|  |  |
| --- | --- |
|  **MINISTERUL****SĂNĂTĂŢII** **AL****REPUBLICII****MOLDOVA**  | **Protocol clinic standartizat pentru medici neonatologi din secțiile de reanimare și terapie intensivă, secțiile neonatale** **Sepsisul neonatal** |
| 1. **Partea introductivă**
 |
|  **Diagnostic** | **Sepsis neonatal** |
| **Codul bolii (CIM 10)**  | P 36 |
| **Utilizatorii** |  Secțiile neonatale, secțiile reanimare și terapie intensivă neonatală. |
| **Scopul protocolului** | * Minimalizarea riscului decesului accidental al copiilor prematuri
* Sporirea calitatii menagementului depistarii precoce
* Stabilirea diagnosticului
* Initierea tratamentului corect
 |
| **Data elaborării** |  2022 |
| **Data revizuirii** |  2027 |
| **Definiție** | * Septicemia neonatală este o maladie a nou-născutului cu vîrsta mai puțin de o lună de viață, cu semne clinice evidente ale maladiei, avînd o hemocultura pozitivă
* Septicemia este o maladie sistemică cu evoluție aciclică, generalizată a proceselor infecțioase bacteriene, provocate de microbi condiționat-patogeni, elementul de bază îl constituie disfuncția sistemului imun(preponderent) fagocitar prin declanșarea răspunsului inflamator sistemic.
* Septicemia reprezintă răspunsul imun la infecție, la constituirea căruia iau parte, într-o succesiune constantă: factorii etiologici, poarta de intrare, focarul septic primar, migrarea agentului patogen ăn circulația sanguină realizînd un context clinic grav, cu evoluție imprevizibilă ca durata și prognostic.
* SEPSIS – răspuns sistemic la infecție
* SEPSIS SEVER – sepsis manifestat prin disfuncții organice, hipotensiune
* ȘOC SEPTIC – sepsis sever cu insuficiența poliorganică
* Bacteriemia reprezintă descărcarea tranzitorie de germeni în torentul circulator, dovedită prin culturi pozitive. Prezența manifestărilor clinice deosebește această condiție de “bacteriemia tranzitorie”, care se poate întîlni și la unii nou-născuți sănătoși
 |
| **Introducere** | * Patologia infecțioasă este cea mai frecventă la nou-născuți, riscul fiind cu atît mai mare cu cît vîrsta de gestație este mai mică.
* Infecțiile pot fi dobîndite antenatal, în timpul nașterii sau postnatal și pot fi cauzate de o gamă variată de organisme.
* Incidența 1-8 la1.000 de nou-născuți vii, mai mare la prematuri.
 |
| **Factorii de risc pentru producerea infecției neonatale** | * **Mecanisme imune incopmlet dezvoltate:**
* Număr scăzut al neutrofilelor totale și al precursorilor lor și funcție deficitară a neutrofilelor
* Nivele scăzute ale complementului
* Imaturitatea imunității mediate prin celule T și B
* Imunoglobulinele materne protectoare traversează placenta doar după 28-32 săptămîni
* **Bariere reduse în calea infecției: în special în cazul nou-născuților prematuri**
* Piele fragilă +/- imatură
* Imaturitate intestinală, există probabilitatea înmulțirii bacteriilor patogene în situațiile cînd se întîrzie alimentația enterală sau în absența laptelui de mamă
* Deficit al funcției ciliare +/- peliculei de mucus la nou-născuții care necesită suport respirator
* Permeabilitatea crescută a barierei hematoencefalice predispune la meningită
 |
| **Factori de mediu** | * **Infecții dobîndite antenatal pe cale transplacentară**
* **Infecții perinatale transmise de la nivelul tractului genital matern**
* Colonizare cu organisme patogene (streptococ de grup B) (SGB), virus herpes simplex (VHS) – ascendente;
* Ruperea membranelor, în special prelungită ( ≥18 ore) expune fătul la microorganisme – descendente.
* **Infecții nosocomiale în secția de neonatologie (SN):**
* Mediul cald și umed (incubatoare, circuite de ventilator) favorizează proliferarea bacteriană.
* Dificultăți în controlul infecției (aglomerarea secției, rulaj crescut).
