit ning millised terapeutilised vahelesekumised parandavad hüpotensioonivahemiku enneaegsete laste ravitulemit (14, 149–154). Kvaliteetsed randomiseeritud kontrollitud uuringud vererõhu ravimiseks enneaegsetel vastsündinutel puuduvad.

Hiljutistes uuringutes oli „ravitud hüpotensioon” VLBW-lastel seotud haigestumise ja kuulmislangusega ning ebasoodsa kaugtulemiga (151, 154). Ühes uurin-gus leiti, et ravi võib olla seotud IVH tekkega (155).

Paljud normatiivsed vererõhu referentsväärtused rajanevad sellistel kriteeriumitel nagu sünnikaal, gestatsioon- ja postnataalne vanus (150–152) ning varieeruvad märkimisväärselt, sest nende aluseks on puudulike andmetega retrospektiivsed uuringud, mis on tehtud väikestel kohortidel ja vastsündinutel, kes sündisid enne perinataalabi parandavate ravivõtete (nt GKS) kasutuselevõttu (151, 152).

Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine on soovi-tanud, et keskmine arteriaalne vererõhk (mm Hg) peaks olema kõrgem sündinud lapse gestatsioonivanusest nädalates (156). Vaatamata vähelese tõenduspõhisu-sele on see kõige sagedasem ja tihti ainuke ravi alustamise kriteerium, mida on kasutatud mitmes randomiseeritud uuringus (14, 149, 151, 152, 154).

Vererõhk ei pruugi korreleeruda perfusiooniga. Uuringus hinnati kombineeritud parameetrite efektiivsust hüpotensiooni ravi alustamisel VLGA-lastel, kelle vere-rõhk stabiliseerus spontaanselt esimese 24 tunni jooksul. Vastsündinud, kes olid hüpotensiivsed gestatsiooninäda-la kriteeriumite järgi, kuid kellel ei olnud klii-niliselt perfusioonihäiret, olid niisama hea kaugtulemiga nagu normotensiivsed patsiendid. Ravitud hüpotensioon oli seotud ebasoodsa kaugtulemiga (151, 157).



Neonataalmeditsiini praktikas kasutatakse hüpotensiooni määratlemiseks tavaliselt kaht vererõhu väärtust: kolmel esimesel elupäeval keskmine arteriaalne rõhk (MAP) alla 30 mm Hg või MAP väiksem vastsündinu gestatsioonivanusest nädalates. Neid väärtusi käsitletakse ka ravi alustamise näidustusena. Uuringud ei ole nende kriteeriumide tõenduspõhisust kinnitanud. Tõendite järgi on rohkem kui 90%-l gestatsioonivanusega  $23^{+0}$ – $26^{+6}$  GN-i sündinud vastsündinutest MAP pärast 3. elupäeva üle 30 mm Hg. Ravijuhendi soovitus on jälgida vererõhku regulaarselt, et säilitada normaalne kudede perfusioon. Hüpotensiooni ravi tuleb rakendada, kui esineb kudede perfusiooni häire (14). Õige ravi määramise aluseks on hüpotensiooni põhjuse väljaselgitamine. Ei ole valideeritud kliinilist skoorisüsteemi, millega oleks võimalik diagnoosida šokki või süsteemse perfu-siooni puudulikkust, mis on enneagsetel vastsündinutel seotud madala vererõ-huga. Vastsündinu hemodünaamika hindamisel ja hüpotensiooni ravi alustamisel VLGA-lastel on soovitatav hinnata vereringet komplekselt, kasutada kaudseid kliinilisi parameetreid (jume, kapillaartäitumus, südamelöögisagedus, keskmine vererõhk, diurees, happe-aluse tasakaal, laktaat) (154). Ükski nendest näitajatest ei ole isoleeritult spetsiifiline perfusiooni hindamiseks. Paljud neist parameetri-test on subjektiivsed, kuid koos vererõhu jälgimisega annavad paremat infot perfusiooni kohta ja täiendavad vererõhu näitude usaldusväärsust (149, 151, 152, 154, 158, 159).


Kirjanduses avaldatud CRT väärtused on esitatud ajaliste vastsündinute kohta, enneaegsetele kohandatud väärtused puuduvad. Uuringute järgi esineb nõrk seos CRT ja süsteemse verevoolu vahel (152, 159). CRT mõõdetakse eelistatult rinnaku keskosas, otsmikul, suurel varbal (avaldatakse kerget survet 5 sekundi jooksul, siis vabastada survest ja mõõta aeg, mis läheb värvuse taastumiseks). Pikenenud CRT-ks peetakse aega üle 4 sekundi (159).

Ühes varasemas uuringus, milles võrreldi seerumi laktaadi ja perfusiooni hindamise seost, ei leitud perifeerse oksügenisatsiooni hindamisel laktaadi taseme erinevust hüpotensioonil ja normotensioonil enneaegsetel vastsündinutel (160). Prospektiivses VLGA-lastel tehtud uuringus leiti, et laktaadi väärtusel rohkem kui 4 mmol/l ja pikenenud CRT-l üle 4 sekundi on positiivne ennustav väärtus 80% ja negatiivne ennustav väärtus 88% aeglase süsteemse voolu leidmiseks. Uuringus on rõhutatud kliiniliste ja biokeemiliste parameetrite kombineerimise vajadust (152, 159). Laktaadi tase on informatiivne kudede oksügenisatsiooni näitaja. Esimese elupäeva ja korduva laktaadisalduse määramine võib prognoosida kaugtulemit. Tulem on halvem, kui kopsude invasiivsel ventilatsioonil oleval gestatsioonivanusega 23<sup>+0</sup>–39<sup>+0</sup> GN-i sündinud vastsündinul on laktaadi väärtus püsivalt suurenenud. Kui kaks laktaadi väärtust olid suuremad kui 5,6 mmol/l, ulatus suremus 57%-ni (151).

Südamelöögisagedus varieerub gestatsiooniaja ja lapse postnataalse vanusega ning korreleerub hapniku tarbimisega. Kardialse funktsiooni hindamiseks ei ole valideeritud kindlaid südamelöögisageduse väärtusi ega trende. Oliguuria on elundite vähenenud perfusiooni üks näitajatest. Invasiivne vererõhu mõõtmine on nn kuldne standard.

### Hüpotensiooni, hüpoperfusiooni ravimeetodid (vt EvSu K18, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

<b>56</b>	Ärge kasutage rutiinselt enneaegsel vastsündinul, kelle sünnikaal on alla 1500 g, ringleva veremahu asendust ja/või vasoaktiivset ravi.
 <b>57</b>	Vereringehäirega enneaegse vastsündinu ravis lähtuge hüpoperfusiooni/hüpotensiooni etioloogiast.
 <b>58</b>	Enneaegse vastsündinu hüpotensiooni/hüpoperfusiooni, mille põhjus on verekaotus või hüpovoleemia, ravige esmalt ringleva veremahu täitmiseks 10 ml/kg, vajaduse järgi võib sama annust korrata.
<b>59</b>	Enneaegsel vastsündinul soovitage sepsisest tingitud või teadmata põhjusega hüpotensiooni/hüpoperfusiooni korral alustada inotropset ravi dopamiiniga.

	<p>Enneaegsel vastsündinul müokardi düsfunktsioonist ja/või perifeerse vaskulaarse resistentsuse suurenemisest tingitud hüpotensiooni/hüpoperfusiooni korral alustage inotroopset ravi dobutamiiniga. Vajaduse korral lisage dopamiin tiitritud annuses, kolmanda valikuna võib kasutada adrenaliini (vt lisa 6).</p>
<p><b>61</b></p>	<p>Enneaegsel vastsündinul soovitage vedelik- ja ravimrefraktaarse hüpotensiooni korral kasutada hüdrokortisooni (vt lisa 6).</p>
<p><b>62</b></p>	<p>Enneaegsel vastsündinul pigem mitte kasutada hüpotensiooni raviks milrinooni.</p>

Enneaegsete laste hüpotensiooni ravi kohta ei leidu piisavalt tõendus põhist materjali. Seetõttu jääb ebaselgeks, millal tuleks selles populatsioonis hüpotensiooni ravida ja missugune peaks olema ravistrateegia. Siiski on kõikides hüpotensiooni/hüpoperfusiooni käsitlevates ravijuhendites rõhutatud, et kontrollitud vererõhu raviks on vaja lähtuda hüpotensiooni etioloogiast (14, 154, 161–163).

Cochrane'i 2009. aasta (2009. aastal uuendatud) metaanalüüsis järeldati, et kardiovaskulaarsete häireteta enneaegsetel vastsündinutel tuleks rutiinset veremahu täitmist vältida. Samuti ei ole tõendatud, et veremahu täitmine oleks hüpotensiooniga enneaegsetele vastsündinutele kasulik. Andmed veremahu täitmiseks kasutatavate vedelikutüüpide eelistamise kohta on samuti ebapiisavad (154, 164, 165). Enamik hüpotensiooniga VLBW-vastsündinutest ei ole hüpovoleemilised ja neil on normaalne ringleva vere maht (161, 162). Varajase hüpovoleemia esinemist saab vähendada nabaväadi hilise klemmimisega. Kui hüpovoleemia on tõendatud ehk kardioograafilise uuringuga või hüpotensiooni põhjus ei ole täpselt teada, võib kaaluda vedelikuboolusena füsioloogilise lahuse (eelistatud kolloidlahuste ees) manustamist 10 (kuni 20) ml/kg (14, 164, 166).

Cochrane'i 2009. aasta metaanalüüsile tuginedes jääb ebaselgeks, kas ja millal tuleks hüpotensioonilistel enneaegsetel vastsündinutel kasutada veremahu täitmist või dopamiini (165). Kasutatud ravijuhendites on siiski soovitatud hüpotensiooniga enneaegsetel vastsündinutel, kellel ei ole hüpotensiooni põhjus teada või on tegemist sepsisega, kaaluda dopamiini kasutamist eelistatuna dobutamiini ees.

Dopamiini tuleks ettevaatlikult doseerida optimaalse hemodünaamilise vastuse saavutamiseni (14, 154). Dopamiin ei mõjuta raske periventrikulaarse hemorraagia ja periventrikulaarse leukomalaatsia esinemise sagedust ega tahhükardia esinemist. Ettevaatlikku astmelist dopamiini annuse suurendamist hüpotensioonilistel VLBW-vastsündinutel ei seostata neuroloogiliste häirete, üldise ebasoodsa kaugtulemi (surm, CP, raske neuroloogiline puue) ega arengus mahajäämusega

(167–169). Dopamiin tõstab vererõhku paremini, aga see ei korreleeru alati süsteemse verevoolu parandamisega (170). Lisaks on dopamiini seostatud aju verevoolu autoregulatsiooni kaotusega, kuid kindlat tõendust sellega kaasneva neuroloogilise kaugtulemi kohta pole (171). Ühes metaanalüüsis (172) järeldati, et dopamiini kasutamine suurendab keskmist ja süstoolset vererõhku hüpotensioonsetel enneaegsetel efektiivsemalt kui dobutamiin, kolloidlahused või hüdrokortisoon üksinda, vaid adrenaliin osutus dopamiinist tõhusamaks. Dopamiini kasutamisel ei esinenud kõrvaltoimeid sagedamini võrreldes teiste hüpotensiooni ravimeetoditega (172). Adrenaliini kasutamisega võib aga kaasneda laktaadi taseme tõus ja hüperglükeemia (173).

Dobutamiini soovitatakse kasutada enneaegsetel vastsündinutel müokardi düsfunktsioonist ja/või perifeerse vaskulaarse resistentsuse suurenemisest tingitud hüpotensiooni või hüpoperfusiooni ning aeglase süsteemse verevoolu puhul. Kui vererõhk pärast dobutamiinravi alustamist langeb, võiks lisaks kasutada väikeses annuses dopamiini. Kolmanda valikuna võib kasutada hoolikalt tiitritud annuses adrenaliini (14, 154, 174, 175). 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 väikesest resistentsusega platsenta eemaldamisega, arvavad eksperdid, et dobutamiini ettevaatliku astmelise annustamisega võib vasodilatatsiooni ja süsteemse verevoolu parandamisega suurendada südame minutimahtu. Samas ei ole tõendeid, et ühepäevasel VLBW-lapsel põhjustaks dobutamiin süsteemset vasodilatatsiooni (170, 176).

Hüdrokortisooni võib hüpotensiooni raviks kasutada, kuid andmed kortikosteroidide pikaajalise ohutuse kohta on puudulikud. Seetõttu tuleks hüdrokortisooni kasutada vaid refraktaarse hüpotensiooni korral (177).

Praegu ei ole tõendeid, mis toetaksid milriinoni kasutamist hüpotensiooni raviks VLBW-vastsündinutel. Ühes topeltpimedas randomiseeritud kontrollitud uuringus, kus võrreldi milriinoni ja platseebo efektiivsust aeglase süsteemse verevooluga VLBW-vastsündinutel, näidati, et milriinon ei hoidnud ära aeglast süsteemset verevoolu (178).

Vasopressiini, terlipressiini ja levosimendaani ei soovitata enneaegsetel vastsündinutel hüpotensiooni raviks kasutada, kuna piisava kvaliteediga uuringud selle populatsiooni kohta puuduvad (174, 175).

VLBW-vastsündinute hüpotensiooni ravi algoritm esimestel elupäevadel (154) ja enneaegse vastsündinu hüpotensiooni raviks kasutatavad ravimid (14) on toodud lisas 6.

## Surfaktant

Enneaegse vastündinu CPAP-ravi ja surfaktantravi aspekte on uuritud randomiseeritud kontrollitud uuringutes ja süstemaatilistes ülevaadetes ning tulemusi kasutatud regulaarselt uuendatud kvaliteetsetes ravijuhendites. Surfaktantravi on alates varastest 1990. aastatest hinnatud efektiivseks ja ohutuks ravimeetodiks surfaktandipuudulikkusega enneaegsetel vastündinutel (179). Surfaktandi manustamine enneaegsetele RDS-iga vastündinutele on tugevalt soovitatav (14, 29, 180), sest see vähendab suremust ja õhulekke sündroomide (pneumotooraksi ja pulmonaalse interstitsiaalse emfüseemi) esinemise sagedust ning vähendab 28. elupäevaks BPD kujunemise ja surma riski (181–185). Surfaktantravi kasutamisel vähenes suremus kõige enam laste puhul, kes sündisid enne 30<sup>+0</sup> GN-i või kelle sünnikaal oli alla 1250 g (186). Surfaktantravi kasutamine ei ole muutnud teiste enneaegsusega seotud probleemide – BPD, IVH, NEK, nosokomiaalsed infektsioonid, ROP ja PDA – esinemise sagedust. Selle põhjuseks võib omakorda olla surfaktantravi tõttu vähenenud suremus enneaegsete populatsioonis (187).

Profülaktilise surfaktantravi all mõistetakse enneaegsele vastündinule surfaktandi manustamist kohe sünnil, et vältida RDS-i teket või selle süvenemist. Varajaseks surfaktantraviks nimetatakse surfaktandi manustamist RDS-iga vastündinule 1.–2. elutunnil ning hiliseks surfaktandi manustamist kaks või enam tundi pärast sündi (181).

### Profülaktiline surfaktantravi (vt EvSu K19, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

63

Ärge kasutage profülaktilist surfaktantravi kõikidel enneaegsetel vastündinutel.

64

Kasutage profülaktilist surfaktantravi raseduskestuse korral 22<sup>+0</sup>–27<sup>+6</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastündinul, kes vajab seisundi esmase stabiliseerimise käigus intubatsiooni.

Euroopa RDS-i ravijuhend 2013 (14), Ameerika surfaktantravi juhend 2013 (180) ja Ameerika Pediaatrite Akadeemia kliiniline juhend (181) annavad soovitused nii profülaktilise kui ka selektiivse surfaktantravi kasutamiseks enneaegsetel vastündinutel, kellel on RDS või selle kujunemise risk. Varajane selektiivne surfaktantravi võiks olla standard.

Enne rutiinse CPAP-toetuse ajastut tehtud uuringud on näidanud väiksemat suremust ja õhulekete esinemise riski enneaegsetel vastündinutel, kellele manustati profülaktilist surfaktanti, võrreldes ravi eesmärgil surfaktanti saanud lastega (188). 2012. aasta metaanalüüsis, mis hõlmas uuringuid, kus CPAP-toetust kasutati rutiinselt, ei ilmnenud enam profülaktilise surfaktantravi mõju suremuse



ja õhulekkesündroomide vähenemisele. Lisaks oli profülaktilist surfaktantravi saanud vastsündinutel BPD esinemise sagedus ja suremus suurem võrreldes lastega, kelle seisundi stabiliseerimiseks kasutati CPAP-toetust. Profülaktilise surfaktantraviga vähenes IVH ja raske IVH esinemise risk, kuid ROP, PDA ja PVL-i haigestumuses olulisi erinevusi ei esinenud (189).

Teatud juhtudel, sh erakordselt enneaegsel lapsel, kelle emale ei ole manustatud enne sünnitust GKS-i ja/või kes vajab esmase seisundi stabiliseerimise käigus intubatsiooni, tuleb kasutada profülaktilist surfaktantravi (14, 180, 181).

Seega võiks enneaegsetel vastsündinutel vahetult sünni järel alustatud CPAP-toetus koos edasise selektiivse surfaktantraviga olla alternatiiviks tavapärasele intubatsioonile ja profülaktilisele või varajasele surfaktantravile (189–192).

### Surfaktantravi (vt EvSu K20-1 ja EvSu K20-2, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

<b>65</b>	Kasutage RDS-iga enneaegsel vastsündinul eelistatult varast surfaktantravi. Manustage surfaktanti enne 26 <sup>+0</sup> GN-i sündinud RDS-iga enneaegsele vastsündinule, kui FiO <sub>2</sub> on üle 0,3; ja pärast 26 <sup>+0</sup> GN-i sündinud RDS-iga enneaegsele vastsündinule, kui FiO <sub>2</sub> on üle 0,4.
<b>66</b>	Eelistage surfaktandi manustamisel vähem invasiivseid surfaktandi manustamise meetodeid (INSURE/LISA). Tehke kliiniline otsus konkreetse enneaegse vastsündinu seisundist lähtudes.
<b>67</b>	Kasutage RDS-iga enneaegsel vastsündinul eelistatult naturaalselt surfaktanti.
<b>68</b>	Eelistage võimalikult kontsentreeritud surfaktandipreparaati (poraktant alfa). Annustamine: poraktant alfa algannus 200 mg/kg, korduv annus 100 mg/kg.
<b>69</b>	Kui RDS on raske kuluga ning püsib oluline lisahapniku ja/või invasiivse hingamistoetuse vajadus, on näidustatud surfaktandi korduv manustamine intervalliga vähemalt 6 tundi kokku mitte rohkem kui 3 annust.

Mitu uuringut on näidanud, et surfaktandi manustamine hingamispuudulikkuse kujunemise varajases järgus parandab haiguse kliinilist tulemit. 2012. aastal avaldatud metaanalüüsis järeldati, et varajane surfaktantravi võrreldes hilise surfaktantraviga vähendab oluliselt õhulekete, surma ja kroonilise kopsuhaiguse riski. Teiste enneaegsuse tüsistuste (PDA, NEK, IVH, PVL, ROP, hiline neuroloogiline tulem) esinemises erinevusi ei olnud (181, 193). RDS-iga enneaegsetel vastsündi-

nutel tuleks kasutada surfaktantravi haiguse võimalikult varajases arengujärgus. Soovitav on surfaktanti manustada vastsündinule vanuses alla 26<sup>+0</sup> GN-i, kui FiO<sub>2</sub> on üle 0,3, ja vanuses üle 26<sup>+0</sup> GN-i, kui FiO<sub>2</sub> on üle 0,4 (14, 29).