* **Proceduri invazive**:
* Abordul intravascular favorizează pătrunderea microorganismelor în torentul circulator.
* Tegumentul poate fi lezat cu ușurință în cursul îngrijirilor de rutină sau prin proceduri medicale (ex.flebotomie).
* Sonda de intubație (SET) favorizează colonizarea tractului respirator cu microorganisme.
* **Antibioterapie:** utilizarea frecventă a antibiocitelor determină rezistență la antibiotice.
 |
| 1. **Partea generală**
 |
|  **Nivel de asistenţă medicală spitalicească** |
|

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Descriere** | **Motive** | **Pași** |
| **B.1. Internare** |  |  |
| * 1. **Spitalizare în secţiile neonatale, reanimare neonatală si patologie nou- nascutilor**
 | Iniţierea timpurie a tratamentului de urgenţă stopează progresarea infecției şi previne sechelele grave. Stabilizarea şi monitorizarea funcţiilor vitale permite evitarea decesului neonatale | **Obligatoriu:**vor fi spitalizaţi nou- născuţii care prezintă cel puţin un criteriu de spitalizare  |
| **B.2. Diagnosticul** |  |  |
| * 1. **Screening de bază a tuturor nou-născuților internați în secțiile neonatale**
	2. **Factori de risc**
	3. **Semne clinice**
	4. **Investigații de laborator**
	5. **Management**
 | Tactica de conduită a pacientului cu SN şi alegerea tratamentului medicamentos depind de gradul de afectare şi complicaţiile bolii, a căror apreciere este posibil numai în condiţii de staţionar. | **Oblogatoriu:*** Factori de risc
* Examen paraclinic: HLG, Hemocultura, CRP
* Calcularea indicilor NAN, i/t
 |
| **B.3. Tratament** |  |  |
| **B.3.1. Tratamentul medicamentos****B.3.2. Durata tratamentului** | Tactica de conduită a pacientului cu SN şi alegerea tratamentului medicamentos în dependența de germenul infecțios  | **Obligatoriu:*** Măsuri terapeutice antimicrobiene şi antivirale
* Monitorizarea: FC, FR, TA, Diureza, SaO2, Gazele sangvine, Ionogramã, Creatininã, uree
* Durata tratamentului
 |

 |
|  **B.2. Investigarea suspiciunii la sepsis** |
| **B.2.1. Screening de bază** | Odată luată decizia de investigare a infecției, efectuarea testelor și terapia cu antibiotice trebuie să fie urgente (≤ 1oră)* Hemoleucograma(HLG) completă, frotiu de sînge
* Proteină C-reactivă (CRP)
* Hemoculturi: tehnica este importantă pentru evitarea contaminării, este necesară recoltarea unui volum adecvat de sînge(cel puțin 0,5ml)

**PLUS la indicație clinică:*** Însămănțări de la nivelul placentei +/- analiză histologică a placentei în sepsisul precoce
* Radiografie toracică(RxT) dacă există semne de detresă respiratorie
* Puncție lombară(PL) dacă există semne/simptome neurologice sau sepsis dovedit(markeri de inflamație crescuți sau hemoculturi pozitive)
* Însămănțări tegumentare de la nivelul leziunilor, erupțiilor sau pustulelor, însămănțări de la nivelul secrețiilor purulente
* Urocultură – recoltată în punga sterilă sau preferabil prin aspirație suprapubiană. Este necesar examen microscopic pentru depistarea fungilor dacă se suspicionează sepsis de origine fungică
* Rafiografie abdominală(RxA) dacă există distensie abdominală
* Însămănțarea secrețiilor endotraheale
* Aspirat nazo-faringian pentru detectarea virusurilor dacă se suspicionează bronșiolită
* Cultură de la vîrful cateterelor ombilicale/centrale atunci cînd sunt înlăturate.
 |
| **Principii generale** | * Sepsisul precoce are debutul în primele 48-72 ore de viață
* Transmis vertical de la nivelul tractului genital matern
* Se manifestă frecvent prin detresă respiratorie(pneumonie) după aspirație de lichid amniotic infectat
* De obicei sunt prezenți factori de risc
* Organismele ce mai frecvent implicate sun Streptococ grB, E.Coli, Listeria
* Sepsisul tardiv debutează după 48-72 de ore de viață
* Transmis orizontal prin contact cu persoane colonizate sau mediul înconjurător
* Meningita este frecventă
* Organismele cel mai frecvent implicate sunt Streptococgr.B, E.coli, Staphylococus aureus, alți germeni gram-negativi.