Paljudes varasemates uuringutes on surfaktanti manustatud klassikalisel meetodil, s.t intubatsioonitoru kaudu, mille puhul vastsündinu on invasiivsel hingamistoetusel. Pikemaajalist invasiivset ventilatsiooni saab vältida, kasutades INSURE-meetodit. Randomiseeritud uuringutes on näidatud, et INSURE-meetodi rakendamine vähendab pikemaajalise invasiivse hingamistoetuse vajadust ja edaspidi BPD esinemise sagedust (194, 195). Mida varem on tehtud otsus kasutada INSURE-meetodit, seda suurem on võimalus KKV-d vältida, kuigi kulub rohkem surfaktanti (196). Arendatakse ka surfaktandi manustamise meetodeid, et vältida traditsioonilist trahhea intubatsiooni. LISA-meetodi puhul manustatakse surfaktanti intratracheaalselt peenikese kateetri abil spontaanhingamisel CPAP-toetusel olevale lapsele. Väheneb KKV vajadus, kuid ei ole näidatud kaugtulemi paranemist (197–199). Surfaktandi manustamise võimaluste ja viiside võrdluse uuringutele tuginedes võiks kasutada eelkõige INSURE-meetodit. Ka LISA-meetod võib olla tõhus ja turvaline. Teisi minimaalselt invasiivseid meetodeid surfaktandi manustamiseks praegustele andmetele tuginedes soovitada ei saa (181, 200–203).

Uuringute järgi on naturaalsel surfaktandil parem pindaktiivsus ja jaotuvus alveoolide pinnal kui sünteetilisel proteiinivabal surfaktandil (188). VõrdlEVates randomiseeritud kontrollitud uuringutes on naturaalse surfaktandiga ravimisel väiksem hapnikuvajadus ning pneumotooraksi, BPD ja surma risk (14, 180, 181, 204–207). Naturaalse surfaktandiga on väike võimalus mõnede haiguste ülekandmiseks ning võivad esineda religioossed ja kultuurilised vastuolud (208).

Euroopas 2013. aastal litsentseeritud surfaktandi preparaadid ja nende annused (14) on toodud lisas 7.

Enneaegse vastsündinu hingamispuudulikkuse raviks vajalik fosfolipiidi annus on 100 mg/kg, aga on farmakokineetilisi ja kliinilisi uuringuid, mis näitavad, et annusel 200 mg/kg on pikem poolestusaeg ning kiirem ja efektiivsem kliiniline vastus (14, 180). Enneaegsete vastsündinute ravis tuleb väiksema mahu tõttu eelistada võimalikult kontsentreeritud preparaati (praegu poraktant alfat).

Kolme ravijuhendi alusel võib korduv surfaktandi manustamine teatud juhtudel olla vajalik (14, 29, 180). Kliiniliselt raske kuluga RDS-i korral on kahe annuse surfaktandi manustamisel olnud parem mõju kui ühe annuse kasutamisel – täheldati oksügenatsiooni paranemist, vähenesid ventilatsiooni vajadus, NEK-sse haigestumise risk ja suremus (209). Kuni kolme annuse poraktant alfa manustamine võrreldes ühekordse annusega vähendas raske kuluga RDS-iga enneaegsete vastsündinute suremust ja õhulekete esinemise sagedust (210). Surfaktantravi

Ameerika juhendi järgi võiks surfaktandi manustamise intervall olla 6–24 tundi (180). Rootsi ravijuhendis on soovitatud surfaktandi kordusannust 8–12 tundi pärast eelmise surfaktandi manustamist juhul, kui püsib kopsuhaigusest tingitud oluline lisahapniku vajadus (29). RDS-i Euroopa ravijuhendis on peetud otstarbekaks surfaktanti korduvalt manustada paindliku skeemi alusel, lähtudes lapse seisundist ja lisahapniku vajadusest; seda seisukohta toetavad ka tänapäevased farmakokineetilised andmed (14, 211, 212). RDS-iga lastel, kes on CPAP-toetusel ja kellel lisahapniku vajadus suureneb, võiks kasutada korduva(te) surfaktandi annus(t)e manustamiseks INSURE-meetodit (213).

### Varajane CPAP-ravi vs. varajane surfaktantravi (vt EvSu K21, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

70

Alustage varast CPAP-ravi raseduskestuse korral kuni 30<sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul, kellel on hingamishäire ja kes ei vaja invasiivset hingamistoetust.

Euroopa 2013. aasta RDS-i ravijuhendi tugev soovitus on, et CPAP-toetust tuleks alustada kõigil vastsündinutel, kellel on RDS-i tekkimise risk, nagu enne 30<sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsed, kes ei vaja invasiivset ventilatsiooni, kuni nende kliinilise seisundi hindamiseni (14). CPAP võib osutada efektiivseks alternatiiviks profülaktilisele või varajasele surfaktantravile, sest võrreldes INSURE-meetodiga saab CPAP-toetust rakendada kõige kiiremini ja vähem invasiivselt juba sünnitustoas. Mõeldav on alustada CPAP-toetust sünnitustoas isegi kõige väiksematel enneaegsetel (24–27 GN-i). Mitteinvasiivsed ventilatsioonimeetodid (nagu NIV) ei ole eelistatavad kui CPAP-meetod (214).

SUPPORT-uuringus võrreldi esimesel elutunnil rakendatud CPAP-toetust profülaktilise surfaktandi ja KKV-ga raseduskestuse korral 24<sup>+0</sup>–27<sup>+6</sup> GN-i sündinud enneaegsetel. Gestatsioonivanuses 24<sup>+0</sup>–25<sup>+6</sup> GN-i sündinud vastsündinute suremus oli CPAP-grupis väiksem kui profülaktilise surfaktandi rühmas. Kaks kolmandikku CPAP-grupi lastest vajas hiljem surfaktanti, kuid nende KKV aeg oli lühem ja nad vajasid vähem postnataalseid steroide võrreldes profülaktilise surfaktandi rühmaga. Õhulekete ega BPD tekkimise erinevus ei olnud (192). Kuigi Colombian Networki uuringus (190) oli CPAP-grupis pneumotooraksi risk suurem kui INSURE-grupis (9 versus 2%), näitasid SUPPORT ja teised uuringud, et CPAP, alustatuna kiiresti pärast sündi, on efektiivne ja ohutu alternatiiv profülaktilisele või varajasele surfaktantravile (192, 196). Varajane CPAP ja selektiivne INSURE vähendasid KKV ja surfaktandi vajadust (215). Raseduskestuse korral kuni 30<sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsetel, kes ei saanud invasiivset hingamistoetust, oli metaanalüüsi alusel väiksem risk surra või haigestuda BPD-sse, ilma et suureneks raske IVH risk (126).

Kuna RDS-iga enneaegsed vastsündinud erinevad küpsusastmelt ja RDS-i raskusastmelt, on vaja patsientide käsitus individualiseerida. CPAP-toetus kohe pärast sündi koos vajaduse korral selektiivse surfaktantraviga INSURE-meetodil võiks olla rutiinne alternatiiv intubatsioonile ja profülaktilise surfaktandi manustamisele. See vähendab surfaktantravi vajadust ja KKV kestust väga väikese sünnikaaluga enneaegsetel vastsündinutel, suurendamata haigestumise ja surma riski (126, 189, 215–218).

### Varajane transport (vt EvSu K22, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

<b>71</b>	Võimaluse korral vältige enneaegse vastsündinu varast sünnijärgset transporti.
<b>72</b>	Enneaegse vastsündinu meditsiinilisel transpordil kasutage sellele spetsialiseerunud meeskonda.

Viimase 15 aasta kohta puuduvad sel teemal randomiseeritud kontrollitud uuringud, süstemaatilised ülevaated ja metaanalüüsid. Meditsiinieetikat järgides ei ole võimalik kriitiliselt haigete vastsündinute transpordi kohta randomiseeritud kontrollitud uuringuid planeerida (219). Soovitused põhinevad avaldatud kohortuuringutel, läbilõikeuuringutel ja ülevaateartiklidel. Lähtudes eeldatavast patsiendi kasust, on tegu tugeva soovitusena. Leitud ülevaateuuringutes ja kvaliteetses ravijuhendis (14, 29) on rõhutatud tsentraliseerimise tähtsust enne lapse sündi ja soovitatud vältida sünnijärgset transporti vähemalt esimese 48 elutunni jooksul (14, 19, 220–222). Haige vastsündinu transport ja sellega seotud kliinilise seisundi halvenemine (intubatsioonitoru võimalik nihkumine, hüpokarbia, hüperkarbia, elundite hüpoperfusioon, kehatemperatuuri ebastabiilsus, iatrogenne trauma, hüpoplükeemia, hüperglükeemia, metaboolne atsidoos) suurendavad raske IVH, PVL-i, PDA, BPD, CP ja nosokomiaalse sepsise tekke ning surma riski (19, 220, 222–225).

Oluliselt väheneb enneaegsete vastsündinute suremus, kui vastsündinu esmane adekvaatne stabiliseerimine ja ravi on tagatud kohapeal, kus toimub sünnitus (226). Kui vastsündinu transport on vältimatu, peab patsiente transportima spetsiaalne meeskond, kellel on vastsündinu transpordiks ettenähtud varustus, väljaõpe ja kogemus (219, 226).

## Parenteraalne toitmine (vt EvSu K23, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

73	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g, keda ei ole võimalik toita piisavas mahus enteraalselt, soovitame alustada parenteraalse toitmisega esimesel elupäeval, soovitatavalt esimestel elutundidel. Vt lisa 8.
74	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g soovitame glükoosi infusiooni alustada 4–8 mg/kg minutis (5,8–11,5 g/kg päevas) ja edaspidi juhendada vere glükoosisisalduse jälgimisest.
75	Ärge kasutage insuliini hüperglükeemia ennetamiseks enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g.
76	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g soovitame alustada aminohapete lahuste manustamist võimalikult kiiresti sünni järel, hiljemalt 24 tunni vanuselt. Ohutu on alustada aminohapete pakkumist 2–2,5 g/kg päevas, suurendades järgnevatel päevadel valgukogust kuni annuseni 3,5 g/kg päevas.
77	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g soovitame alustada lipiidide manustamist esimesel elupäeval. Soovitatav algannus on 1,0 g/kg päevas, edaspidi suurendada taluvuse korral lipiidide kogust annuseni 3,0 g/kg päevas.
78	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g soovitame niisutatud kuvöösi tingimustes alustada vedeliku pakkumisega 70–80 ml/kg päevas. Enne 28 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsed vastsündinud võivad vajada rohkem vedelikku.
79	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g korrigeerige vedeliku pakkumist individuaalselt, arvestades seerumi naatriumi kontsentratsiooni ja kaalulangust.
80	Enneaegsel vastsündinul sünnikaaluga alla 1500 g soovitame esimestel elupäevadel naatriumi pakkumist piirata, alustades sellega pärast diureesi vallandumist ning jälgides vedelikubilanssi ja elektrolüütide taset.

Enneaegselt sündinud laste parenteraalse toitmise kohta on avaldatud küll vähe, kuid samas hea ja mõõduka kvaliteediga uuringuid. Enamikus uuringutes on keskendunud lapse lühiajalisele tervisetulemile, parenteraalse toitmise ohutusele ja taluvusele. Uuringutulemuste põhjal ei ole teada, mis oleks optimaalne viis enneaegsete vastsündinute toitainete vajaduse katmiseks ja parenteraalseks toitmiseks, et tagada parim pikaajaline tervisetulem. Kõikides ravijuhendites on rõhutatud varajase enteraalse toitmise olulisust.

Ravijuhendites, metaanalüüsid (v.a Cochrane'i selleteemaline 2013. aasta metaanalüüs) ja süstemaatilistes ülevaadetes on soovitatud enneaegsetel vastsündinutel (sh enneaegsed VLBW-vastsündinud), kellel on sünni järel enteraalset toitmise mahud piiratud, alustada parenteraalset toitmist esimesel elupäeval (14, 29, 227–231). Varajase parenteraalse toitmise eesmärk on tagada vastsündinule piisavalt energiat ja aminohappeid, suurendades valgusünteesi ja lämmastiku säilitamist, sest see vähendab sünnijärgset kaalulangust ning pikemaajalist sünnijärgset kasvupeetust. Varajase parenteraalse toimisega ei suurene suremus ega haigestumine NEK-sse, sepsisesse, CLD-sse, IVH-sse või kolestaasi (228) ega kaasne halvem neuroloogiline kaugtulem lapse kahe aasta vanuses (232). Parenteraalse toitmise alustamise edasilükkamine kuni tsentraalse veenitee rajamiseni ei ole vajalik. Puuduvad tõendid, et osmolaarsuse/glükoosi suure kontsentratsiooniga kaasnevad riskid kaaluksid üle parenteraalsest toimisest saadava kasu.

Glükoosi infusiooni tuleks alustada pakkumisega 4–8 mg/kg minutis (5,8–11,5 g/kg päevas). Maksimalne glükoosi oksüdatsioon enneaegsetel vastsündinutel sünni järel on 8,3 mg/kg minutis (12 g/kg päevas) (227). Liigne glükoosi pakkumine võib põhjustada hüperglükeemiat ja soodustada põletikuliste kahjustuste ning maksa, südame ja teiste elundite rasvifiltratsiooni teket.

Metaanalüüsi tulemuste põhjal järeldati, et insuliini rutiinne kasutamine hüperglükeemia ennetamiseks ja kasvamise soodustamiseks võib olla kahjulik (230, 231, 233). Insuliini võib hüperglükeemiaga VLBW-lastel parenteraalse toitmise ajal kasutada, kuid ohutus ja toime kliinilisele tulemile ei ole teada (227).

Aminohapete varajase ja hilise pakkumise võrdluse metaanalüüsis (234) järeldati, et ei ole piisavalt andmeid parenteraalsel toimisel varajase aminohapete pakkumisega kaasneva soodsa toime kohta enneaegsete vastsündinute varajasele ja hilisele kasvule, neuroloogilisele arengule ning suremusele. Minimaalne aminohapete pakkumine peaks olema vähemalt 1,5 g/kg päevas, et ennetada negatiivset lämmastikubilanssi. Suurem pakkumine on vajalik, et saavutada füsioloogiline valgu talletamine (227). Esmane ohutu aminohapete pakkumine on vähemalt 2–2,5 g/kg päevas, edaspidi tuleb annust astmeliselt suurendada kuni 3,5–4 g/kg päevas (vt lisa 8). Selleks et tagada enneaegse lapse positiivne kaaluuive, ei tohiks parenteraalset aminohapete pakkumist vähendada enne, kui enteraalset toitmist maht ületab 75 ml/kg päevas.

Parenteraalse toitmise puhul on soovitatav kalorraaz esimesel elupäeval 50–60 kcal/kg päevas, edaspidi täieliku parenteraalse toitmise puhul 90–115 kcal/kg päevas (vt lisa 8). Puuduvad tõendid suurema energiapakkumise soodsa mõju kohta neuroloogilisele tulemile, kasvutempole ja kehakoostisele. Enneaegsetel vastsündinutel võib suurema energiapakkumise tulemusena tekkida rasva ladestumine (231).

Vastsündinutel, keda ei ole võimalik enteraalset piisavalt toita, tuleb alustada lipiidemulsioonide parenteraalset manustamist hiljemalt 3. elupäeval (227). Metaanalüüsis (229) järeldati, et VLBW-lapsele lipiidide manustamise alustamine kahel esimesel elupäeval on turvaline ja hästi talutav. Lisaks leiti, et mittetäielikult sojaoaõlil baseeruvate lipiidemulsioonide kasutamine võib olla seotud sepsise esinemise väiksema sagedusega selles populatsioonis (229). Kliinilises praktikas on soovitatav lipiidide manustamist alustada esimese 24 elutunni jooksul, algannusena 1,0 g/kg päevas, suurendades seda astmeliselt 0,5–1,0 g/kg päevas, lipiidide taluvuse korral kuni annuseni 3,0 g/kg päevas (29, 227, 231). Lipiidemulsioone tuleks manustada 24-tunnise infusioonina. Vaja on jälgida triglütseriidide taset (227). Enneaegsetel vastsündinutel on soovitatav kasutada 20%-lisi lipiidemulsioone. Keskmise ja pika ahelaga triglütseriidide sisaldavatel lipiidlahustel on eelis ainult pika ahelaga triglütseriidide sisaldavate lipiidlahuste ees (229, 231).

Vedeliku ja elektrolütide kontrollitud tasakaal on vajalik selleks, et vältida dehüdratatsiooni, ülehüdratatsiooni, elektrolütide häireid ja metaboolse atsidoosi teket, mis omakorda võivad suurendada suremust ja haigestumust. Kolmel esimesel elupäeval peab vedeliku ja naatriumkloriidi pakkumine olema piiratud (vt lisa 8) (29, 235).

Soovitused toitainete ja vedeliku tarbimise kohta sügavalt enneaegsel vastsündinul on toodud lisas 8.

### Enteraalne toitmine (vt EvSu K24, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

81	Enneaegsel vastsündinul alustage enteraalset toitmist võimaluse korral oma ema rinnapiimaga, selle puudumisel doonoripiimaga, ema rinnapiima ja doonoripiima puudumisel enneaegsete piimaseguga.
82	Enne 28 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul alustage minimaalset enteraalset toitmist esimesel elupäeval võimalikult vara, soovitatavalt esimestel elutundidel. Sobiv kogus on 0,5–2,0 ml/kg tunnis või ühel toidukorral 1 ml/kg iga 2–3 tunni järel.
83	Enneaegse vastsündinu enteraalset toitmist taluvuse korral suurendage toidu kogust 10–30 ml/kg ööpäevas.
84	Enneaegse vastsündinu boolusena toitmist korral suurendage toidukogust 1 ml/kg 8–12 tunni järel.
85	Enneaegse vastsündinu pideva toitmist korral suurendage toidukogust 0,5–1,0 ml/kg 8–12 tunni järel.

**86**

Rinnapiima rikastamist soovitame alates toidukogusest 100 ml/kg ööpäevas.

**87**

Enne 32<sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul tagage täisenteraalsel toitmisel energiavajadus 110–130 kcal/kg ööpäevas ja valguvajadus 3,0–4,5 g/kg ööpäevas (vt lisa 8).

Enneaegse vastsündinu toidu esmane valik on rinnapiim. Rinnapiimaga toitmise eelis on, et vähem esineb NEK-d, kõhulahtisust, urotraktiinfektsioone, hilist sepsist ja otiiti. IgA, laktoferrin, lüsoosüüm, oligosahhariidid, nukleotiidid, tsütokiinid, kasvufaktorid, ensüümid, antioksidandid ja spetsiifilised aminohapped aitavad parandada organismi vastupanuvõimet. Rinnapiimaga toimine soodustab pikemas perspektiivis kognitiivset arengut, üldisi tervisenäitajaid ja nägemisfunktsiooni, vähendab enneaegsete retinopaatia esinemise sagedust ning kaitseb allergiliste haiguste eest atoopiariskiga lapsi. Paremat neuroloogilist kaugtulemit seostatakse pika ahelaga polüküllastamata rasvhapete, kolesterooli, antioksidantide, tauriini ja kasvufaktoritega. Rinnapiimatoidul olevate laste toidutaluvust parandavad kiirem mao tühjenemine ja parem laktaasi aktiivsus. On leitud, et laste psühhomotoorne ja neurokognitiivne areng 18.-22. ja 30. elukuul ning 7.-8. eluaastal on parem võrreldes kunstlikul toidul olevate lastega.

Oma ema rinnapiim ei vaja pastöriseerimist ja on tavaliselt doonoripiimast suurema valgusisaldusega. Doonoripiima sagedasim valgusisaldus on 1 g/dl, sest doonoriteks on tavaliselt ajaliselt sünnitanud naised. Enneaegsete laste emade rinnapiima valgusisaldus on 4.-6. nädalal pärast sünnitust 1,2-1,5 g/dl, mille tõttu on vaja doonoripiima rikastada. Pastöriseerimine kaitseb bakteriaalsete ja viirushaiguste eest, kuid rinnapiimas sisalduvad unikaalsed põletikuvastased komponendid inaktiveeruvad pastöriseerimisel. Sekretoorse IgA tase väheneb 28-60%, laktoferrini ja lüsoosüümi aktiivsus vähenevad vastavalt 80% ja 60%. Enamik uuringuid näitab, et pastöriseerimine ei mõjuta rinnapiima valgu-, rasva- ega süsivesikusisaldust, kuid asendamatu pika süsinikuahelaga polüküllastamata rasvhapete sisaldus väheneb. Enamiku vitamiinide ja mineraalide sisaldus püsib endine, kuid piima antioksidantne toime väheneb oluliselt (236–239).

Varajane toimine rinnapiimaga vähendab NEK riski ja ebaküpse seedetrakti permeaablust, stimuleerib rakkude proliferatsiooni, soodustab mao tühjenemist ja kiirendab jõudmist täisenteraalse toitmiseni. Hilinenud või vähene enteraalne toimine võib nõrgendada seedetrakti funktsionaalset adaptatsiooni ja häirida mikroobide kolonisatsiooni. Seedetrakti düsmotoorika võib põhjustada toidutalumatust ja enteraalset toitmise hilinemist ning seetõttu pikendab parenteraalse toitmise vajadust, mis omakorda võib luua soodsamad tingimused hilise sepsise tekkeks (237, 240, 241).



Troofilise toitmise ehk minimaalse enteraalse toitmise kogus on 10-15 ml/kg ööpäevas. Soovitatav alustamise aeg on esimese 24 tunni jooksul. Ettevaatlikumalt tuleb suhtuda ELBW- ja IUGR-vastsündinutesse. Kui ei esine olulisi kliinilisi sümptomeid ja maojääk on alla 4 ml/kg või alla 50% viimasest toidukorrast 3 tunni jooksul, siis ei ole vajadust toidukogust vähendada ega toitmist katkestada (242).

Toitmine boolustena on füsioloogilisem kui pidev toitmisviis, soodustades seedetrakti hormoonide tsüklilist vabanemist, mida on näidatud ajalistel vastsündinutel. See võib olla oluline seedetrakti arengule. Samas võib boolustoitmine olla ebaküpsele seedetraktile koormav, soodustada toidutalumatus ja toitmise seostatud apnoe teket. Süstemaatilise ülevaate põhjal ei leitud erinevust täisenteraalse toitmiseni jõudmises, lapse kasvamis ja NEK esinemise sageduses, kui võrreldi pideval ja boolustena toitmisel olevaid lapsi (241, 243, 244). Pidev enteraalne toitmine võib parandada energia tasakaalu, suurendades energia absorptsiooni ja vähendades selle kulutamist, soodustada kasvu ja toidutaluvust. Samas on võimalik, et pidev toitmine mõjutab negatiivselt seedetrakti hormoonide tsüklilist vabanemist (gastrin, gastrini inhibiitor peptiid ja enteroglükagoon) ja metaboolset homeostaasi ning häirib alumise söögitoru sfinkteri funktsiooni, soodustades gastroösofageaalset refluksi arengut (241, 243, 244).

Täisenteraalse toitmise korral on toidukogus 150 ml/kg ööpäevas 72 tundi järjest (242). Rinnapiima rikastamine on näidustatud alates toidukogusest 100 ml/kg ööpäevas (237, 243).

Enneaegsetel vastsündinutel on piisava kaalu saavutamiseks valgu- ja energivajadus palju suurem kui ajalises sündinud lastel. Life Sciences Research Office on soovitanud, et valguvajadus alla 1200 g sünnikaaluga enneaegsetel on 3,4–4,3 g/kg ööpäevas. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (245) on soovitanud enteraalseks piimakoguseks 135–200 ml/kg ööpäevas (tavaliselt 150–180 ml/kg ööpäevas) ning valguvajaduseks 4,0–4,5 g/kg ööpäevas alla 1000 g sünnikaaluga lastel ja 3,5–4,0 g/kg ööpäevas 1000–1800 g sünnikaaluga lastel (245, 246). Kui laps saab energiat või valku ööpäevast vajadusest vähem, on vaja rinnapiima rikastada.

### Kofeiinravi (vt EvSu K25, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

88

Enneaegsel vastsündinul kasutage kofeiinravi apnoe raviks ja invasiivsest hingamistoetusest võõrutamiseks.

89

Kofeiinravi soovitame kasutada enneaegsel vastsündinul, kelle sünnikaal on alla 1250 g ja kes on mitteinvasiivsel hingamistoetusel või kellel on muu suurenenud risk invasiivse hingamistoetuse vajaduse tekkeks.

<b>90</b>	Kofeiintsitraadi annustamine: veenisisesi või suu kaudu on küllastusannus 20 mg/kg ööpäevas ja säilitusannus 5–10 mg/kg ööpäevas ühekordse annusena.
<b>91</b>	Periekstubsatsiooniperioodil soovitame kasutada kofeiintsitraadi suuremaid annuseid. Annustamine: veenisisesi või suu kaudu küllastusannus kuni 80 mg/kg ööpäevas, säilitusannus 20 mg/kg ööpäevas ühekordse annusena.

Metüülksantiini (kofeiintsitraat, aminofülliin, teofülliin) on kasutatud 1970. aastatest enneaegsete laste apnoede ennetamiseks ja raviks ning invasiivsest hingamistoetusest võõrutamiseks (247).

Kofeiinravi parandab võrreldes platseeboga enneaegsete laste varast ravitulemit. Kaks metaanalüüsi näitavad, et metüülksantiinide kasutamine vähendab apnoede esinemise sagedust, ekstubsatsioonide ebaõnnestumist ning invasiivse hingamistoetuse vajadust 2–7 päeva jooksul pärast ravi alustamist (247, 248). Kofeiinravi rakendamisel võrreldes mitterakendamisega väheneb PDA ligeerimise vajadus ning postmenstruaalvanus, mil viimati esineb lihahapniku, intubatsiooni ja invasiivse ventilatsiooni vajadus (247, 249).

Selle valdkonna olulisimas randomiseeritud kontrollitud uuringus, mis hõlmas 500–1250 g sünnikaaluga lapsi, esines kofeiintsitraati saanud lastel võrreldes kontrollrühmaga oluliselt vähem BPD-d ning positiivse rõhuga ventilatsioon lõpetati nädal varem. Küll aga esines kofeiinravigrupis võrreldes kontrollrühmaga väiksem positiivne kaaluivve esimesel kahel elunädalal (249). Kofeiini manustamist seisundi esmase stabiliseerimise käigus on käsitletud vaid ühes uuringus, kus uuriti 21 gestatsioonivanusega alla 29<sup>+0</sup> GN-i sündinud last. Leiti, et varajase (< 2 tunni vanuses) ja hilise/rutiinse (12 tunni vanuses) kofeiini manustamise vahel ei esine hilisema intubatsiooni vajaduses erinevust. Samas oli varajasemal kofeiini manustamisel positiivne mõju hemodünaamikale (250).

Randomiseeritud kontrollitud uuringutes on näidatud, et kofeiinravi saanud lastel esines 18–21 kuu vanuses vähem CP-d ja kognitiivse arengu defitsiiti kui kofeiinravi mittesaanud lastel (14, 251). 5 aasta vanuses see erinevus küll kadus, kuid võib järeldada, et kofeiinravi on ohutu ega põhjusta olulisi elukvaliteeti mõjutavaid kesknärvisüsteemi kõrvaltoimeid (252). Kofeiinravist saavad enam neuroprotektiivset kasu hingamistoetust vajavad vastsündinud (253). Kofeiinravi toimemehhanism neuroloogilisele kaugtulemile on ebaselge. Kofeiini saanud laste ajus esinesid difusioonimuutused, mis viitavad paremale valgeaine mikrostruktuursele arengule, ning need muutused ei ole vahendatud ainult BPD esinemise vähenemise kaudu (254).

Esmavalikuna soovitatakse kasutada kofeiinsitraati, mis on teofülliiniga ja aminofülliiniga võrreldes vähem toksiline ning mille kõrvaltoimete profiil on parem (247). Kofeiinsitraadi farmakokineetilised uuringud jäävad 1970.–1980. aastatesse. Traditsiooniliselt alustatakse ravi küllastusannuses 20 mg/kg ööpäevas (vastab kofeiinalusele 10 mg/kg ööpäevas) ning jätkatakse säilitusannuses 5–10 mg/kg ööpäevas veenisisesi või suu kaudu. Kofeiini biosaadavus suukaudsel manustamisel on 100% ning seega võib esimesel võimalusel minna üle suukaudsele ravimivormile (255). Suurem kofeiinsitraadi annus periekstubsiooni perioodis (küllastusannus 40–80 mg/kg ööpäevas ning säilitusannus 20 mg/kg ööpäevas) võrreldes tavaannusega vähendab oluliselt ebaõnnestunud ekstubsioonide ja enne 28 GN-i sündinud lastel oluliselt invasiivse hingamistoetuse päevade arvu (256), apnoede esinemise sagedust ning apnoepäevade arvu (257). Suurema annuse rühmas esines oluliselt rohkem tahhükardiat, kuid oluliste kõrvaltoimete (surm, oluline neonataalne haigestumine, surm või raske puue 12 kuu vanuses) esinemise sagedus ei suurenenud (257).

Kofeiini kontsentratsiooni jälgimine raviefekti olemasolu ja toksiliste sümptomite puudumise korral ei ole otstarbekas (255–258).

### Avatud arterioosjuha (vt EvSu K26, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

<b>92</b>	Ärge kasutage enneaegsel vastsündinul mittesteroidset põletikuvastast ravi (ibuprofeen, indometasiin) PDA ennetamiseks.
<b>93</b>	Ärge forsseerige enneaegsel vastsündinul diureesi (furosemiid, teofülliin) PDA ennetamiseks.
<b>94</b>	Ärge piirake PDA ennetamiseks enneaegsel vastsündinul vedeliku manustamist alla tema füsioloogilise vajaduse.
<b>95</b>	Enne 28 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsele vastsündinule soovitame teha ehhoKardiograafilise uuringu (ehhoKG) vanuses kuni 72 tundi.
<b>96</b>	Pärast 28 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul soovitame teha ehhoKG kliinilise näidustuse korral.
<b>97</b>	Enne 28 <sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul soovitame PDA varast eesmärgistatud ravi, lähtudes ehhoKG leiust.

Ajalistel vastsündinutel sulgub arterioosjuha funktsionaalselt 72. elutunniks. Enneaegsetel vastsündinutel juha sulgumine hilineb ning 4. elupäeval on see avatud 10%-l gestatsioonivanusega 30<sup>+0</sup>–36<sup>+6</sup> GN-i, 80%-l 25<sup>+0</sup>–29<sup>+6</sup> GN-i ja 90%-l 24<sup>+0</sup>–

24<sup>+6</sup> GN-i sündinuist ning 7. elupäeval vastavalt 2%-l, 65%-l ja 87%-l (AAP). PDA puhul tekib nn vargusfenomen: suurem osa verest suunatakse kopsuringesse, mis võib viia kopsuturse ja hingamispuudulikkuse süvenemiseni, amمندub süsteemse vereringe kompensatsioonivõime ning tekib kardiaalne puudulikkus ja elutähtsate elundite (sool, neer, aju) perfusioonihäire. Pikaajaliselt püsivad arterioosjuha avatust seostatakse invasiivse hingamistoetuse pikenenud vajaduse ja suurenenud suremusega ning BPD, kopsuverejooksu, NEK, neerufunktsiooni häire, IVH, PVL-i ja CP esinemisega, mistõttu on laiaulatuslikult kasutatud PDA sulgemiseks farmakoloogilist ja kirurgilist ravi (259).

Randomiseeritud kontrollitud uuringute andmetel on spontaanne PDA sulgumine sage. TIPP uuringus (260) (*Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms*, 2001), mis hõlmas vastsündinuid sünnikaaluga 500–999 g, ei kujunenud 50%-l platseeborühma lastest kliiniliselt PDA sümptomeid. Uuringus, kus võrreldi raseduskestuse 26<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup> GN-i korral sündinuil varajase ja hilise indometatsiinravi mõju, leiti, et lastel, kellel esines ehhoKG-l PDA 3. elupäeval, sulgus see hilisema sekkumise rühmas spontaanselt 9. elupäevaks 78%-l juhtudest (259).

PDA ravi võimalused:

- 1) profülaktiline ravi (tavaliselt esimese 24 elutunni jooksul);
- 2) varajane eesmärgistatud ravi ehhoKG leiust lähtudes (hemodünaamiliselt oluline, kuid asümptomaatiline PDA);
- 3) sümptomaatiline ravi (tavaliselt pärast 72. elutundi), mille aluseks on hemodünaamiliselt oluline PDA ning kliiniliste sümptomite esinemine.

Profülaktiline mittesteroidne põletikuvastane ravi (ibuprofeen, indometatsiin) vähendab oluliselt PDA esinemise sagedust ning indometatsiini puhul ka IVH ja kopsuverejooksu esinemise sagedust, kuid see ei ole rutiinselt näidustatud kõrvaltoimete riski (NEK, gastrointestinaalne verejooks, soole perforatsioon, neerupuudulikkus) ja kaugtulemile (suremus, BPD, psühhomotoorne areng) mõju puudumise tõttu (29, 261, 262).

Samuti ei ole näidustatud diureetikumide (furosemiid, teofülliin) manustamine. Furosemiidi manustamisel tuleks kaaluda kahju ja kasu suhet ning arvestada hüповoleemia riski (29, 263). Vedeliku piiramine vähendab PDA ja NEK esinemise sagedust, kuid suurendab oluliselt sünnijärgset kaalulangust. Vedeliku pakkumine peaks jääma füsioloogilise vajaduse piiridesse, et vältida dehüdratsiooni ja oliguuriat (235). 24 tundi pärast vedeliku restriktiooni aeglustus oluliselt verevool alumises õõnesveenis ja ülemises mesenteriaalarteris ning diurees vähenes 60%, kuid puudus mõju respiratoorsetele näitajatele ja PDA sulgumisele (264).

Mitteinvasiivse ventilatsiooni rolli kohta PDA ennetamisel on tõendusmaterjali vähe. INSURE-meetodi puhul on näidatud KKV ja hapnikravi vajaduse ning PDA ja IVH esinemise vähenemist võrreldes konventsionaalse invasiivse ventilatsiooni rühmaga (265). Metaanalüüsis, milles võrreldi varast surfaktandi manustamist ning lühiajalist ventilatsiooni selektiivse surfaktandi manustamise ja konventsionaalse ventilatsiooniga, leiti, et lastel, kellele manustati surfaktanti väiksema  $\text{FiO}_2$  ( $< 0,4$ ) juures, esines vähem PDA-d (194).

Enne  $28^{+0}$  GN-i sündinud enneaegsetel võib kaaluda varast eesmärgistatud ravi, lähtudes ehhoKG leiust (261, 262). PDA ravi võib olla medikamentoosne või kirurgiline, kuid ravi vajadus on küsitav, kuna spontaanne hiline sulgumine on suhteliselt sage (29). Hemodünaamiliselt olulise PDA sulgemiseks on indometasiin ja ibuprofeen võrdselt efektiivsed, kuid ibuprofeeni kasutusel on väiksem risk NEK ja transitoorse neerupuudulikkuse tekkeks (14, 29).

Tõenduspõhisus PDA parima diagnostika ja ravi aja kohta on ebaselge. Diagnoos põhineb ehhoKG leiul, kuid puuduvad ühtsed kriteeriumid, millal PDA muutub hemodünaamiliselt oluliseks ning näidustatud on ravi. Pimeuuringutes, kus võrreldi PDA kliiniliste sümptomite (vt lisa 9 ja 10) ja ehhoKG markerite esinemist, on näidatud, et hemodünaamiliselt oluline PDA ei anna tavapäraselt esimese 2-3 elupäeva jooksul kliinilist sümptomaatikat. Alates 4. elupäevast kujunevad kliinilised sümptomid, eriti kahina esinemine, kuid need ei pruugi olla diagnostiliselt piisavad 7. elupäevani. Seega sõltub hemodünaamiliselt olulise PDA varajane diagnoosimine ehhoKG-st (266).

Puudub ühtne seisukoht, millal peaks tegema esimese ehhoKG. Austraalia 2014. aasta ravijuhendis on soovitatud enne  $28^{+0}$  GN-i sündinud lastel teha uuring esimese 3–6 elutunni, kuid hiljemalt 12 tunni jooksul, ja pärast  $28^{+0}$  GN-i sündinuil vastavalt kliinilisele leiule (266). Rootsi 2014. aasta ravijuhendis on konsensuslik soovitus teha ehhoKG 1-3 päeva vanuses (29). Viimaste aastate metaanalüüsid ja randomiseeritud kontrollitud uuringud on näidanud, et varajane PDA ravi ei paranda võrreldes hilisega enneaegsete laste ravi kaugtulemit. On ka seisukohti, et PDA üleravimise vältimiseks tuleks ehhoKG teha PDA kliiniliste sümptomite ilmnedes (266–269).

PDA varast ravi tuleks kaaluda ühe või mitme ehhoKG kriteeriumi ja kliinilise sümptomi esinemise korral. Esmavalikuks on medikamentoosne ravi ibuprofeeniga. Kirurgilist ravi tuleks kasutada juhul, kui medikamentoosne ravi ebaõnnestub või on vastunäidustatud (14, 29). Enne ravi tuleb alati välistada *ductus*'est sõltuvad kaasasündinud südamerikked.

## Antibakteriaalne ravi (vt EvSu K27, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

98	Infektsiooni riskiteguritega enneaegsel vastsündinul soovitage kasutada profülaktilist antibakteriaalset ravi.
99	Kasutage enneaegsel vastsündinul empiirilise antibakteriaalse ravi esmavalikuna penitsilliini (bensülpenitsilliin või ampitsilliin) ja gentamüsiini kombinatsiooni, kui kohaliku mikrobioloogilise seire tulemusel ei ole tuvastatud resistentsust, mis nõuab muu antibiootikumi kasutamist (vt lisa 11).
100	Lõpetage enneaegse vastsündinu empiiriline antibakteriaalne ravi 48–72 tunni pärast, kui puudub infektsioonile viitav kliiniline ja laboratoorne leid ning bakteriaalsed külvid on negatiivsed.

Ravi alustamise kriteeriumid varieeruvad ja põhinevad pigem ekspertide konsensusel kui väga kvaliteetsetel randomiseeritud kontrollitud uuringutel. Ravijuhendite soovitude kohaselt on empiiriline antibakteriaalne ravi enneaegsetel vastsündinutel näidustatud kindlate riskitegurite olemasolu korral. Infektsiooniriski hindamise/diagnostika eesmärgil tehtavate kliiniliste ja laboratoorsete uuringute valikus ja mahus on erinevusi. Olulisimad riskitegurid ja kliinilised sümptomid on loetletud lisa 11. Rutiinne empiiriline antibakteriaalse ravi kasutamine kõikidel enneaegsetel vastsündinutel ravitulemit ei paranda (270–278).