 |
| **B.2.2.Factorii de risc** | * **care trebuie luați in considerație la luarea deciziei de a investiga/tratament sepsisul cu debut precoce:**
* Colonizarea maternă cu SGB sau prezența SGB în sumarul de urină(recoltat în jetul urinar de mijloc) în sarcina prezenta
* Nou-născut anterior cu infecție cu SGB
* Naștere prematură (≤37săpt.) cu travaliu spontan
* Ruperea prelungită a membranelor înainte de travaliu(RPM) RPM este consuderată ≥18-24ore
* Febră maternă(ex. ≥38°C) sau alte dovezi de sepsis matern (hemocultura pozitiva, leucocitoza, PCR crescut)
 |
| **B.2.3.Semne de septicemie neonatalã** | * Generale -aspect general de n.n ,,ce nu evolueazã bine”

 -tulburãri de reglare termicã (hipotermie/febrã)* Neurologice -apatie, iritabilitate, ipãt strident, hipotonie, hiporeactivitate, convulsii, coma
* Respiratorii - apnee, tahipnee, cianozã, geamãt, semne de retracie toracicã
* Digestive i abdominale - dificultãi de alimentare, reflex de supt slab, meteorism abdominal, stazã gastricã, vãrsãturi, diaree/constipaie, hepatosplenomegalie.
* Cardiovasculare - -paloare,cianozã,tegumente marmorate, alungirea timpului de recolorare capilarã, tahicardie/bradicardie, aritmie, tegumente umede i reci, hipotensiune, edeme
* Cutanate - purpurã, peteii, omfalitã, celulitã, pustule, eriteme, sclerem.
* Hematologice –icter, hemoragii, purpurã..
 |
| **B.2.4.Investigații de laborator** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Semne de suspiciune** | **Semne de certitudine** |
| * Prelevãri bacteriologice din sânge, urinã, LCR, secreie gastricã, scaun, faringe, ombilic, tegumente, conduct auditiv extern.
* Hemoleucogramã:

\*leucocitozã: >33000/mmc,\*leucopenie: <5000/mmc,\*nr. de neutrofile <1000/mmc\*neutr. imature/neutr. tot. > 0,2**.*** Asocierea de anemie cu trombopenie.
* CRP > 2mg% (uneori rezultate fals pozitive).
* Haptoglobinã crescutã.
* Fibrinogen > 4,5 g% în primele 8 ore > 3,5 g% în primele 2 zile.
* Valori fals crescute: anemia hemoliticã; fals scãzute: CID.
* Ig M din cordon > 20 mg% - indicã infecie intrauterinã.
* Hiper/hipoglicemie,
* Acidozã metabolicã greu reductibilã,
* Hiperbilirubinemie mixtã,
* Alterarea factorilor coagulãrii.
* Culturi din secreia gastricã
* Semne radiologice: afectãri ale parenchimului sau modificãri ale siluetei cordului
 | * Hemocultura:

este bine sã se facã 2 prelevãri cu câte 0,5 ml sânge/mediu, imediat dupã natere, de preferat din sângele periferic sau din vasele ombilicale (dar manevra trebuie sã fie foarte sterilã). Prelevarea din vena femuralã are pericolul contaminãrii cu coliformi din zona perineului. 20% din hemoculturi pot fi negative.* **Culturile din urinã** au valoare scãzutã în perioada nenatalã, dar pot avea valori crescute în sepsisul neonatal dupã a 7-a zi.
* **Culturile din LCR** - în suspiciunea de meningitã. Cultura negativã nu exclude meningita.
* **Puncia lombarã**: se practicã în cazul asocierii semnelor de meningitã. Numãrul de elemente în LCR poate fi:
1. 8-32 elem/mmc la un n.n. cu risc crescut fãrã sã fie infectat
2. 60% din elemente sunt polinucleare
3. dupã 1 sãptãmânã celularitatea se reduce
4. poate rãmâne crescutã la n.n. prematur.
5. proteinorahia crescutã (>1,70 mg%)
6. glicorahia scãzutã.
* **Detectarea antigenelor**
 |

**Dinamica numarului absolut de neutrofile în primele 60 ore de viaţă** diag.MonroeNumărul absolut de neutrofile ANC***: Absolute Neutrophil Count (ANC****)* se determină prin formula:**(Ν segmentate + Ν bastonaşe/linii) x Ν leucocite 100**Indicii ce se află sub limita de jos a graficului sunt semnificativi pentru sepsis.**Graficul Monro.** Interval normal pentru numarul absolut de neutrofile în primele 60 ore de viata. Valori sub 1800 vor fi anormale pentru nou-nascutii la termen si prematuri. Valorile în declin progresiv ar fi de asemenea o cauza de îngrijorare.**Raport I/T=Imature (I)/Total(T)****Raportul *I/T***> 0.25 Indica suspiciunea de sepsis însamna că 25%din neutrofile sunt imature |
| **B.2.5. Management** | * 1 factor de risc (infecție bacteriană cu debut precoce) fără simptome/semne clinice observație (ex. din oră în oră timp de 2 ore pînă la 12 ore de viață)
* 2 factori de risc fără simptome/semne clinice investigații și instituiți tratament
* Simptome/semne clinice revizuiți anamneza pentru factorii de risc, efectuați evaluare clinică, avînd un prag redus pentru investigații și instituiți tratament
* Dacă un geamăn are infecție dovedită, atunci trebuie tratat și celălalt geamăn
* Corioamnionită maternă ca și factor de risc unic poate fi considerat ca și indicație pentru a investiga și a iniția tratamentul

 **Investigații:*** Hemoculturi, HLG, CRP
* CRP poate fi scăzut la screeningul inițial – luați în considerare repetarea la 18-24ore.
* PL trebuie efectuată în caz de suspiciune de sepsis sau meningita
 |
| **B.3. Tratamentul** | **Tratamentul cu antibiotice****Ampicillinum** - un antibiotic beta-lactam, ce este bactericid pentru organismele sensibile ca: *Streptococus grup B*, *Listeria, Stafilococul nesecretor de penicilinaza, careva surse a Hemofilusului Influenze și Meningococci.***Dozele**:  <= 29 săptămîni PMA şi 0-28 zile: 50-100 mg/kg/doza iv/im q12h <= 29 săptămîni PMA şi >28 zile: 50-100 mg/kg/doză iv/im q8h  30-36 săptămîni PMA şi 0-14 zile: 50-100 mg/kg/doză iv/im q12h  30-36 săptămîni PMA şi >14 zile: 50-100 mg/kg/doză iv/im q 8h  37-44 săptămîni PMA şi 0-7 zile: 50-100 mg/kg/doză iv/im q12h 37-44 săptămîni PMA şi >7 zile: 50-100 mg/kg/doză iv/im q8h >= 45 săptămîni PMA: 50-100 mg/kg/doza iv/im q6h *Contraindicaţii*: Hipersensibilitate confirmată *Interacţiuni*:Sultamicilinum crește nivelul, Alopurinolum micşorează efectul şi are efecte adăugătoare asupra Ampicillinum.*Graviditatea*: B - de obicei nepericuloase, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile *Precauţiuni*: Adăugarea dozei în eşec renal, a evalua metabolizarea şi a le diferenţia de la hipersensibilitate.**Gentamicinum** – un aminoglicozid ce este bactericid pentru organismele Gram negative susceptibile, ca *Escherihia Coli şi Pseudomonas, Proteus, şi speciile Serratia*. Efectiv în combinare cu Ampicillinum pentru *Streptococus grup B* şi *Enterococus*. Publicaţiile recente arată că Gentamicinum (în combinare cu Ampicillinum) este de primă elecţie în sepsis la n-n.**Dozele**: ≤ 29 săptămîni PMA si 0-7 zile : 5 mg/kg/doza iv/im q 48h ≤ 29 săptămîni PMA si > 29 zile : 4 mg/kg/doza iv/im q 24h  30-34 săptămîni PMA si 0-7 zile : 4.5 mg/kg/doza iv/im q36h  30-34 săptămîni PMA si >7 zile : 4 mg/kg/doza iv/im q 24h ≥ 35 săptămîni PMA : 4 mg/kg/doza iv/im q 24hDozarea intravenoasă este de preferat. Calea intramusculară poate fi folosită dacă intravenoasa acuză dificultati.