NICE ravijuhendis (270, 271) on soovitatud vastsündinu puhul, kellel esineb mõni oluline riskitegur või kaks ja enam riskitegurit või kliinilist sümptomit (vt lisa 11), võtta CRV ja teha verekülv ning alustada empiirilist antibakteriaalset ravi. Empiirilist antibakteriaalset ravi tuleks alustada kohe, enne analüüsi tulemuste saabumist. Kui vastsündinul ei ole suurt riski, on ainult üks riskitegur või üks kliiniline sümptom, tuleks otsus teha tema üldseisundi põhjal individuaalselt. Kui empiirilist antibakteriaalset ravi ei alustata, tuleks last jälgida vähemalt 12 tundi (pidev monitooring 0–2 elutunni vanuses, edasi 2 tunni tagant 10 tunni jooksul). Täisvere (hemogramm koos 5-osalise leukotsütaarse valemi ja vereäige mikrokoopiaga) ja prokaltsitoniini analüüsides täpsust vastsündinu varajase sepsise diagnostikas hinnatakse ebapiisavaks, kuna need ei pruugi olla piisavalt tundlikud, et välistada vastsündinul varajase algusega infektsioon.

Enne 37<sup>+0</sup> GN-i sündinud heas üldseisundis vastsündinul, kelle veeta periood on 18 või enam tundi, soovitatakse rakendada sepsise osalist diagnostilist hindamist (verekülv sünnil, hemogramm koos 5-osalise leukotsütaarse valemi ja vereäige mikrokoopiaga, trombotsüütide arv sünnil ja/või 6–12 tunni vanuses) koos jäl-

gimisega  $\geq 48$  tundi. Kui dünaamikas ilmnevad sepsise kliinilised sümptomid, on vajalik sepsise täielik diagnostika ja antibakteriaalse ravi alustamine (278, 279).

Ravijuhendis on soovitatud ema koorionamnioniidi kahtluse korral alustada empiirilist antibakteriaalset ravi heas üldseisundis vastsündinul pärast sepsise osalist diagnostikat laia toimespektriga antibiootikumiga kuni verekülvide kohta vastuste saabumiseni (278). Liikvori analüüs ja röntgeniülesvõtte rindkerest rutiinselt vajalikud ei ole. Uus-Meremaa konsensusjuhises, Šveitsi neonatoloogiaühingu ja Šveitsi pediaatrilise infektsioonhaiguste grupi 2013. aastal muudetud juhendis on soovitatud vastaval juhul rakendada hoolikat jälgimist esimesed 48 tundi, uuringud ja antibakteriaalne ravi on vajalikud ainult sepsise sümptomite ilmnmisel (272). Vastsündinul, kellel esinevad sepsise sümptomid, tuleb teha täielik diagnostiline hindamine (hemogramm koos 5-osalise leukotsütaarse valemi ja vereäige mikroskoopiaga, verekülv, liikvorikülv, näidustusel röntgeniülesvõtte rindkerest) ning alustada laia toimespektriga antibakteriaalset ravi, oodates külvide vastuseid (278, 280). Vaatamata väikesele spetsiifilisusele on sepsisele viitavate kliiniliste sümptomite tundlikkus suur, nende alusel leitakse enamik antibakteriaalset ravi vajavatest vastsündinutest (272, 281) (vt lisa 11).

### **Antibakteriaalse ravi kestus**

Töörühma tugev soovitus empiirilise antibakteriaalse ravi lõpetamise kohta põhineb ravijuhendite ja uuringute andmetel, mis näitavad, et prolongeeritud empiiriline antibakteriaalne ravi (kestusega 5 või enam päeva) on seotud suurema hilissepsise, NEK ja/või surma riskiga enneaegsetel vastsündinutel. Nende riskide vähendamiseks on vaja empiirilise antibakteriaalse ravi lõpetada 48–72 tunni jooksul infektsiooni tõestatud puudumise korral (negatiivne verekülv, puudub infektsioonile viitav kliiniline leid ja laboratoorsed testid on normaalsed) (270, 271, 274–276, 282–284).

Korduv CRV soovitatakse määrata 18–24 tunni jooksul pärast antibakteriaalse ravi alustamist. Korduvat CRV kontsentratsiooni määramist võib kasutada antibakteriaalse ravi juhtimiseks varajase algusega infektsiooni riskiteguritega VL-BW-vastsündinutel. Seerumi prokaltsitoniini määramine olulist lisainfot ei anna (271).

Uuringutes, kus võrreldi varajase sepsise kahtluse tõttu alustatud 3- või 5-päevase empiirilise antibakteriaalse ravi ebaõnnestumist kaaluga üle 1500 g ja/või vanusega alla 34 GN-i enneaegsetel ja ajalistel vastsündinutel, ei leitud erinevust ravi ebaõnnestumises (284).

Antibakteriaalset ravi soovitatakse jätkata, kui vastsündinu verekülv on positiivne, püsib sepsise kahtlus kliiniliste sümptomite alusel ja/või ravivastus on halb.

Positiivse verekülviga vastsündinutel on näidustatud lumbaalpunksioon. Antibakteriaalset ravi soovitatakse jätkata ka juhtudel, kui verekülv on negatiivne ja lapse üldseisund hea, aga laboratoorsed analüüsid ei ole normis ja ema sai sünnituse ajal antibakteriaalset ravi (274).

### Antibakteriaalse ravi valik

Esmase antibakteriaalse ravi valikuna soovitatakse kasutada penitsilliini (bensüülpenitsilliini või ampitsilliini) koos gentamütsiiniga, kui kohalik mikrobioloogiline seire ei ole tuvastanud resistentsust, mille alusel võiks vajalikuks osutuda muu antibiootikumide kombinatsiooni kasutamine.

Töörühma tugev soovitus ravi alustamisel eelistada esmavalikuna gentamütsiini kombinatsiooni penitsilliiniga põhineb kliinilistel uuringutel, NICE ravijuhendi soovitustel ja teadaoleval vastsündinu varajase sepsise tekitajate struktuuril. Tuleb mõõnda, et kõik juhendis esitatud randomiseeritud kontrollitud uuringute tõendid olid vähe kvaliteetsed; erinevate gestatsioonivanuste kohta ei olnud tõendid võrdselt kättesaadavad (271, 272). Tõendid, mis tulenevad seireandmetest ja kliinilisest praktikast, näitavad, et penitsilliini ja aminoglükosiidi kombinatsiooniga saab edukalt ravida enamikku varajase algusega neonataalse infektsiooni juhtudest. Ühendkuningriigi andmetel toimib bensüülpenitsilliini ja gentamütsiini kombinatsioon 95–97% vastsündinu varajase infektsiooni tekitajate puhul. Kombinatsiooni eeliseks on võrreldes ampitsilliini ja amoksisilliiniga kitsam toimespekter, mis võiks vähendada antibiootikumiresistentsuse kujunemist (270). Samas on mitmes uuringus leitud, et VLBW-vastsündinute sagedasimaks varajase sepsise tekitajaks on enterobakterid (eeskätt *Escherichia coli*), mille vastu bensüülpenitsilliini ja gentamütsiini kombinatsiooni kasutamisel toimiks efektiivselt ainult aminoglükosiid (270, 282, 285–287). Aminoglükosiid-monoterapia efektiivsuse kohta kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Eestis tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringus ei esinenud kliiniliselt olulistes ravitulemites, nagu varajane surm ja antibakteriaalse ravi vahetamise vajadus, aga ka kolonisatsioon ampitsilliiniresistentsete mikroorganismidega, statistiliselt märkimisväärset erinevust penitsilliini- vs. ampitsilliini-gentamütsiini kombinatsiooni vahel (286). Uuringu andmetel oli enne 26<sup>+0</sup> GN-i sündinud enneaegsete suremus intensiivravi osakonnas väiksem ampitsilliini-gentamütsiini grupis. Samas oli viimati nimetatud kombinatsioon seotud suurema *Klebsiella pneumoniae* kolonisatsiooniga, sisaldades ampitsilliiniresistentseid tüvesid. Tuleb märkida, et uuringu võimsus ei olnud piisav alagrupi analüüside tegemiseks.

Kui haigustekitaja on isoleeritud, peaks edasine antibakteriaalne ravi lähtuma mikroorganismi antibiootikumitundlikkusest.



Vastsündinu varajase algusega infektsiooni riskitegurid, kliinilised sümptomid vastsündinu võimaliku varajase infektsiooni korral ja antibiootikumide annused on toodud lisas 11.

### Perekeskne ravi (vt EvSu 28, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee))

<b>101</b>	Kohandage individuaalselt enneaegse vastsündinu hoolitsust ja ravi, soodustades tema arengut ning kaasates, arvestades ja toetades peret.
<b>102</b>	Tagage perele optimaalsed tingimused perekeskseks raviks (piiramata juurdepääs lapsele, vanemate ja personali koostöö, võimaluse korral perepalat, psühhosotsiaalne tugi).
<b>103</b>	Enneaegsel vastsündinul alustage vaginaalse sünnituse ja keisrilõike järel nahk naha kontakti ema või isaga kohe pärast seisundi esmast stabilisatsiooni, kui vastsündinu seisund seda võimaldab.
<b>104</b>	Soodustage nahk naha kontakti kogu haiglaravi jooksul, CPAP-ravi ja invasiivne hingamistoetus ei ole nahk naha kontakti vastunäidustuseks.
<b>105</b>	Nahk naha kontakti soovitame kestusega vähemalt üks tund korraga.
<b>106</b>	Enneaegsel vastsündinul viige valulike vahelesegamiste arv miinimumini, kasutage valu ja stressi leevendamiseks mittefarmakoloogilisi võtteid.

Hoolitsus ja ravi vastsündinute eest peab olema patsiendi- ja perekeskne, olles individualiseeritud, lapse arengut toetav ning vanemaid aktiivselt kaasav ja in-formeeriv.

Uuringute andmetel on emast eemaldamisel lapsele tugev negatiivne mõju, seda nii füsioloogilisele stabiilsusele, psühhosotsiaalsele heaolule kui ka aju arengu-le. VLBW-lastel, kes viibivad enamiku ajast oma vanematest eemal NICU-s, on suur risk arengu- ja käitumishäireteks (29, 288), nagu tähelepanu defitsiit, kognitiivsed häired, depressioon ja psühhootilised häired, autismispektri häired (289). Uuringutes, kus pered olid täielikult kaasatud NICU meeskonda ja osalesid aktiivselt lapse hoolduses, esines positiivne mõju nii vanematele kui ka lastele (29, 288).

Randomiseeritud kontrollitud uuringust, kus käsitleti tõenduspõhiste perekesksete sekkumiste mõju haiglasviibimise ajale, perekesksuse rakendatavust ja ohutust intensiivravi osakonnas enneaegse lapse (raseduskestus  $26^{+0}$ – $34^{+6}$  GN-i) eest hoolitsemisel, selgus, et lastel ei esinenud suurenenud hapniku- ega ravimivajadust

ning sepsise, NEK, krampide ja ROP esinemine ei suurenenud. Perekeskne ravi NICU-s on teostatav ja ohutu (289).

Soovitused perekeskse arengulise ravi põhimõtete kasutamise kohta neonataalses intensiivravi osakonnas (29, 288) on toodud lisas 12.

On leitud, et modifitseeritud NIDCAP (MITP, *mother infant transaction programme*) vähendab vanemate stressitaset lapse esimesel eluaastal ja sel on kasulik toime lapse kognitiivsele arengule 5 aasta vanuses ning IBAIP (*infant behavioural assessment and intervention programme*) parandab lapse motoorset arengut, eriti VLBW-lastel (29, 288, 290).

Uuringud on näidanud, et NNK (vt lisa 12 ja 13) ja känguruhoolduse rakendamine tagab lapsele parema termoregulatsiooni (29, 291–294) ning sel on positiivne toime kardiorespiratoorsele stabiilsusele (292, 293, 295) ja unele (295), kisa aeg lüheneb, hüpoglükeemia (289) ja nosokomiaalsete infektsioonide (NEK, pneumonia, sepsis) episoodide arv (29, 291, 296) väheneb, samuti lüheneb haiglas viibimise aeg (29, 291) ning väheneb suremus.

Emadel on täheldatud paremat laktatsiooni, pikemat imetamisperioodi (29, 291, 292) ning positiivset toimet vanema-lapse lähedussuhte ja kiindumuse tekkele (29, 291, 297, 298). Känguruhooldus võib parandada ema enneaegse sünnituse järgset negatiivset meeleolu (stressi ja depressiooni) (297). Känguruhooldus on valu leevendava toimega (299).

NNK rakendamine on ohutu ja efektiivne isegi ventilatsioonil olevatele enneaegsetele lastele (300). Ka VLBW-lapsed suudavad säilitada NNK ajal adekvaatse kehatemperatuuri ja füüsilise stabiilsuse (hingamissagedus, südamesagedus, hapniku saturatsioon) (301).

NNK-d tuleks rakendada ka transpordi ajal ühest osakonnast teise (302).

Ravijuhendi koostamisel kasutatud tõendusmaterjali andmetel on NNK ja känguruhooldus kaitsva toimega universaalne, odav ja ohutu sekkumisviis, mida tuleks rakendada emaga ja/või isaga kõikides haiglatüüpides ning igati soodustada kogu haiglaravi jooksul.

## **Perepalat**

2014. aasta longitudinaalses prospektiivses kohortuuringus võrreldi NICU avatud palatite ja perepalati kasutamise ning meditsiiniliste ja neuroloogilis-käitumuslike tulemite seoseid enneaegsete laste koju kirjutamisel. Leiti, et perepalatitega NICU-s tehti lastel vähem meditsiinilisi protseduure, gestatsioonivanus täieliku enteraalse toitumise saavutamisel oli väiksem, sepsist esines vähem, kaalutõus oli kiirem ning lapsed kaalusid koju kirjutamisel rohkem. Kaugtulemina täheldati

tähelepanu paranemist, vähem psühholoogilist stressi, lihaspinget, letargiat ja valusündroomi (303).

### **Mittefarmakoloogiline valu ravi**

Uuringutega on leitud, et valulike vahelesegamiste arvu tuleb minimeerida. Enneaegsetele VLBW-lastele tuleb alati tagada mittefarmakoloogiline individualiseeritud hoolitsus valu ja stressi vähendamiseks (29, 288).

Süstemaatiliste ülevaadete andmetel on piisavalt tõendeid, et soovitada enneaegsete vastsündinute protseduuriaegseks valuraviks mittefarmakoloogiliste ravivõtetenähtude känguruhooldust/NNK-d (299), mittetoitelist imemist, kinnimähkimist/kinnihoidmist (304) ja imetamist või rinnapiima andmist (305). Samasugune mõju on glükoosi/sahharoosi manustamisel, mida kasutada alternatiivina, kui imetamine ei ole võimalik (305).

Süstemaatilises ülevaates, mis põhineb nelja uuringu analüüsil, on soovitatud efektiivseks valuraviks väga väikese sünnikaaluga enneaegsetele manustada rutiinselt sahharoosi 0,012–0,12 g (0,05–0,5 ml 24% sahharoosi) 2 minutit enne ühekordset kannatorget ja veenipunktsiooni (306).

On jõutud järeldusteni, et valulike protseduuride ajal tuleb lapse une kaitsmiseks kasutada valutustamiseks mittefarmakoloogiliste võtete kombinatsioone (imemine, sahharoos, hoidmine). Soovituslikud 20%-lise sahharoosi kogused gestatsiooniajast lähtuvalt on järgmised: 26<sup>+0</sup>–27<sup>+6</sup> GN-i = 0,2 ml; 28<sup>+0</sup>–29<sup>+6</sup> GN-i = 0,5 ml; 30<sup>+0</sup>–31<sup>+6</sup> GN-i = 1,0 ml; 32<sup>+0</sup>–36<sup>+6</sup> GN-i = 1,5 ml; üle 37<sup>+0</sup> GN-i = 2,0 ml (307). Alternatiivina sahharoosile võib valu leevendamiseks protseduuri ajal kasutada 1–2 ml 20–30%-list glükoosilahust (308).

## RAVIJUHENDI KOOSTAMINE

Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastündinu perinataalperioodi käsitlese ravijuhendi koostamise algatas ja seda rahastas Sotsiaalministeerium. Ravijuhendi koostamist alustati 2014. aastal, kui moodustati ravijuhendi töörühm ning sekretariaat (ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi koosseis on esitatud ravijuhendi alguses). Ravijuhendi koostamisse kaasati asjakohaste kutsealade esindajad (lastearstid, naistearstid, anestesiooloogid, ämmaemandad, õde), patsientide esindaja ja metoodilise nõustajana Eesti Haigekassa esindaja. Ravijuhendi käsitusala koosneb 28 PICO formaadis vormistatud kliinilisest küsimusest ja peamistest tulemusnäitajatest, käsitusala kinnitas ravijuhendite nõukoda 2014. aasta detsembris. Ravijuhendi käsitusala, ravijuhendi täisversioon, tõendusmaterjali kokkuvõtted, soovitude kokkuvõtted, ravijuhendi rakenduskava, koosolekute protokollid, ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõte ja muud asjakohased dokumendid on kättesaadavad veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee).

Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu” (2011) põhimõtetest ja näidisenähtena kasutati varem sama metoodika alusel koostatud heaks kiidetud ravijuhendeid.

Kokku pidas töörühm 18 koosolekut, neist kolm koosolekut ravijuhendi käsitusala koostamiseks. Ravijuhendi sekretariaat valmistas igaks koosolekuks ette eelnevalt kokku lepitud kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtte ja vormistas soovitude kokkuvõtte kavandi. Iga koosoleku alguses vaadati läbi ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi huvide deklaratsioonid võimalike huvikonfliktide kohta. Töörühma koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 3/4 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid konsensuslikud. Soovitude sõnastamisel arvestati tõendusmaterjali kvaliteeti, sekkumiste kasu või võimalikku kahju patsiendi tervisele, patsiendi elukvaliteedile ning ka võimalikke kõrvaltoimeid ja riske.

Valminud ravijuhend saadeti 12. augustil 2016 kommenteerimiseks kõikidele erialaseltsidele, Eesti Haigekassa lepingupartneritele ning avaldati kommenteerimiseks veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee). Ravijuhendite nõukojast retsenseerisid ravijuhendit Anne Kirss ja Kristi Rannus. Lisaks retsenseentide tagasisidele saabus veel viis tagasisidet. Laekunud kommentaarid arutati töörühma koosolekul läbi ning ravijuhendis tehti vajaduse korral täiendused. Ühe soovitude puhul oli põhjendatud soovitude tugevuse vähendamine. Ravijuhendit arutati 4. oktoobril 2016 toimunud Ravijuhendite nõukoja koosolekul. Tagasiside alusel tehti ravijuhendis ja rakenduskavas täiendusi ning töörühm kinnitas ravijuhendi koos rakenduskavaga 15. novembril 2016 toimunud koosolekul. Täiendatud ravijuhend koos

rakenduskavaga esitati heakskiitmiseks ravijuhendite nõukojale 21. novembril 2016. Ravijuhendit uuendatakse viis aastat pärast selle heakskiitmist või uue asjakohase tõendusmaterjali avaldamisel.

## **Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine**

Tõendusmaterjali otsimist alustati olemasolevatest ravijuhenditest. Ravijuhendite otsimisel kasutas sekretariaat Tartu Ülikooli Kliinikumi medinfo keskuse abi.

Otsingud tehti järgmistest andmebaasidest:

1. National Guideline Clearinghouse, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov).
2. Rahvusvaheline ravijuhendite võrgustiku andmebaas (Guidelines of International Network, GIN), [www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net).
3. Kanada ravimi- ja tervishoiutehnoloogia amet CADTH, [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca).
4. Ühendkuningriigi riiklik tervishoiu ja hoolduse kvaliteedi instituut (NICE), [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
5. Pubmed, [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov).
6. Trip database, [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com).