*Contraindicaţii*: hipersensibilitate confirmată, maladii renale severe ca o contraindicaţie relativă. *Interacţiuni*: Cu administrarea altor aminoglicozide, cefalosporine, peniciline, Indometacinum şi Amphotericinum B pot fi nefrotoxice, fiindcă aminoglicozidele măresc efectele blocanţilor neuromusculari şi pot induce o depresie respiratorie prelungită, coadministrarea cu diuretice ciclice poate să mărească toxicitatea auditivă a aminoglicozidelor, poate surveni o posibilă pierdere şi scadere a auzului.*Graviditatea*: D - contraindicate în graviditate.*Precauţii*: nou-născuţii cu imaturitate renală, boli renale, dereglări de auz, dereglări vestibulare, hipocalcemie sau cei ce primesc ECMO, monitorizarea concentraţiei este necesară pentru a preîntîmpina posibilele dereglări auditive şi renale (maxima normală 5-12 mcg/ml. Minime normale 0,5-1 mcg/ml).Benzilpenicilinum*Dozarea şi administrarea*Folosiţi doar soluţii cristaline de Benzilpenicilinum pentru administrare i/v. Procain penicilinum şiBenzatin benzilpenicilinum, sunt numai pentru administrare i/m.*Meningite*: 75,000-100,000 IU/kg i/v lent sau i/m.*Bacteriemie*: 25,000-50,000 IU/kg i/v lent sau i/m.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vîrsta postmenstruală (săpt.)** | **Vîrsta postnatală (zile)** | **Interval (ore)** |
| ≤29 | 0-28 | 12 |
|  | ≥28 | 8 |
| 30-36 | 0-14≥14 | 12 8 |
| 37-44 | 0-7≥7 | 12 8 |
| ≥45 | Toate | 6 |

Infecţiile cu Streptococul grupei B: Unii experţi recomandă folosirea dozelor de 200,000 IU/kg în 24 ore în caz de bacteriemie şi 400,000 IU/kg în 24 ore în caz de meningite, dozele fiind divizate şi cu intervale mai frecvente decît cele descrise mai sus. Se adaugă aminoglicozide dacă se suspectează sau este confirmată toleranţă.Sifilisul congenital: Soluţie cristalină de  **Benzilpenicilinum** : 50,000 IU/kg, i/v lent, fiecare 12 ore în timpul primelor 7 zile de viaţă, după care fiecare 8 ore, independent de vîrsta gestaţională; **Benzilpenicilinum** : 50,000 IU/kg i/m, o dată în zi. *Durata* tratamentului 10-14 zile.Infecţii gonococice (numai în caz cînd este demonstrată sensibilitatea-izolată la Penicilină): folosiţi dozele mărite scrise la meningite şi bacteriemie.*Indicaţii*. Tratamentul infecţiilor cauzate de microorganismele sensibile- sifilisul congenital, gonococi, streptococi (non-enterococici).*Monitoring*. Se monitorizează nivelul seric al Na şi K în cazurile cînd se folosesc dozele înalte şi la pacienţii cu insuficienţă renală. Supravegheaţi locurile de injecţii la careva semne sau extravazări.*Proprietăţi* *farmacologice*.Inhibă sinteza peretelui bacterian. Se excretă neschimbată prin urină. Penetrează slab LCR, cu excepţia cazurilor de inflamare a meningelor. Se concentrează în lichidul sinovial şi urină.*Efecte adverse/Precauţii.*A fost raportată toxicitate semnificativă asupra SNC la adulţii cu insuficienţă renală ce au atins concentraţii în LCR≥10 mcg/ml. Inhibarea măduvei osoase, granulocitopenia şi hepatitele sînt rare. Hipersensibilitate nu a fost observată la nou-născuţi. Forma de livrare/Preparare. Benzilpenicilinum este prezentată sub formă de pulbere pentru injecţii în flacoane a cîte 1 mln., 5 mln., 10 mln. şi 20 mln. Conținutul flaconului de 5 mln. se dizolvă cu 8 ml apă sterilă pentru injecţii și se formează o concentraţie de 500,000 IU/ml. Soluţia primită este valabilă 7 zile, păstrată în condiţii de congelator. Dacă se dizolvă 10 ml de soluţie primită anterior cu 40 ml apă sterilă pentru injecţii se formează o concentraţie de 100,000 IU/ml. Este valabilă 4 zile, în condiţii de congelator.**Vancomycinum** – agent bactericid împotriva majorităţii cocilor şi bacililor aerobi şi anaerobi Gram-pozitive. În special important în tratamentul MRSA. Recomandat în tratament cînd este suspiciune de sepsis stafilococic coagulazo-negativ. Terapia cu Rimfampicină, Gentamicinum poate fi necesară în endocardite sau CSF infecţii a şuntului de stafilococ coagulazo-negativ***Dozele* :** ≤ 29 săptămîni PMA si 0-14 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q18h ≤ 29 săptămîni PMA si >14 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q12h  30-36 săptămîni PMA si 0-14 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q12h  30-36 săptămîni PMA si >14 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q 8h  37-44 săptămîni PMA si 0-7 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q12h  37-44 săptămîni PMA si :7 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q8h ≥ 45 săptămîni PMA: 10-15 mg/kg/doza iv/im q6h *Contraindicaţii*: hipersensibilitate confirmată, dereglări de auz*Interacţiuni*: Preparate nefrotoxice şi ototoxice concurente (aminoglicozide, diuretice de ansă), *Reacții* *adverse*: eritem, reacţii histaminice şi anafilactice pot surveni în cazul administrării şi agenţi anestetici, efectele blocajului neuromuscular pot fi argmentate în cazul coadministrării cu miorelaxante nedepolarizate Graviditatea: C - siguranţa administrării în sarcină nu a fost stabilită*Precauţii*: A se administra mai mult de 60 min pentru a preveni posibilitatea reacţiilor histaminice, cese caracterizează prin edem, nivele mai mari ca cele terapeutice intre (5-10 mmol/L) pot fi asociate cu ototoxicitate, precauţii în insuficienţă renală sau neutropenie. **Metronidazolum -** Antimicrobian ce şi-a arătat eficacitatea împotriva infecţiilor anaerobe, în special *Bacteroides fragilis meningitis, ventriculitis şi endocarditis*. Deasemenea, folositor în tratamentul infecţiilor cauzate de T. vaginalis*Doza de încărcare* : 15 mg/kg po/iv*Dozele de întreţinere* :≤ 29 săptămîni PMA și 0-28 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q48h ≤ 29 săptămîni PMA și >28 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q24h  30-36 săptămîni PMA și 0-14 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q24h  30-36 săptămîni PMA și >14 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q 12h  37-44 săptămîni PMA și 0-7 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q24h  37-44 săptămîni PMA și: 7 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q12h ≥ 45 săptămîni PMA: 7.5 mg/kg/doza iv/im q8h*Contraindicaţii*: Hipersensibilitate confirmată, primul trimestru al sarcinii*Interacţiuni*: Poate să mărească nivelul Phenitionulum, Fenobarbitalum şi Rimfampicina pot să mărească metabolismul Metronidazolum, cînd se administrează cu mîncarea se observă o îndepărtare a picului concentraţiei*Graviditatea*: B – de obicei sunt sigure, dar beneficiile trebuie să întreacă riscurile*Precauţii*: Dereglări de ficat, dereglări sanguine (micşorare), boli ale SNC, a se administra cu precauţie la pacienţii ce primesc corticosteroizi sau la cei ce sunt predispuşi la edeme deoarece preparatul conţine sodiu.