## **Otsingustrateegia**

Otsing oli laiapõhjaline, sisaldades otsingusõnu “preterm”, “premature”, “infant”, “newborn”, “neonate”, “labor”, “birth” ja sisuvaldkonna meditsiinierialade pealkirjade (MeSH) järgi: ((((((((((((((“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]). Otsiti inglise-, soome- ja eestikeelseid ravijuhendeid, mis olid avaldatud alates 2005. aastast.

Otsingu tulemusena leiti 369 enneaegset sünnitust ja vastsündinut käsitlevat ravijuhendit. Kõiki leitud juhendeid hinnati esmalt sisukokkuvõtte alusel, välja jäeti ravijuhendi käsitusalalet mittevastavad juhendid ning korduvad juhendid. Lisaks tehti käsitsi otsingud käsitusala kliiniliste küsimuste teemadega haakuvate ravijuhendite kohta naistearstide ja lastearstide rahvusvaheliste ühingute veebilehtedel (piiranguteks inglise keel, soome keel ja avaldamine alates 2005. aastast). Tulemusena leiti lisaks 34 ravijuhendit.

Edasiseks hindamiseks osutus sobivaks 13 enneaegset sünnitust käsitlevat raviju-

hendit ja 15 enneaegse vastsündinu käsitluse ravijuhendit. Ravijuhendeid hinnati ravijuhendite hindamise AGREE töövahendi abil. Ravijuhendeid hindas teineteisest sõltumatult vähemalt kaks sekretariaadi liiget, suurte lahknevuste korral tegi seda ka kolmas (neljas) sekretariaadi liige. Edasiseks kasutamiseks sobivaks arvati need ravijuhendid, mille korral hindamiste tulemus oli üle 60% ning kõik vastavat ravijuhendit hinnanud sekretariaadi liikmed soovitasid ravijuhendit kasutada. Ravijuhendi koostamisse kaasati hindamiste alusel 20 enneaegse sünnituse ja/või enneaegse vastsündinu käsitluse ravijuhendit (vt tabel 1).

Tabel 1. Ravijuhendi koostamisel kasutatud ravijuhendid

Nr	Aasta	Väljaandja	Ravijuhend
1.	2015	National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute for Health and Care Excellence	Preterm labour and birth
2.	2010	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality
3.	2010	Australian Research Centre for the Health of Women and Babies (ARCH)	Clinical Practice Guidelines on Magnesium Sulphate Prior to Preterm Birth for Neuroprotection of the Fetus, Infant and Child
4.	2012	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	The Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease
5.	2010	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	Preterm Prelabour Rupture of Membranes
6.	2014	Queensland Clinical Guidelines	Preterm labour and birth
	2006	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	The Management of Breech Presentation
7.	2013	Institute for Clinical Systems Improvement	Management of Labor
8.	2011	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	Tocolysis for Women in Preterm Labour
9.	2011	The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada	Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies

10.	2015	European Resuscitation Council	European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth
11.	2013	European Association of Perinatal Medicine	European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 update
12.	2013	American Association for Respiratory Care	AARC Clinical Practice Guideline. Surfactant Replacement Therapy
13.	2012	National Institute for Health and Care Excellence	Antibiotics for early-onset neonatal infection - NICE clinical guideline 2012 Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment. NICE guidelines [CG149]
14.	2009	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition	A.S.P.E.N. enteral nutrition practice recommendations
15.	2014	The Swedish National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen)	Care of extremely premature infants. A guideline for the care of children born before 28 full weeks of pregnancy have passed
16.	2011	National Association of Neonatal Nurse Practitioners	The Management of Hypotension in the Very-Low-Birth-Weight Infant. Guideline for Practice
17.	2014	Queensland Clinical Guidelines	Perinatal care at the threshold of viability
18.	2012	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition	A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Necrotizing Enterocolitis
19.	2010	European Resuscitation Council	European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010
20.	2005	European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), toetanud European Society of Paediatric Research (ESPR)	Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition

Kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtete koostamiseks otsis sekretariaat lisaks süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse, vajaduse korral ka randomiseeritud kontrollitud uuringuid ning madalama tõenduspõhisusega uuringuid alates 2010. aastast. Kasutati Cochrane'i koostöövõrgustiku süstemaatiliste ülevaadete andmebaasi ja PubMedi elektroonilist andmebaasi. Mõningatel juhtudel tehti ka käsitsi otsinguid ja vähese tõendusmaterjali leidmisel teostati otsingud ilma ajapiiranguta.

Ravijuhendi iga kliinilise küsimuse kohta koostas sekretariaat kliinilise küsimuse tõendusmaterjali kokkuvõtte, kus on kirjeldatud tõendusmaterjali kvaliteeti, analüüsitud uuringute tulemusi, ravijuhendite soovitusi, esitatud sekkumiste võimalik kasu ja kahju ning võimaluse korral kulutõhususe andmed, samuti patsiendi võimalikud eelistused. Samuti sõnastas sekretariaat soovitude kavandi, lõplikud soovitused koos suuna ja tugevusega koostas töörühm. Ravijuhendite soovitude aluseks olevad tõendusmaterjali ja soovitude kokkuvõtted on esitatud veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee). Materjalides sisalduvad ka otsingustrateegiad.



## KASUTATUD KIRJANDUS

1. Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401–6.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924–6.
3. Toome L, Ringmets I, Andresson P, Ilmoja M-L, Saik P, Varendi H. Changes in care and short-term outcome for very preterm infants in Estonia. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2012 Apr;101(4):390–6.
4. Toome L, Aija A, Andresson P, Ilmoja M-L, Margus K, Merila M jt. Eesti Lastearstide Seltsi XXI kongressi teeside kogumik. Eesti väga enneaegsete sündide tulem EPICE-kohordis. 2016.
5. Andresson, P, Tiit, A, Tammaru, M, Korjus, K, Margus, K, Aija, A jt. Väga enneaegsete vastsündinute varajaste hingamishäirete ravitaktika kolme perioodi võrdluses Ida-Tallinna Keskhaiglas. *Eesti Arst*. 2015;94(Lisa 4):50–7.
6. Toome, L, Varendi, H, Andresson, P, Ilmoja, ML, Kallas, E, Maipuu, L jt. Väga enneaegsete vastsündinute ravitulem Eestis. *Eesti Arst*. 2009;2009(88 (Lisa 4)):12–20.
7. Toome L, Varendi H, Männamaa M, Vals M-A, Tänavsuu T, Kolk A. Follow-up study of 2-year-olds born at very low gestational age in Estonia. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2013 Mar;102(3):300–7.
8. Toome L, Varendi H, Visk H, Joost U, Kiiwet R-A. Eesti Lastearstide Seltsi XXI kongressi teeside kogumik. Eesti väga enneaegsena sündinud laste haiglaravi vajaduse muutused ajas ja seda mõjutavad tegurid. 2016.
9. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Preterm Labour and Birth [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 [cited 2016 Feb 7]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327571/>.
10. Queensland Clinical Guidelines. Preterm Labour and Birth. [Internet]. 2014 [cited 2016 May 19]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg/documents/g-ptl.pdf>.
11. Creedon D, Akkerman D, Atwood L, Bates L, Harper C, Levin A. Institute for Clinical Systems Improvement. Management of Labor. [Internet]. 2013 [cited 2016 May 19]. Available from: [https://www.icsi.org/\\_asset/br063k/LaborMgmt.pdf](https://www.icsi.org/_asset/br063k/LaborMgmt.pdf).

12. Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies [Internet]. [cited 2016 May 19]. Available from: <http://sogc.org/guidelines/ultrasonographic-cervical-length-assessment-in-predicting-preterm-birth-in-singleton-pregnancies/>.
13. Locatelli A, Consonni S, Ghidini A. Preterm labor: approach to decreasing complications of prematurity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015 Jun;42(2):255–74.
14. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology.* 2013;103(4):353–68.
15. Queensland Clinical Guidelines. Perinatal care at the threshold of viability. [Internet]. [cited 2016 May 19]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg/documents/g-viability.pdf>.
16. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics.* 2008 Feb;121(2):289–96.
17. Shlossman PA, Manley JS, Sciscione AC, Colmorgen GH. An analysis of neonatal morbidity and mortality in maternal (in utero) and neonatal transports at 24-34 weeks' gestation. *Am J Perinatol.* 1997 Sep;14(8):449–56.
18. Chung JH, Phibbs CS, Boscardin WJ, Kominski GF, Ortega AN, Gregory KD, et al. Examining the effect of hospital-level factors on mortality of very low birth weight infants using multilevel modeling. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2011 Dec;31(12):770–5.
19. Chien LY, Whyte R, Aziz K, Thiessen P, Matthew D, Lee SK, et al. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet Gynecol.* 2001 Aug;98(2):247–52.
20. Towers CV, Bonebrake R, Padilla G, Rumney P. The effect of transport on the rate of severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol.* 2000 Feb;95(2):291–5.
21. Lorch SA, Baiocchi M, Ahlberg CE, Small DS. The differential impact of delivery hospital on the outcomes of premature infants. *Pediatrics.* 2012 Aug;130(2):270–8.
22. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA.* 2010 Sep 1;304(9):992–1000.

23. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB, et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr.* 2015 Feb;169(2):e143676.
24. Rautava L, Eskelinen J, Häkkinen U, Lehtonen L, PERFECT Preterm Infant Study Group. 5-year morbidity among very preterm infants in relation to level of hospital care. *JAMA Pediatr.* 2013 Jan;167(1):40–6.
25. Jensen EA, Lorch SA. Effects of a Birth Hospital's Neonatal Intensive Care Unit Level and Annual Volume of Very Low-Birth-Weight Infant Deliveries on Morbidity and Mortality. *JAMA Pediatr.* 2015 Aug;169(8):e151906.
26. Watson SI, Arulampalam W, Petrou S, Marlow N, Morgan AS, Draper ES, et al. The effects of designation and volume of neonatal care on mortality and morbidity outcomes of very preterm infants in England: retrospective population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(7):e004856.
27. Marlow N, Bennett C, Draper ES, Hennessy EM, Morgan AS, Costeloe KL. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 May;99(3):F181-188.
28. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2011 Mar;118 Suppl 1:1–203.
29. The Swedish National Board of Health and Welfare. Care of Extremely Premature Infants. A guideline for the care of children born before 28 full weeks of pregnancy have passed. [Internet]. The Swedish National Board of Health and Welfare; 2014. Available from: [Internet]; 2014 [päring 05.03.16]. <http://www.neonatologi.lv/wp-content/uploads/2010/01/Care-of-extremely-premature-infants-Part-I.doc>.
30. Berger TM, Bernet V, El Alama S, Fauchère J-C, Hösli I, Irion O, et al. Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland. 2011 revision of the Swiss recommendations. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13280.
31. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2009 Jun 3;301(21):2225–33.
32. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. Green-top Guideline No. 7 [Internet]. Search Results Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.; 2010 [cited 2016 May 19]. Available from: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_7.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_7.pdf).

33. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004454.
34. Onland W, de Laat MW, Mol BW, Offringa M. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks' gestation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Perinatol*. 2011 Jan;28(1):33–44.
35. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2348–58.
36. Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr*. 2011 Jul;159(1):110–114.e1.
37. Perinatal Management of Pregnant Women at the Threshold of Infant Viability – the Obstetric Perspective (Scientific Impact Paper No. 41) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [cited 2016 May 19]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip41/>.
38. Lannon SMR, Guthrie KA, Vanderhoeven JP, Gammill HS. Uterine rupture risk after periviable cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2015 May;125(5):1095–100.
39. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD006764.
40. Morrison JL, Botting KJ, Soo PS, McGillick EV, Hiscock J, Zhang S, et al. Antenatal steroids and the IUGR fetus: are exposure and physiological effects on the lung and cardiovascular system the same as in normally grown fetuses? *J Pregnancy*. 2012;2012:839656.
41. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Mar;39(1):47–63.
42. Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Antenatal Corticosteroids for Reducing Adverse Maternal and Child Outcomes in Special Populations of Women at Risk of Imminent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(2):e0147604.
43. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD003935.

44. Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM. Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2010 Apr;23(4):244–60.
  45. Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Jul;90(7):719–27.
  46. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R, Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a “rescue course” of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar;200(3):248.e1-9.
  47. McEvoy C, Schilling D, Peters D, Tillotson C, Spitale P, Wallen L, et al. Respiratory Compliance in Preterm Infants after a Single Rescue Course of Antenatal Steroids: A Randomized Controlled Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun;202(6):544.e1-544.e9.
  48. Drummond PM, Colver AF. Analysis by gestational age of cerebral palsy in singleton births in north-east England 1970-94. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2002 Apr;16(2):172–80.
  49. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004661.
  50. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks’ gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jun;200(6):595–609.
  51. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009 Aug;114(2 Pt 1):354–64.
  52. Bickford CD, Magee LA, Mitton C, Kruse M, Synnes AR, Sawchuck D, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:527.
  53. Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth (Scientific Impact Paper No. 29) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [cited 2016 May 19]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip29/>.
  54. Bain ES, Middleton PF, Yelland LN, Ashwood PJ, Crowther CA. Maternal adverse effects with different loading infusion rates of antenatal magnesium sulphate for preterm fetal neuroprotection: the IRIS randomised trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014 Apr;121(5):595–603.
-

55. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2011 May;33(5):516–29.
56. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2011 May;33(5):516–29.
57. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: national clinical practice guidelines. [Internet]. The University of Adelaide.; 2010 [cited 2016 May 19]. Available from: <https://www.adelaide.edu.au/arch/antenatalMagnesiumSulphateGuidlines.pdf>.
58. Anderson BL, Simhan HN, Simons KM, Wiesenfeld HC. Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jun;196(6):524.e1-5.
59. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD000490.
60. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dörr PJ, Kanhai HHH. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(9):958–67.
61. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2014 Aug 27;1–17.
62. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010 Jun;37(2):339–54.
63. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD000262.
64. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;21(3):375–90.
65. Raseduse jälgimise juhend [Internet]. Raseduse jälgimise juhend. [vaadatud 19.05.2016]. Kättesaadav: <http://rasedajalgimine.weebly.com/>.
66. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD001058.

67. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD000246.
68. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet.* 2001 Mar 31;357(9261):979–88.
69. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet.* 2001 Mar 31;357(9261):989–94.
70. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet.* 2008 Oct 11;372(9646):1310–8.
71. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet.* 2008 Oct 11;372(9646):1319–27.
72. Preterm Labour, Antibiotics and Cerebral Palsy (Scientific Impact Paper No. 33) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [cited 2015 Apr 4]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip33/>.
73. Preterm Prelabour Rupture of Membranes (Green-top Guideline No. 44) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [cited 2015 Apr 4]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg44/>.
74. Been JV, Lievens S, Zimmermann LJI, Kramer BW, Wolfs TGAM. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2013 Feb;162(2):236–242.e2.
75. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA.* 2000 Sep 20;284(11):1417–24.
76. Chapman E, Reveiz L, Illanes E, Bonfill Cosp X. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD010976.
77. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD007467.



78. Group B Streptococcal Disease, Early-onset (Green-top Guideline No. 36) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [cited 2015 Apr 4]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg36/>.
79. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2014 May;123(5):1118–32.
80. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD000078.
81. Källén K, Serenius F, Westgren M, Maršál K, EXPRESS Group. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Nov;94(11):1203–14.
82. Reddy UM, Zhang J, Sun L, Chen Z, Raju TNK, Laughon SK. Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):117.e1-8.
83. Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, Ehsanipoor RM, Thung SF, Funai EF, et al. Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational-age newborns. *Obstet Gynecol*. 2012 Sep;120(3):560–4.
84. Breech Presentation, Management (Green-top Guideline No. 20b) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [cited 2016 May 19]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg20b/>.
85. Barrett J. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINES THE SOGC CONSENSUS STATEMENT Management of Twin Pregnancies 2000 [Internet]. 2000 [cited 2016 May 19]. Available from: <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/91E-CONS1-July2000.pdf>.
86. Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah ME. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan;188(1):220–7.
87. Lobb MO, Duthie SJ, Cooke RW. The influence of episiotomy on the neonatal survival and incidence of periventricular haemorrhage in very-low-birth-weight infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1986 Jun;22(1–2):17–21.
88. The TG. Is routine episiotomy beneficial in the low birth weight delivery? *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1990 Feb;31(2):135–40.



89. Carroli G, Belizan J. Episiotomy for vaginal birth (Review) Cochrane Library 2007, Issue 4 - Google Search [Internet]. [cited 2016 Mar 11]. Available from: [https://www.google.ee/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=Carroli+G%2C+Belizan+J.+Episiotomy+for+vaginal+birth+\(Review\)+Cochrane+Library+2007%2C+Issue+4](https://www.google.ee/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=Carroli+G%2C+Belizan+J.+Episiotomy+for+vaginal+birth+(Review)+Cochrane+Library+2007%2C+Issue+4).
90. PRETERM PRELABOUR RUPTURE OF THE MEMBRANES (PPROM) Guideline No. 24 [Internet]. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Care, Health Service Executive; 2013 [cited 2016 May 19]. Available from: <https://www.hse.ie/eng/about/Who/clinical/natclinprog/obsandgynaeprogramme/pretermrupture.pdf>.
91. Denzler A, Burkhardt T, Natalucci G, Zimmermann R. Latency after preterm prelabor rupture of the membranes: increased risk for periventricular leukomalacia. *J Pregnancy*. 2014;2014:874984.
92. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Oct;169(4):775–82.
93. Naef RW, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jan;178(1 Pt 1):126–30.
94. Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*. 1995 Dec;86(6):875–9.
95. Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, Middleton P, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004735.
96. Al-Mandeel H, Alhindi MY, Sauve R. Effects of intentional delivery on maternal and neonatal outcomes in pregnancies with preterm prelabour rupture of membranes between 28 and 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2013 Jan;26(1):83–9.
97. Kayem G, Bernier-Dupreelle A, Goffinet F, Cabrol D, Haddad B. Active versus expectant management for preterm prelabor rupture of membranes at 34-36 weeks of completed gestation: comparison of maternal and neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 Jun;89(6):776–81.

98. van der Ham DP, Vijgen SMC, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder ALM, et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2012;9(4):e1001208.
99. van der Ham DP, Nijhuis JG, Mol BWJ, van Beek JJ, Opmeer BC, Bijlenga D, et al. Induction of labour versus expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks (the PPROMEXIL-trial). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007 Jul 6;7:11.
100. van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder ALM, Moonen RMJ, van Beek JHJ, et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Oct;207(4):276.e1-10.
101. Tajik P, van der Ham DP, Zafarmand MH, Hof MHP, Morris J, Franssen MTM, et al. Using vaginal Group B Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPROMEXIL trials. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014 Sep;121(10):1263–1272; discussion 1273.
102. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Aug;203(2):89–100.
103. Preterm Labour, Tocolytic Drugs (Green-top Guideline No. 1B) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [cited 2016 May 19]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg1b/>.
104. Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD004071.
105. Papatsonis D, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD005938.
106. Chawanpaiboon S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Sangkomkarn US, Dowswell T. Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labour for reducing adverse neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD010800.
107. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e6226.

108. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD002255.
109. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Feb;204(2):134.e1-20.
110. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DNM. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD004452.
111. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CLT, Dos Santos RAN, Kumar S, Souza JP, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD001992.
112. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD006169.
113. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2016 May 19]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003248.pub3>.
114. Mathew JL. Timing of umbilical cord clamping in term and preterm deliveries and infant and maternal outcomes: A systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr.* 2011 Mar 13;48(2):123–9.
115. Backes CH, Rivera BK, Haque U, Bridge JA, Smith CV, Hutchon DJR, et al. Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):47–56.
116. Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No.543: Timing of umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol.* 2012 Dec;120(6):1522–6.
117. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation.* 2015 Oct;95:249–63.
118. Clamping of the Umbilical Cord and Placental Transfusion (Scientific Impact Paper No. 14) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [cited 2016 May 19]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip14/>.

119. Al-Wassia H, Shah PS. Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015 Jan 1;169(1):18–25.
120. Dang D, Zhang C, Shi S, Mu X, Lv X, Wu H. Umbilical cord milking reduces need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in preterm infants: Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Jun 1;41(6):890–5.
121. Garofalo M, Abenheim HA. Early Versus Delayed Cord Clamping in Term and Preterm Births: A Review [Internet]. 2012 [cited 2016 May 19]. Available from: <http://www.docfoc.com/2-milena-garofalo-1-haima-abenheim>.
122. Reilly MC, Vohra S, Rac VE, Dunn M, Ferrelli K, Kiss A, et al. Randomized trial of occlusive wrap for heat loss prevention in preterm infants. *J Pediatr.* 2015 Feb;166(2):262–268.e2.
123. Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2011 Apr;31 Suppl 1:S49-56.
124. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics.* 2000 Oct;106(4):659–71.
125. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation.* 2010 Oct;81(10):1389–99.
126. Fischer HS, Bühner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2013 Nov;132(5):e1351-1360.
127. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5980.
128. Szyld E, Aguilar A, Musante GA, Vain N, Prudent L, Fabres J, et al. Comparison of devices for newborn ventilation in the delivery room. *J Pediatr.* 2014 Aug;165(2):234–239.e3.
129. Li W, Long C, Zhangxue H, Jinning Z, Shifang T, Juan M, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a meta-analysis and up-date. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Apr;50(4):402–9.
130. Shi Y, Tang S, Zhao J, Shen J. A prospective, randomized, controlled study of NIPPV versus nCPAP in preterm and term infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Jul;49(7):673–8.

131. Lista G, Boni L, Scopesi F, Mosca F, Trevisanuto D, Messner H, et al. Sustained lung inflation at birth for preterm infants: a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):e457-464.
  132. Schmölzer GM, Kumar M, Aziz K, Pichler G, O'Reilly M, Lista G, et al. Sustained inflation versus positive pressure ventilation at birth: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Dec 30.
  133. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS, et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013 Aug 15;369(7):611–20.
  134. Salvo V, Lista G, Lupo E, Ricotti A, Zimmermann LJI, Gavilanes AWD, et al. Noninvasive ventilation strategies for early treatment of RDS in preterm infants: an RCT. *Pediatrics*. 2015 Mar;135(3):444–51.
  135. Saugstad OD, Aune D, Aguar M, Kapadia V, Finer N, Vento M. Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the delivery room at  $\leq 32$  weeks. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2014 Jul;103(7):744–51.
  136. Brown JVE, Moe-Byrne T, Harden M, McGuire W. Lower versus higher oxygen concentration for delivery room stabilisation of preterm neonates: systematic review. *PloS One*. 2012;7(12):e52033.
  137. Rook D, Schierbeek H, Vento M, Vlaardingerbroek H, van der Eijk AC, Longini M, et al. Resuscitation of preterm infants with different inspired oxygen fractions. *J Pediatr*. 2014 Jun;164(6):1322–1326.e3.
  138. Tataranno ML, Oei JL, Perrone S, Wright IM, Smyth JP, Lui K, et al. Resuscitating preterm infants with 100% oxygen is associated with higher oxidative stress than room air. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2015 Aug;104(8):759–65.
  139. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1340-1347.
  140. Chen ML, Guo L, Smith LEH, Dammann CEL, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1483-1492.
  141. Saugstad OD, Aune D. In search of the optimal oxygen saturation for extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2011;100(1):1–8.
  142. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2014;105(1):55–63.
-

143. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015 Apr;169(4):332–40.
144. Waitz M, Schmid MB, Fuchs H, Mendler MR, Dreyhaupt J, Hummler HD. Effects of automated adjustment of the inspired oxygen on fluctuations of arterial and regional cerebral tissue oxygenation in preterm infants with frequent desaturations. *J Pediatr.* 2015 Feb;166(2):240–244.e1.
145. Claure N, Bancalari E, D'Ugard C, Nelin L, Stein M, Ramanathan R, et al. Multicenter crossover study of automated control of inspired oxygen in ventilated preterm infants. *Pediatrics.* 2011 Jan;127(1):e76-83.
146. Wilinska M, Bachman T, Swietlinski J, Kostro M, Twardoch-Drozd M. Automated FiO<sub>2</sub>-SpO<sub>2</sub> control system in neonates requiring respiratory support: a comparison of a standard to a narrow SpO<sub>2</sub> control range. *BMC Pediatr.* 2014;14:130.
147. Hallenberger A, Poets CF, Horn W, Seyfang A, Urschitz MS, CLAC Study Group. Closed-loop automatic oxygen control (CLAC) in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2014 Feb;133(2):e379-385.
148. Zapata J, Gómez JJ, Araque Campo R, Matiz Rubio A, Sola A. A randomised controlled trial of an automated oxygen delivery algorithm for preterm neonates receiving supplemental oxygen without mechanical ventilation. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2014 Sep;103(9):928–33.
149. Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2007 Aug;27(8):469–78.
150. Ibrahim CPH. Hypotension in preterm infants. *Indian Pediatr.* 2008 Apr;45(4):285–94.
151. Dempsey EM, Barrington KJ. Evaluation and treatment of hypotension in the preterm infant. *Clin Perinatol.* 2009 Mar;36(1):75–85.
152. Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, et al. Management of hypotension in preterm infants (The HIP Trial): a randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. *Neonatology.* 2014;105(4):275–81.
153. Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al. Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. *Pediatrics.* 2013 Jun;131(6):e1865-1873.
154. Vargo L, Seri I. New NANN Practice Guideline: the management of hypotension in the very-low-birth-weight infant. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses.* 2011 Aug;11(4):272–8.

155. Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK, Canadian NICU Network. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr*. 2001 Apr;138(4):525–31.
156. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *Arch Dis Child*. 1992 Oct;67(10 Spec No):1221–7.
157. Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Jul;94(4):F241-244.
158. Gale C. Question 2. Is capillary refill time a useful marker of haemodynamic status in neonates? *Arch Dis Child*. 2010 May;95(5):395–7.
159. Miletin J, Pichova K, Dempsey EM. Bedside detection of low systemic flow in the very low birth weight infant on day 1 of life. *Eur J Pediatr*. 2009 Jul;168(7):809–13.
160. Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Peripheral oxygenation in hypotensive preterm babies. *Pediatr Res*. 1999 Mar;45(3):343–9.
161. Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol SN*. 2001 Feb;6(1):85–95.
162. Seri I, Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Apr;13(2):116–23.
163. Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Jun;11(3):174–81.
164. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD002055.
165. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002056.
166. Wong W, Fok TF, Lee CH, Ng PC, So KW, Ou Y, et al. Randomised controlled trial: comparison of colloid or crystalloid for partial exchange transfusion for treatment of neonatal polycythaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Sep;77(2):F115-118.

167. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001242.
168. Pellicer A, Bravo M del C, Madero R, Salas S, Quero J, Cabañas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics.* 2009 May;123(5):1369–76.
169. Seri I, Rudas G, Bors Z, Kanyicska B, Tulassay T. Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. *Pediatr Res.* 1993 Dec;34(6):742–9.
170. 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.* 2007;(1):CD005090.
171. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics.* 2004 Dec;114(6):1591–6.
172. Sassano-Higgins S, Friedlich P, Seri I. A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2011 Oct;31(10):647–55.
173. Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabañas F. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics.* 2006 Jun;117(6):e1213-1222.
174. Gupta S, Donn SM. Neonatal hypotension: dopamine or dobutamine? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014 Feb;19(1):54–9.
175. 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.
176. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2006 May;26 Suppl 1:S8-13-23.
177. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD003662.
178. Paradisis M, Evans N, Kluckow M, Osborn D. Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr.* 2009 Feb;154(2):189–95.
179. Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics.* 2008 Feb;121(2):419–32.



180. Walsh BK, Daigle B, DiBlasi RM, Restrepo RD, American Association for Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guideline. Surfactant replacement therapy: 2013. *Respir Care*. 2013 Feb;58(2):367–75.
181. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):156–63.
182. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000511.
183. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001149.
184. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007836.
185. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001079.
186. Suresh GK, Soll RF. Overview of surfactant replacement trials. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2005 May;25 Suppl 2:S40-44.
187. Philip AG. Neonatal mortality rate: is further improvement possible? *J Pediatr*. 1995 Mar;126(3):427–33.
188. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000510.
189. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD000510.
190. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1069-1076.
191. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1402-1409.
192. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1970–9.

193. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD001456.
194. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003063.
195. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrøm K, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Oct 20;331(16):1051–5.
196. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):137–42.
197. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2011 Nov 5;378(9803):1627–34.
198. Dargaville PA. Innovation in surfactant therapy I: surfactant lavage and surfactant administration by fluid bolus using minimally invasive techniques. *Neonatology.* 2012;101(4):326–36.
199. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013 Feb;131(2):e502-509.
200. More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr.* 2014 Oct;168(10):901–8.
201. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Nebulised surfactant in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD008310.
202. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Laryngeal mask airway surfactant administration for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD008309.
203. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD008311.

204. Rebello CM, Precioso AR, Mascaretti RS, Grupo Colaborativo do Estudo Brasileiro Multicêntrico de Surfactante. A multicenter, randomized, double-blind trial of a new porcine surfactant in premature infants with respiratory distress syndrome. *Einstein São Paulo Braz*. 2014 Dec;12(4):397–404.
205. Trembath A, Hornik CP, Clark R, Smith PB, Daniels J, Laughon M, et al. Comparative effectiveness of surfactant preparations in premature infants. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):955–960.e1.
206. Dani C, Ravasio R, Fioravanti L, Circelli M. Analysis of the cost-effectiveness of surfactant treatment (Curosurf®) in respiratory distress syndrome therapy in preterm infants: early treatment compared to late treatment. *Ital J Pediatr*. 2014;40:40.
207. Eras Z, Dizdar EA, Kanmaz G, Guzoglu N, Aksoy HT, Altunkaya GB, et al. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight preterm infants treated with poractant alfa versus beractant for respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*. 2014 Jun;31(6):463–8.
208. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2011 Dec;128(6):e1588-1595.
209. Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD000141.
210. Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics*. 1992 Jan;89(1):13–20.
211. Carnielli VP, Zimmermann LJI, Hamvas A, Cogo PE. Pulmonary surfactant kinetics of the newborn infant: novel insights from studies with stable isotopes. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2009 May;29 Suppl 2:S29-37.
212. Cogo PE, Facco M, Simonato M, Verlato G, Rondina C, Baritussio A, et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2009 Nov;124(5):e950-957.
213. Dani C, Corsini I, Bertini G, Pratesi S, Barp J, Rubaltelli FF. Effect of multiple INSURE procedures in extremely preterm infants. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2011 Dec;24(12):1427–31.

214. Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive Ventilation With vs Without Early Surfactant to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015 Aug 1;169(8):731–9.
215. Tapia JL, Urzua S, Bancalari A, Meritano J, Torres G, Fabres J, et al. Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2012 Jul;161(1):75–80.e1.
216. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC, et al. Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). *J Pediatr.* 2014 Aug;165(2):240–249.e4.
217. Nakhshab M, Tajbakhsh M, Khani S, Farhadi R. Comparison of the effect of surfactant administration during nasal continuous positive airway pressure with that of nasal continuous positive airway pressure alone on complications of respiratory distress syndrome: a randomized controlled study. *Pediatr Neonatol.* 2015 Apr;56(2):88–94.
218. Roehr CC, Proquitté H, Hammer H, Wauer RR, Morley CJ, Schmalisch G. Positive effects of early continuous positive airway pressure on pulmonary function in extremely premature infants: results of a subgroup analysis of the COIN trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Sep;96(5):F371-373.
219. Longhini F, Jourdain G, Ammar F, Mokthari M, Boithias C, Romain O, et al. Outcomes of Preterm Neonates Transferred Between Tertiary Perinatal Centers. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2015 Oct;16(8):733–8.
220. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Nov;95(6):F403-407.
221. Kaneko M, Yamashita R, Kai K, Yamada N, Sameshima H, Ikenoue T. Perinatal morbidity and mortality for extremely low-birthweight infants: A population-based study of regionalized maternal and neonatal transport. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Jul;41(7):1056–66.
222. Maheshwari R, Luig M. Review of respiratory management of extremely premature neonates during transport. *Air Med J.* 2014 Dec;33(6):286–91.
223. Arora P, Bajaj M, Natarajan G, Arora NP, Kalra VK, Zidan M, et al. Impact of interhospital transport on the physiologic status of very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol.* 2014 Mar;31(3):237–44.
224. Goldsmit G, Rabasa C, Rodríguez S, Aguirre Y, Valdés M, Pretz D, et al. Risk factors associated to clinical deterioration during the transport of sick newborn infants. *Arch Argent Pediatr.* 2012 Aug;110(4):304–9.

225. Araújo BF, Zatti H, Oliveira Filho PF, Coelho MB, Olmi FB, Guaresi TB, et al. Effect of place of birth and transport on morbidity and mortality of preterm newborns. *J Pediatr (Rio J)*. 2011 Jun 8;87(3):257–62.
226. Arad I, Baras M, Bar-Oz B, Gofin R. Neonatal transport of very low birth weight infants in Jerusalem, revisited. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2006 Jul;8(7):477–82.
227. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Nov;41 Suppl 2:S1-87.
228. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013 Apr;97(4):816–26.
229. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MAB, Spronk S, van den Akker CHP, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants--early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Aug;96(2):255–68.
230. Uthaya S, Modi N. Practical preterm parenteral nutrition: systematic literature review and recommendations for practice. *Early Hum Dev*. 2014 Nov;90(11):747–53.
231. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Recommended nutrient intake levels for stable, fully enterally fed very low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:297–9.
232. Blanco CL, Gong AK, Schoolfield J, Green BK, Daniels W, Liechty EA, et al. Impact of early and high amino acid supplementation on ELBW infants at 2 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 May;54(5):601–7.
233. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD007615.
234. Trivedi A, Sinn JKH. Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD008771.
235. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD000503.

236. Bhatia J. Human milk and the premature infant. *Ann Nutr Metab.* 2013;62 Suppl 3:8–14.
237. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab.* 2011;58 Suppl 1:8–18.
238. Colaizy TT. Donor human milk for preterm infants: what it is, what it can do, and what still needs to be learned. *Clin Perinatol.* 2014 Jun;41(2):437–50.
239. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD002971.
240. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jan;50(1):85–91.
241. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD001970.
242. Rövekamp-Abels LWW, Hogewind-Schoonenboom JE, de Wijs-Meijler DPM, Maduro MD, Weide MC, van Goudoever JB, et al. Intermittent Bolus or Semi-continuous Feeding for Preterm Infants? A Randomised Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Jun 23.
243. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD000504.
244. Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD001819.
245. ESPGHAN Committee on Nutrition, Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Oct;57(4):535–42.
246. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:201–14.
247. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD000140.

248. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD000139.
249. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2112–21.
250. Katheria AC, Sauberan JB, Akotia D, Rich W, Durham J, Finer NN. A Pilot Randomized Controlled Trial of Early versus Routine Caffeine in Extremely Premature Infants. *Am J Perinatol*. 2015 Jul;32(9):879–86.
251. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1893–902.
252. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012 Jan 18;307(3):275–82.
253. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr*. 2010 Mar;156(3):382–7.
254. Doyle LW, Cheong J, Hunt RW, Lee KJ, Thompson DK, Davis PG, et al. Caffeine and brain development in very preterm infants. *Ann Neurol*. 2010 Nov;68(5):734–42.
255. Charles BG, Townsend SR, Steer PA, Flenady VJ, Gray PH, Shearman A. Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2008 Dec;30(6):709–16.
256. Steer P, Flenady V, Shearman A, Charles B, Gray PH, Henderson-Smart D, et al. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Nov;89(6):F499-503.
257. Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2015 Jul;174(7):949–56.
258. Skouroliakou M, Bacopoulou F, Markantonis SL. Caffeine versus theophylline for apnea of prematurity: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health*. 2009 Oct;45(10):587–92.
259. Benitz WE, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1):1–6.

260. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001 Jun 28;344(26):1966–72.
261. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD004213.
262. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD000174.
263. Stewart A, Brion LP, Soll R. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD001454.
264. De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, Johansson A-B, Storme L. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2012 Sep;161(3):404–8.
265. Nayeri FS, Esmailnia Shirvani T, Aminnezhad M, Amini E, Dalili H, Moghimpour Bijani F. Comparison of INSURE method with conventional mechanical ventilation after surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: therapeutic challenge. *Acta Med Iran*. 2014;52(8):596–600.
266. PDA\_2014\_guideline.pdf [Internet]. [cited 2016 May 28]. Available from: [http://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal/content/pdf/guidelines/PDA\\_2014\\_guideline.pdf](http://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal/content/pdf/guidelines/PDA_2014_guideline.pdf).
267. DeMauro SB, Cohen MS, Ratcliffe SJ, Abbasi S, Schmidt B. Serial echocardiography in very preterm infants: a pilot randomized trial. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2013 Nov;102(11):1048–53.
268. Rozé J-C, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. *JAMA*. 2015 Jun 23;313(24):2441–8.
269. Thankavel PP, Rosenfeld CR, Christie L, Ramaciotti C. Early echocardiographic prediction of ductal closure in neonates  $\leq$  30 weeks gestation. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2013 Jan;33(1):45–51.
270. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection [Internet]. London: RCOG Press; 2012 [cited 2016 Mar 20]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116610/>.



271. Caffrey Osvald E, Prentice P. NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014 Jun;99(3):98–100.
272. Clifford V, Garland SM, Grimwood K. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. *J Paediatr Child Health*. 2012 Sep;48(9):808–15.
273. Brady MT, Polin RA. Prevention and management of infants with suspected or proven neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):166–8.
274. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):1006–15.
275. Tagare A, Kadam S, Vaidya U, Pandit A. Routine antibiotic use in preterm neonates: a randomised controlled trial. *J Hosp Infect*. 2010 Apr;74(4):332–6.
276. Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Taskforce for the Swiss Society of Neonatology and the Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13873.
277. Tzialla C, Borghesi A, Longo S, Stronati M. Which is the optimal algorithm for the prevention of neonatal early-onset group B streptococcus sepsis? *Early Hum Dev*. 2014 Mar;90 Suppl 1:S35-38.
278. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 2010 Nov 19;59(RR-10):1–36.
279. Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn, Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement—Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):611–6.
280. Campbell N, Eddy A, Darlow B, Stone P, Grimwood K, New Zealand GBS Consensus Working Party. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcus infection: technical report from the New Zealand GBS Consensus Working Party. *N Z Med J*. 2004 Aug 20;117(1200):U1023.
281. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants  $\geq$ 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*. 2000 Aug;106(2 Pt 1):256–63.

282. Cotten CM, Smith PB. Duration of empirical antibiotic therapy for infants suspected of early-onset sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Apr;25(2):167–71.
283. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011 Nov;159(5):720–5.
284. Pasha YZ, Ahmadpour-Kacho M, Behmadi R, Jahangir T. 3-Day versus 5-Day Course of Intravenous Antibiotics for Suspected Early Onset Neonatal Sepsis: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Pediatr*. 2014 Dec;24(6):673–8.
285. Metsvaht T, Ilmoja M-L, Parm U, Merila M, Maipuu L, Mürsepp P, et al. Ampicillin versus penicillin in the empiric therapy of extremely low-birthweight neonates at risk of early onset sepsis. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2011 Dec;53(6):873–80.
286. Metsvaht T, Ilmoja M-L, Parm U, Maipuu L, Merila M, Lutsar I. Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2010 May;99(5):665–72.
287. Stockmann C, Spigarelli MG, Campbell SC, Constance JE, Courter JD, Thorell EA, et al. Considerations in the pharmacologic treatment and prevention of neonatal sepsis. *Paediatr Drugs*. 2014 Feb;16(1):67–81.
288. Craig JW, Glick C, Phillips R, Hall SL, Smith J, Browne J. Recommendations for involving the family in developmental care of the NICU baby. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2015 Dec;35 Suppl 1:S5-8.
289. Welch MG, Hofer MA, Stark RI, Andrews HF, Austin J, Glickstein SB, et al. Randomized controlled trial of Family Nurture Intervention in the NICU: assessments of length of stay, feasibility and safety. *BMC Pediatr*. 2013;13:148.
290. Ohlsson A, Jacobs SE. NIDCAP: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Pediatrics*. 2013 Mar;131(3):e881-893.
291. Conde-Agudelo A, Díaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD002771.
292. Moore ER, Anderson GC, Bergman N, Dowswell T. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD003519.

293. Mori R, Khanna R, Pledge D, Nakayama T. Meta-analysis of physiological effects of skin-to-skin contact for newborns and mothers. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2010 Apr;52(2):161–70.
294. Nimbalkar SM, Patel VK, Patel DV, Nimbalkar AS, Sethi A, Phatak A. Effect of early skin-to-skin contact following normal delivery on incidence of hypothermia in neonates more than 1800g: randomized control trial. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2014 May;34(5):364–8.
295. Ludington-Hoe SM, Johnson MW, Morgan K, Lewis T, Gutman J, Wilson PD, et al. Neurophysiologic assessment of neonatal sleep organization: preliminary results of a randomized, controlled trial of skin contact with preterm infants. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):e909-923.
296. Lawn JE, Mwansa-Kambafwile J, Horta BL, Barros FC, Cousens S. “Kangaroo mother care” to prevent neonatal deaths due to preterm birth complications. *Int J Epidemiol.* 2010 Apr;39 Suppl 1:i144-154.
297. Athanasopoulou E, Fox JRE. Effects of kangaroo mother care on maternal mood and interaction patterns between parents and their preterm, low birth weight infants: a systematic review. *Infant Ment Health J.* 2014 Jun;35(3):245–62.
298. Korja R, Latva R, Lehtonen L. The effects of preterm birth on mother-infant interaction and attachment during the infant’s first two years. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Feb;91(2):164–73.
299. Johnston C, Campbell-Yeo M, Fernandes A, Inglis D, Streiner D, Zee R. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD008435.
300. Carbasse A, Kracher S, Hausser M, Langlet C, Escande B, Donato L, et al. Safety and effectiveness of skin-to-skin contact in the NICU to support neurodevelopment in vulnerable preterm infants. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2013 Sep;27(3):255–62.
301. Maastrup R, Greisen G. Extremely preterm infants tolerate skin-to-skin contact during the first weeks of life. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2010 Aug;99(8):1145–9.
302. Nyqvist KH, Anderson GC, Bergman N, Cattaneo A, Charpak N, Davanzo R, et al. State of the art and recommendations. Kangaroo mother care: application in a high-tech environment. *Breastfeed Rev Prof Publ Nurs Mothers Assoc Aust.* 2010 Nov;18(3):21–8.
303. Lester BM, Hawes K, Abar B, Sullivan M, Miller R, Bigsby R, et al. Single-family room care and neurobehavioral and medical outcomes in preterm infants. *Pediatrics.* 2014 Oct;134(4):754–60.

304. Pillai Riddell R, Racine N, Turcotte K, Uman L, Horton R, Din Osmun L, et al. Nonpharmacological management of procedural pain in infants and young children: an abridged Cochrane review. *Pain Res Manag J Can Pain Soc J Société Can Pour Trait Douleur*. 2011 Oct;16(5):321–30.
305. Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004950.
306. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD001069.
307. Liaw J-J, Yang L, Lee C-M, Fan H-C, Chang Y-C, Cheng L-P. Effects of combined use of non-nutritive sucking, oral sucrose, and facilitated tucking on infant behavioural states across heel-stick procedures: a prospective, randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2013 Jul;50(7):883–94.
308. Bueno M, Yamada J, Harrison D, Khan S, Ohlsson A, Adams-Webber T, et al. A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res Manag J Can Pain Soc J Société Can Pour Trait Douleur*. 2013 Jun;18(3):153–61.

# LISAD

## Lisa 1. Perinataalstatistika

### Sünnid 2011–2015

	2011		2012		2013		2014		2015	
	arv	%	arv	%	arv	%	arv	%	arv	%
Elussünnid	14 881	99,6	14 370	99,7	13 932	99,6	13 784	99,7	14 051	99,6
Surnultsünnid	60	0,4	45	0,3	52	0,4	46	0,3	54	0,4
<b>Kokku</b>	<b>14 941</b>	<b>100</b>	<b>14 415</b>	<b>100</b>	<b>13 984</b>	<b>100</b>	<b>13 830</b>	<b>100</b>	<b>14 105</b>	<b>100</b>

Allikas: Tervise Arengu Instituudi Eesti meditsiiniline sünniregister (*tai.ee*)

### Enneaegsete sünnituste arv haiglate kaupa 2011–2015

Haiglad	2011		2012		2013		2014		2015	
	arv	%	arv	%	arv	%	arv	%	arv	%
AS Ida-Tallinna Keskhaigla naistekliinik	325	38,1	314	38,3	265	34,6	259	33,5	250	34,0
AS Lääne-Tallinna Keskhaigla naistekliinik	141	16,5	172	21,0	178	23,2	162	21,0	183	24,9
AS Fertilitas	10	1,2	3	0,4	1	0,1	0	0,0	0	0,0
SA Hiiumaa Haigla	3	0,4	3	0,4	2	0,3	2	0,3	2	0,3
SA Narva Haigla	35	4,1	31	3,8	21	2,7	35	4,5	17	2,3
SA Ida-Viru Keskhaigla	21	2,5	19	2,3	25	3,3	29	3,8	20	2,7
AS Järvamaa Haigla	11	1,3	8	1,0	5	0,7	10	1,3	7	1,0
SA Läänemaa Haigla	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
AS Rakvere Haigla	20	2,3	23	2,8	14	1,8	21	2,7	16	2,2
AS Põlva Haigla	9	1,1	11	1,3	6	0,8	1	0,1	3	0,4
SA Pärnu Haigla	42	4,9	24	2,9	29	3,8	35	4,5	30	4,1

Haiglad	2011		2012		2013		2014		2015	
	arv	%	arv	%	arv	%	arv	%	arv	%
Kuressaare Haigla SA	7	0,8	9	1,1	11	1,4	6	0,8	8	1,1
SA Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinik	193	22,7	171	20,9	191	24,9	193	25,0	176	23,9
AS Elite Kliinik	0	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
AS Valga Haigla	12	1,4	8	1,0	0	0,0	2	0,3	4	0,5
SA Viljandi Haigla	9	1,1	14	1,7	14	1,8	11	1,4	12	1,6
AS Lõuna-Eesti Haigla	11	1,3	8	1,0	5	0,7	6	0,8	7	1,0
<b>Kokku</b>	<b>852</b>	<b>100</b>	<b>819</b>	<b>100</b>	<b>767</b>	<b>100</b>	<b>772</b>	<b>100</b>	<b>736</b>	<b>100</b>

Allikas: Tervise Arengu Instituudi Eesti meditsiiniline sünniregister (tai.ee)

### Väga enneaegsete sünnituste (22<sup>+0</sup>–31<sup>+6</sup> GN-i) arv haiglate kaupa 2011–2015

Haiglad	2010	2011	2012	2013	2014	2015
AS Ida-Tallinna Keskhaigla naistekliinik	83	70	71	58	44	59
AS Lääne-Tallinna Keskhaigla naistekliinik	31	26	34	33	27	33
AS Fertilitas	0	2	0	0	0	0
SA Hiiumaa Haigla	0	0	0	0	0	0
SA Narva Haigla	6	4	1	2	3	0
SA Ida-Viru Keskhaigla	5	6	4	3	7	2
AS Järvamaa Haigla	0	2	0	0	2	1
SA Läänemaa Haigla	0	0	0	0	0	0
AS Rakvere Haigla	6	1	3	2	1	2
AS Põlva Haigla	0	0	1	1	0	0

Haiglad	2010	2011	2012	2013	2014	2015
SA Pärnu Haigla	3	3	2	2	3	2
SA Rapla Maakonnaaigla	0	0	0	0	0	0
Kuressaare Haigla SA	0	2	0	1	0	1
SA Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinik	41	51	39	50	31	39
AS Elite Kliinik	0	0	0	0	0	0
AS Valga Haigla	1	0	1	0	0	1
SA Viljandi Haigla	2	1	1	3	0	1
AS Lõuna-Eesti Haigla	0	0	1	1	1	0
<b>Kokku</b>	<b>178</b>	<b>168</b>	<b>158</b>	<b>156</b>	<b>119</b>	<b>141</b>

Allikas: Tervise Arengu Instituudi Eesti meditsiiniline sünniregister (*tai.ee*)

## Perinataalne suremus 2011–2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Perinataalsete surmade arv	74	63	63	59	70
Perinataalsuremuskordaja 1000 sünni kohta	5,0	4,4	4,5	4,3	5,0
Surnultsündide arv	60	45	52	46	54
Surnultsündimuskordaja 1000 sünni kohta	4,0	3,1	3,7	3,3	3,8
Varaste neonataalsete surmade arv	14	18	11	13	16
Varane neonataalsuremuskordaja 1000 elussünni kohta	0,9	1,3	0,8	0,9	1,1

Allikas: Tervise Arengu Instituudi Eesti meditsiiniline sünniregister (*tai.ee*)

## Perinataalne suremus sünnikaalu järgi 2011–2015\*

\* *Ei ole arvestatud teadmata sünnikaaluga lapsi.*

	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Sünnikaal &lt; 1000 g</b>					
Perinataalsete surmade arv	28	16	30	15	23
Perinataalsuremuskordaja 1000 sünni kohta	482,8	254,0	428,6	340,9	365,1
Surnultsündide arv	21	10	26	10	15
Surnultsündimuskordaja 1000 sünni kohta	362,1	158,7	371,4	227,3	238,1
Varaste neonataalsete surmade arv	7	6	4	5	8
Varane neonataalsuremuskordaja 1000 elussünni kohta	189,2	113,2	90,9	147,1	166,7
<b>Sünnikaal 1000–1499 g</b>					
Perinataalsete surmade arv	8	9	5	8	4
Perinataalsuremuskordaja 1000 sünni kohta	87,0	103,4	71,4	153,8	53,3
Surnultsündide arv	6	7	3	6	3
Surnultsündimuskordaja 1000 sünni kohta	65,2	80,5	42,9	115,4	40,0
Varaste neonataalsete surmade arv	2	2	2	2	1
Varane neonataalsuremuskordaja 1000 elussünni kohta	23,3	25,0	29,9	43,5	13,9
<b>Sünnikaal 1500–2499 g</b>					
Perinataalsete surmade arv	12	15	11	12	20
Perinataalsuremuskordaja 1000 sünni kohta	21,9	27,5	22,0	21,3	41,2
Surnultsündide arv	10	11	11	11	17
Surnultsündimuskordaja 1000 sünni kohta	18,2	20,2	22,0	19,5	35,0
Varaste neonataalsete surmade arv	2	4	0	1	3
Varane neonataalsuremuskordaja 1000 elussünni kohta	3,7	7,5	0,0	1,8	6,4



<b>Sünnikaal &gt; 2499 g</b>					
Perinataalsete surmade arv	26	23	17	24	22
Perinataalsuremuskordaja 1000 sünni kohta	1,8	1,7	1,3	1,8	1,6
Surnultsündide arv	23	17	12	19	18
Surnultsünnimuskordaja 1000 sünni kohta	1,6	1,2	0,9	1,4	1,3
Varaste neonataalsete surmade arv	3	6	5	5	4
Varane neonataalsuremuskordaja 1000 elussünni kohta	0,2	0,4	0,4	0,4	0,3

Allikas: Tervise Arengu Instituudi Eesti meditsiiniline sünniregister (tai.ee)

### **Varane neonataalsuremuskordaja 1000 elussünni kohta haigla tüübi järgi 2011–2015**

<b>Haigla tüüp</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
1000 või enam sünni aastas	1,1	1,0	1,0	0,8	1,3
500–999 sünni aastas	0,0	1,4	0,0	1,5	2,2
Alla 500 sünni aastas	0,8	1,8	0,4	1,1	0,0

Allikas: Tervise Arengu Instituudi Eesti meditsiiniline sünniregister (tai.ee)

## Lisa 2. Proaktiivne ravitaktika ähvardava enneaegse sünnituse korral raseduskestuse puhul 22<sup>+0</sup>–25<sup>+6</sup> GN-i

<b>Gestatsiooninädal</b>						
<b>Sekkumine</b>	<b>alla 22</b>	<b>22<sup>+0</sup>–22<sup>+6</sup></b>	<b>23<sup>+0</sup>–23<sup>+6</sup></b>	<b>24<sup>+0</sup>–24<sup>+6</sup></b>	<b>25<sup>+0</sup>–25<sup>+6</sup></b>	
Antenataalne transport kesksesse	ei ole näidustatud	soovitame, kui sünnitus ei leia aset kohe ning rasedus jätkub	näidustatud	näidustatud	näidustatud	
Tokoliitüs antenataalse transpordi või loote kopsude ettevalmistuse ajal	ei ole näidustatud	soovitame, kui plaanitakse teisi elu toetavaid sekkumisi	soovitame	näidustatud	näidustatud	
Antibakteriaalne ravi lootevee enneaegse ja sünnituseelse puhkemise korral	ei ole näidustatud	näidustatud	näidustatud	näidustatud	näidustatud	
Loote kopsude antenataalne ettevalmistus GKS-iga	ei ole näidustatud	soovitame, kui plaanitakse teisi elu toetavaid sekkumisi	soovitame	näidustatud	näidustatud	
Neuroprotektisioon magneesiumsulfaadiga	ei ole näidustatud	soovitame, kui plaanitakse teisi elu toetavaid sekkumisi	soovitame	näidustatud	näidustatud	
Sünnitusaeagne GBS-i profülaktika antibiootikumiga	ei ole näidustatud	näidustatud	näidustatud	näidustatud	näidustatud	
Keisriliige lootepoolsetel näidustustel	ei ole näidustatud	ei ole näidustatud	pigem mitte, lähtuda individuaalselt	näidustatud	näidustatud	
Vastandinu sünnijärgne aktiivne abistamine ja intensiivravi	ei ole näidustatud	individuaalne, vanematega konsulteeritud	soovitame, vanematega konsulteeritud	näidustatud	näidustatud	

Lühendid/selgitused: GBS (ingl *group B streptococcus*) – B-grupi streptokokk; GKS – glükokortikosteroid; GN – gestatsiooninädal ehk rasedusnädal

### Lisa 3. Magneesiumsulfaadi manustamise jälgimise tabel

Jälgitav näitaja					
Vererõhk	Hingamissagedus	Pulss	Diurees	Süva-refleksid	Plasma kontsentratsioon
2 tunni tagant	2 tunni tagant. Kui alla 10 × min, lõpeta MgSO <sub>4</sub> infusioon. Hingamis-seiskuse korral manusta Ca-glükonaati 1 g 10 min jooksul	2 tunni tagant	2 tunni tagant. Kui alla 20 ml/t, lõpeta MgSO <sub>4</sub> infusioon	2 tunni tagant. Kui süvarefleksid puuduvad, lõpeta infusioon	Rutiinselt ei ole vaja määrata, kuna soovitatud doosiga on toksilisus vähetöenäoline
Antidoot MgSO <sub>4</sub> toksilisuse korral manusta Ca-glükonaati 1 g (10 ml 10%) 10 min jooksul veenisisesi					

MgSO <sub>4</sub> kontsentratsioon (mmol/l)	Toime
0,8–1,0	Normaalne plasmakontsentratsioon
1,7–3,5	Terapeutiline vahemik
2,5–5,0	EKG muutused (P-Q-intervalli pikenemine, QRS-kompleksi laienemine)
4,0–5,0	Süvareflekside nõrgenemine (patellaarrefleks, kannarefleks, biitsepsi- ja triitsepsirefleks)
üle 5,0	Süvareflekside puudumine
üle 7,5	Sinoatriaalne ja atrioventrikulaarne blokaad, respiratoorne paralüüs ja KNS-i depressioon
üle 12,0	Südameseiskus

#### Lisa 4. Koorionamnioniidi kliinilised tunnused

<b>Tunnus</b>
Emal palavik üle 38 °C (esineb 95–100%-l juhtudest)
Emal tahhükardia üle 100 löögi minutis (esineb 50–80%-l juhtudest)
Looletahhükardia üle 160 löögi minutis (esineb 40–70%-l juhtudest)
Emaka hellus/valulikkus
Vinav tupevoolus
Leukotsütoos üle $15 \times 10^9/l$
CRV tõus

## Lisa 5. Tokolüütiliste ravimite kasutamine

### Kaltsiumikanali blokaator (nifedipiin)

	Manustamise viis	Annus	Intervall
Algannus	suu kaudu	20 mg	
Emaka kontraktsioonid püsivad	suu kaudu	20 mg + 20 mg	30 min tagant
Säilitusannus	suu kaudu	20 mg	6 tunni tagant 48 tunni jooksul
Maksimaalne annus ööpäevas	suu kaudu	160 mg	
Tähelepanu!	Kõrvaltoimete vältimiseks mitte kasutada kombinatsioonis teiste tokolüütiliste ravimitega		

### Heksoprenaliin

Annustamine		Manustamise viis	
Ravim	Lahus ja lahuse kogus	Tilkade arv minutis	ml/min (20 tilka = 1 ml)
25 mcg (1 x 5 ml ampull)	0,9% NaCl 500 ml või 5% Glyc 500 ml	120 tilk/min	6 ml/min
50 mcg (2 x 5 ml ampulli)	0,9% NaCl 500 ml või 5% Glyc 500 ml	60 tilk/min	3 ml/min
75 mcg (3 x 5 ml ampulli)	0,9% NaCl 500 ml või 5% Glyc 500 ml	40 tilk/min	2 ml/min
100 mcg (4 x 5 ml ampulli)	0,9% NaCl 500 ml või 5% Glyc 500 ml	30 tilk/min	1,5 ml/min
Tähelepanu!	Kõrvaltoimete vältimiseks mitte kasutada kombinatsioonis teiste tokolüütiliste ravimitega		

### Oksütotsiinireseptori antagonist (atosibaan)

	Manustamise viis	Annus	Intervall
<b>Algannus</b>	veenisisesi boolusena	6,75 mg 1 min jooksul	
<b>Säilitusannus</b>	veenisisesi püsiinfusioonina	18 mg/t	3 t jooksul
<b>Maksimaalne annus ööpäevas</b>	veenisisesi püsiinfusioonina	6 mg/t	45 t jooksul (maksimaalselt 330 mg)
<b>Tähelepanu!</b>	Kõrvaltoimete vältimiseks mitte kasutada kombinatsioonis teiste tokolüütiliste ravimitega		

### Tsüklooksügenaasi inhibiitorid (indometatsiin)

	Manustamise viis	Annus	Intervall
<b>Algannus</b>	suu kaudu	50 mg	
<b>Säilitusannus</b>	suu kaudu	25 mg	6 t tagant 48 t jooksul
<b>Tähelepanu!</b>	Tohib kasutada enne 28 <sup>+0</sup> GN-i. Kõrvaltoimete vältimiseks mitte kasutada kombinatsioonis teiste tokolüütiliste ravimitega		

## Lisa 6. Väga väikese sünnikaaluga (VLBW) vastündinu hüpotensiooni ravi algoritm esimestel elupäevadel

<b>Hüpotensioon</b>			
Selgita hüpotensiooni põhjus			
Verekaotusest või hüpovoleemiast tingitud hüpotensioon	Müokardi düsfunktsioonist tingitud hüpotensioon	Ema koorionamnioniidist või infektsioonist tingitud hüpotensioon	Ebaseelge põhjusega hüpotensioon
Kaaluv ravi alustamist <b>vedelikuboolusega</b> , s.o füsioloogilise lahuse või ERS-iga 10 ml/kg/dosi. Vajadusel võib korrata	Esmase valikuna tiitritud <b>dobutamiin</b>	Esmase valikuna tiitritud <b>dopamiin</b>	
	Teise valikuna tiitritud <b>dopamiin</b>	Teise valikuna tiitritud <b>adrenaliin</b>	Teise valikuna tiitritud <b>dobutamiin</b> . Kui ebaefektiivne, kaalu vahetamist <b>adrenaliini</b> vastu
	Hüpotensiooni püsimisel kaalu ravi alustamist tiitritud adrenaliiniga (lõpeta <b>dopamiin</b> )	Refraktaarse hüpotensiooni püsimisel kaalu ravi alustamist hüdrokortisooniga	

### Enneaegse vastündinu hüpotensiooni raviks kasutatavad ravimid (14)

Ravim	Annus	Märkused	Tõenduse tase GRADE-süsteemi alusel
0,9% NaCl	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 kahtluse korral eelistatud	D
Adrenaliin	0,01–0,05 µg/kg/min		D
Hüdrokortisoon	1 mg/kg 8 t tagant	Tavaliselt kolmas valik refraktaarse hüpotensiooni puhul	B

**Lisa 7. Euroopas 2013. aastal litsentseeritud surfaktandipreparaadid ja nende annused**

<b>Toimeaine</b>	<b>Firmanimi</b>	<b>Allikas</b>	<b>Tootja</b>	<b>Annus</b>
<i><b>Beractant</b></i>	Survanta®	veis	Ross Laboratories (USA)	100 mg/kg/dosi (4 ml/kg)
<i><b>Bovactant</b></i>	Alveofact®	veis	Lyomark Pharma (Saksamaa)	50 mg/kg/dosi (1,2 ml/kg)
<b>Poraktant alfa</b>	Curosurf®	sig	Chiesi Farmaceutici (Itaalia)	100–200 mg/kg/dosi (1,25–2,5 ml/kg)



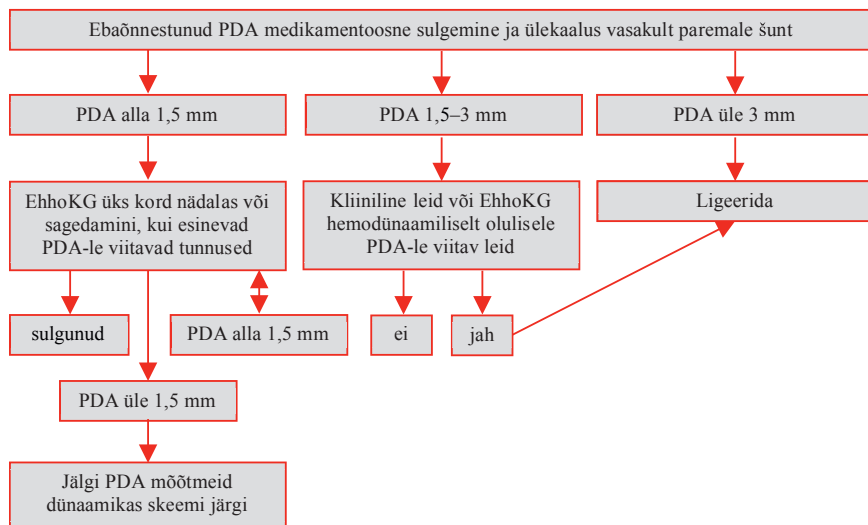
**Lisa 8. Soovitatud toitainete ja vedeliku tarbimine väga väikese sünnikaaluga (VLBW) vastsündinul**

Toitainete (kg/päev) <sup>a</sup>	Elupäev 0 <sup>b</sup>	Elupäev 4 <sup>c</sup>	Täielik ET <sup>d</sup>	Täielik PT <sup>e</sup>
Vedelik (ml)	80–100	130–160	135–200	135–180
Energia (kcal)	50–60	105–125	115–135	90–115
Valk/aminohapped (g)	2–2,4	3,5–4,5	4,0–4,5	3,5–4
Süsivesikud (g)	7–10	11–16	9–15	13–17
Glükoos (mg/kg/min)	5–7	–	–	9–12
Rasv (g)	1,0–1,5	4–6	5–8	3(–4)
Dokosaheksaeenhape (mg)	–	–	12–60	11–60
Arahhidoonhape (mg)	–	–	18–45	14–45
Na (mmol)	0–1	2–4	3–7	3–7
K (mmol)	0–1	1,0–2,5	2–3	2–3
Cl (mmol)	0–1	2–4	3–7	3–7
Ca (mmol)	0,5–1,5	2,2–2,7	3,0–3,5	1,5–2
P (mmol)	0,5–1,5	1,7–2,5	2–3	1,5–1,9
Mg (mg)	0–4	6–11	8–15	4,3–7,2
Fe (mg)	–	0	2–3	0,1–0,2
Zn (mg)	–	1–1,5	1,5–2,5	0,4–0,45
Cu (µg)	–	70–110	120–200	20–25
Se (µg)	–	2–5	2–7	2–5
Mn (µg)	–	0–4	1,0–7,5	0–1
I (µg)	–	10–30	10–50	10
A-vitamiin (RÜ)	–	1 000–2 300	1 300–3 300	700–1 500

Toitaine (kg/päev) <sup>a</sup>	Elupäev 0 <sup>b</sup>	Elupäev 4 <sup>c</sup>	Täielik ET <sup>d</sup>	Täielik PT <sup>e</sup>
D-vitamiin (RÜ)	–	220–600	400–1 000	40–160
E-vitamiin (mg)	–	2,2–7	2,2–11	2,8–3,5
K-vitamiin (µg)	–	4,4–20	4,4–28	4,4–16
C-vitamiin (mg)	–	13–35	11–46	15–25
Tiamiin B1 (µg)	–	140–300	140–300	200–350
Riboflaviin B2 (µg)	–	150–300	200–400	150–200
Püridoksiin B6 (µg)	–	45–250	45–300	150–200
Niatsiin (mg)	–	0,4–7,0	0,4–5,5	4–7
Pantoteen (mg)	–	0,3–2,0	0,3–2,1	1–2
Biotiin (µg)	–	1,7–12,0	1,7–16,5	5–8
Folaat (µg)	–	35–90	35–100	35–80
Vit B12 (µg)	–	0,1–0,6	0,1–0,77	0,1–0,5

- a Kehakaalu kilogrammi kohta päevas kõikide ühikute kohta. Kasutada võimalikult täpset kaalu, v.a esimestel elupäevadel, mil kasutada sünnikaalu, kuni sünnikaal on saavutatud ja ületatud.
- b Elupäev 0 all mõistetakse sündimise kuupäeva, s.t sünnist kuni järgmise päeva hommikuni. Soovitus kehtib terve päeva kohta ning tuleb individuaalselt kohandada vastavalt lapse sünniajale.
- c Enneaegne laps peaks saama täisannuses toitaineid 4. elupäevaks (veel vähese vedelikupiiranguga). Selle tulba soovitus on ligikaudsed ja põhinevad 50% enteraalset ja 50% parenteraalsel toitmisel. Täpne eesmärk (mida tuleb individuaalselt arvestada) sõltub parenteraalse ja enteraalsete toitmisel vahekorradest, näiteks parenteraalse toitmisel suurema mahu korral on eesmärkväärtused väiksemad.
- d Soovitatav pakkumine täielikul enteraalsetel toitmisel (ET).
- e Soovitatav pakkumine täielikul parenteraalsel toitmisel (PT).

**Lisa 9. Püsivalt avatud arterioosjuha raviskeem erakordselt väikese gestatsioonivanuse (ELGA) või erakordselt väikese sünnikaaluga (ELBW) vastündinul**



**A. Kliinilise lt olulise PDA tunnused:**

- viited kopsutursele, mis ei ole seletatavad teiste põhjustega; hingamistoetuse vajaduse suurenemine;
- hüpotensioon, mis vajab sekkumist (sh dopamiin > 5 µg/kg/min);
- püsivad toitumiskaskused;
- viited akuutsele neerupuudulikkusele.

**B. EhhoKG leid, mis viitab hemodünaamiliselt olulisele PDA-le:**

- madal LVO (< 200 ml/kg/min);
- alanevas aordis retrograadne diastoolne verevool;
- vähene või retrograadne diastoolne verevool mesenteriaal- või ajuarterites (eesmine vs. keskmine ajuarter);
- müokardi düsfunktsioon.

LVO – vasaku vatsakese väljutusmaht (ingl *left ventricular output*)

## Lisa 10. Avatud arterioosjuha kliinilised sümptomid

PDA	Sümptomid
<p><b>Kliiniliselt oluline PDA</b></p> <p>Kliinilised sümptomid, mis viitavad PDA-le.</p> <p>Soovitavat on korrelatsioon EhhoKG-ga</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kahin südamel</li> <li>• Aktiivne <i>precordium</i></li> <li>• Täitunud pulss</li> <li>• Madal diastoolne vererõhk ehk suur pulsirõhk</li> </ul>
<p><b>Sümptomaatiline PDA</b></p> <p>Mõjutab vastündinu üldseisundit.</p> <p>Raskesti kindlaks tehtav, kuna kliinilised PDA-le viitavad sümptomid on mitteseptsiifilised ega pruugi tegelikult olla seotud PDA olemasoluga</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dünaamikas halvenev hingamisfunktsioon</li> <li>• Süvenevad või sagenevad apnoed</li> <li>• Kopsuverejooks (kõige spetsiifilisem, eriti koos halveneva hingamisfunktsiooniga)</li> <li>• Hüpotensioon</li> </ul>
<p><b>Hemodünaamiliselt oluline PDA</b></p> <p>EhhoKG leid, mis on kooskõlas suure šundivooluga.</p> <p>Rajaneb tavaliselt PDA läbimõõdul ning kaudsetel šundivoolu mahu markeritel</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PDA läbimõõt üle 1,5 mm</li> <li>• Vasaku koja laienemine: vasaku koja (LA) ja aordi-<i>bulbus</i><sup>2</sup>e (Ao) diameetrite suhe üle 1,5 mm viitab olulisele šundile ja üle 2 mm väga suurele šundile</li> <li>• Vähene või retrograadne diastoolne verevool alanevas aordis, mesenteriaal- või tserebraalarterites</li> <li>• Diastoolne antegraadne vool kopsuarteri harudes. Lõppdiastoolne voolukiirus üle 0,2 m/s viitab olulisele ja üle 0,5 m/s väga suurele šundile</li> </ul>

## Lisa 11. Vastsündinu varajase algusega infektsioon

### Vastsündinu varajase algusega infektsiooni riskitegurid

Parenteraalne antibiootikumravi emal kinnitatud invasiivse bakteriaalse infektsiooni või selle kahtluse korral (septitseemia) sünnituse ajal või 24 tundi enne ja pärast sünnitust (ei kehti sünnitusaegse antibiootikumprofülaktika kohta)*
Teisel lapsel kinnitatud infektsioon või selle kahtlus mitmikraseduse korral*
Invasiivne GBS-infektsioon eelmisel lapsel
Emal GBS-kolonisatsioon, GBS-i bakteriuria või infektsioon käesoleva raseduse käigus
Lootevee puhkemine enne sünnitustegevust
Spontaanse sünnitustegevuse järel enneaegne sünnitus (enne 37. GN-i)
Lootevee kinnitatud puhkemine või kahtlus selle suhtes enam kui 18 tunni eest enneaegse sünnituse korral
Sünnitusaegne palavik üle 38 °C või kinnitatud koorionamnioniit või kahtlus selle suhtes

\* suur riskitegur

### Kliinilised sümptomid vastsündinu võimaliku varajase infektsiooni korral

<b>Hingamishäired algusega 4 tundi pärast sündi*</b>
<b>Krambisündroom*</b>
<b>Invasiivse hingamistoetuse vajadus ajalisel lapsel*</b>
Šoki sümptomaatika*
Muutunud lihastoonus
Muutunud käitumine või reageerimisvõime
Toitmisraskused
Toidutalumatuse (k.a oksendamine, suured maojäägid ja kõhuhüstensioon)
Südamelöögisageduse muutused – bradükardia, tahhükardia
Hüpoksiaale viitavad tunnused (nt tsentraalne tsüanoos või madalam hapniku saturatsioon)

Kollasuse ilmnemine esimese 24 tunni jooksul pärast sündi
Apnoe
Neonataalse entsefalopaatia tunnused
Kardiopulmonaalse elustamise vajadus
Invasiivse hingamistoetuse vajadus enneaegsel vastsündinul
Persisteeruv lootevereringe (persisteeruv pulmonaalne hüpertensioon)
Termolabiilsus (kehatemperatuur alla 36 °C või üle 38 °C ja see ei tulene keskkonnatingimustest)
Ebaselge põhjusega suur verejooks, trombotsütopeenia või ebanormaalne koagulatsioon
Oliguuria üle 24 tunni pärast sündi
Glükoosi häirunud metabolism (hüpoglükeemia, hüperglükeemia)
Metaboolne atsidoos BE (ingl <i>base excess</i> ) –10 mmol/l või rohkem
Lokaalsed infektsioonikolded (nt nahk või silmad)

\* suur riskitegur

## **Empiirilise antibakteriaalse ravi annused (NEOFAX)**

**Penitsilliin G:** 25 000 – 50 000 TÜ/kg/dosi, veenisine infusioon 15 min jooksul (meningiidi korral kahekordista annust)

<b>Postmenstruaalvanus (nädalates)</b>	<b>Postnataalne vanus (päevades)</b>	<b>Doos (TÜ/kg/dosi)</b>	<b>Manustamise intervall (tundides)</b>
≤ 29	0–28	25 000–50 000	12
30–36	0–14	25 000–50 000	12
37–44	0–7	25 000–50 000	12
> 44	kõik	25 000–50 000	12

**Ampitsilliin:** 25–50 mg/kg/dosi, veenisisesi aeglaselt

<b>Postmenstruaalvanus (nädalates)</b>	<b>Postnataalne vanus (päevades)</b>	<b>Doos (mg/kg/dosi)</b>	<b>Manustamise intervall (tundides)</b>
≤ 29	0–28	25–50	12
30–36	0–14	25–50	12
37–44	0–7	25–50	12
> 44	kõik	25–50	12

**Gentamütsiin:** veenisine infusioon perfuusoriga 30 min jooksul

<b>Postmenstruaalvanus (nädalates)</b>	<b>Postnataalne vanus (päevades)</b>	<b>Doos (mg/kg/dosi)</b>	<b>Manustamise intervall (tundides)</b>
≤ 29	0–7	5	48
30–34	0–7	4,5	36
≥ 35	kõik	4	24

## Lisa 12. Soovitused perikeskse arengulise ravi põhimõtete kasutamiseks vastsündinute raviga tegelevas osakonnas

<b>Vanemate kaasamine ja õpetamine</b>	<p>Vanemate kaasamine:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rakendada varast, sagedast ja kauakestavat NNK-d koos personalipoolse juhendamise ja toetusega;</li> <li>• võimaldada osalemist arstide ja õdede visiitidel, olla kursis õendusabi aruannetega;</li> <li>• anda ligipääs lapse meditsiinilistele andmetele.</li> </ul> <p>Vanematele ja pereliikmetele lapsele arenguliselt sobiva hoolitsuse õpetamine, sh see,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kuidas pakkuda lapsele mugavust ja turvalisust oma pideva kohalolekuga;</li> <li>• kuidas aru saada käitumuslikust kommunikatsioonist lapsega;</li> <li>• kuidas anda lapsele toetav asend ja hooldus, mis tähendab lapse puudutamist, NNK-d, suukaudse toitmise kogemust;</li> <li>• kuidas teha koostööd personaliga, et minimeerida lapse stressi ja valu;</li> <li>• kuidas kaitsta lapse und, saades aru une tähtsusest tervenemisele, kasvamisele ja aju arengule;</li> <li>• kuidas soodustada lapse toitmist rinnapiimaga ja imetamist igal võimalikul juhul;</li> <li>• kuidas kaitsta lapse nahka ja funktsioone.</li> </ul>
<b>Personal</b>	<p>Kriitilise tähtsusega tegevused:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• arvestada pere kultuurilist eripära;</li> <li>• koostada vajalikud infomaterjalid vanematele;</li> <li>• õpetada vanematele käte hügieeni;</li> <li>• selgitada personali rolli ja aparatuuri tööpõhimõtteid osakonnas;</li> <li>• selgitada lapse ja tema vanema suhtlemise olulisust, rõhutades vanemate pideva kohaloleku mõju lühi- ja kaugtoimeid;</li> <li>• tagada vanemate ja peredega regulaarne, arusaadav, personaalne suhtlemine.</li> </ul>
<b>NICU</b>	<p>Vanemate osalemise toetamine interdistsiplinaarse meeskonna liikmena:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• võimaldada vanematele ööpäevaringne ligipääs lapse juurde ja info kättesaadavus;</li> <li>• soodustada töökorralduse kaudu vanemate, ka lapse õdede-vendade, vanavanemate osalemist tugisüsteemis;</li> <li>• tagada perele antenataalne konsultatsioon, kui on kahtlus lapse sünnijärgse võimaliku ravi vajaduse suhtes NICU-s;</li> <li>• tagada optimaalne peretoetus NICU-s, sh materiaalsed ressursid (nt perepalat, magamistuba, pesemisruum, õppematerjalid; psühhosotsiaalne toetus, vastastikune toetus erinevate laste vanemate vahel, interdistsiplinaarne toetus lapse surma korral; kojuminekuvalne ettevalmistus).</li> </ul>



### Lisa 13. Nahk naha kontakti alustamine enneaegsetel vastsündinutel

<b>Gestatsioonivanus 32<sup>+0</sup> – 36<sup>+6</sup></b> nädalat	Lapse seisundi esmane hindamine sünnitustoaas ema rindkerel, NNK-d alustada kohe pärast seisundi esmast stabiliseerimist. CPAP-ravi rakendamisel: pärast stabilisatsiooni transport ema juurde kanguruhoolduseks koos monitori ja jälgimisega.
<b>Gestatsioonivanus 28<sup>+0</sup> – 31<sup>+6</sup></b> nädalat	NNK kohe pärast seisundi esmast hindamist/stabilisatsiooni, kui lapse seisund ja hooldus võimaldab.
<b>Gestatsioonivanus 22<sup>+0</sup> – 26<sup>+6</sup></b> nädalat	NNK esimesel elunädalal rajaneb individuaalsel meditsiinilisel hinnangul.
<b>Keisrilõige</b>	NNK lühiaegselt ema rindkerel operatsioonitoas, võimaluse korral jätkata operatsioonijärgsel jälgimisel. Kui ema on transporditud intensiivravi osakonda, teha nii palju NNK-d kui võimalik, rakendamata piiranguid, kui need ei ole põhjendatud (isa või asendaja).