**Erythromycinum -**  macrolid cu efect bacteriostatic efectiv *contra majorităţii bacteriilor Gram - pozitive, Neisseria, Mycoplasma pneumonie, Ureaplasma urealyticum şi Chlamidia trachomatis*. Nu se concentrează îndeajuns în CSF. < 7 zile si <2000g: 5 mg/kg/doza po/iv/im q12h < 7 zile si >2000g: 5 mg/kg/doza po/iv/im q8h ≥ 7 zile si <1200g: 5 mg/kg/doza po/iv/imq12h ≥ 7 zile si >1200g: 10 mg/kg/doza po/iv/imq8h*Contraindicaţii*: hipersensibilitate confirmata, insuficienta hepatica*Interacţiuni*: este un inhibitor al CYP1A2 si CYP3A4, din care cauză poate să mărească toxicitatea teofilinei, digoxinei, carbamazepinei şi ciclosporinei, poate potenţia efectele coagulante ale warfarinei *Graviditatea*: B- de obicei sunt sigure, dar beneficiile trebuie să întreacă riscurile*Precauţii*: monitorizează administrarea parenterala deoarece se asociază cu leziuni tisulare, atenţie în boli ale ficatului, administrarea mărită poate cauza icter colestatic, efectele adverse cu GI sunt comune, a se întrerupe administrarea dacă apare voma, durerile de cap, colicile abdominale, febra sau ameţeli.**Piperacilinum natrium –** o penicilină semisintetică cu activitate înaltă împotriva *Pseudomonas* *aeruginosa*. Efectiv împotriva *Klebsiella* *pneumonia*, *Proteus* *mirabilis*, B *fragilis*, S *marcescens* şi multe tipuri de *enterobacterii*. A se administra în combinare cu un aminoglicozid < 7 zile si 1200-2000g: 75 mg/kg/doza po/iv/im q12h < 7 zile si >2000g: 75 mg/kg/doza po/iv/im q8h ≥ 7 zile si 1200-2000g: 75 mg/kg/doza po/iv/im q8h ≥ 7 zile si >2000g: 75 mg/kg/doza po/iv/im q6h*Contraindicaţii*: hipersensibilitate confirmata*Interacţiuni*: Interacţiuni sinergice şi antagoniste sunt observate cînd se combină cu diferite cefalosporine, Piperacillinum în concentraţii mari poate să inactiveze aminoglicozidele, laasocierea într-o seringă sau sistem de perfuzie. Asocierea cu aminoglicozide are efecte sinergice.*Graviditatea*: B - de obicei sunt sigure, dar beneficiile trebuie să întreacă riscurile *Precauţii*: Sunt modificări ale dozei la pacienţii cu dereglări ale funcţiei renale**Antifungice** — Infecţiile fungice pot să apară ca consecința infecţiilor bacteriene sau/şi ca rezultat al terapiei îndelungate antibacteriene. Mecanismul lor de acţiune poate induce o alterare a ARN şi ADN, metabolismului sau unei acumulări intracelulare a peroxidului ce este toxic pentru celulele fungice.**Fluconazolum -** folosit în tratamentul infecţiilor fungice susceptibile, incluzînd orofaringeale, esofagiene şi candidoza vaginală. Deasemeni întrebuinţat în tratamentul infecţiilor candidoase sistemice şi meningite criptococice. Activitate fungistatică. Antifungic sintetic oral ce specific inhiba CYP450 şi sterolul C-14 alfa dimetilant, ce previne conversia lanosterolului şi ergosterolului, în acelaşi timp distrugînd membranele celulare. Infecţii sistemice şi meningite:  *Doza de atac* 12mg/kg i/v*Doza de întreţinere*:≤ 29 săptămîni PMA si 0-14 zile: 6 mg/kg/doza iv q72h ≤ 29 săptămîni PMA si >28 zile: 6 mg/kg/doza i/v q48h  30-36 săptămîni PMA si 0-14 zile: 6 mg/kg/doza i/v q48h  30-36 săptămîni PMA si >14 zile: 6 mg/kg/doza i/v q24h  37-44 săptămîni PMA si 0-7 zile: 6 mg/kg/doza i/v q48h  37-44 săptămîni PMA si 7 zile: 6 mg/kg/doza i/v q24h ≥ 45 săptămîni PMA: 6 mg/kg/doza i/v q24h*Transa*: 6 mg/kg po în ziua1, apoi 3mg/kg/doza po q24h *Contraindicaţii*: Hipersensibilitate confirmata.*Interacţiuni*: este un inhibitor al CYP2C19 si CYP3A4, nivelul poate creste cu hidroclortiazida, o coadministrare a Rimfampicinei de termen lung poate să diminueze clearensul phenytoinei, poate să mărească concentraţia Teofilinei, sulfanilamidelor, poate mări eficacitatea anticoagulanţilor, concentrarea Ciclosporinei A.*Graviditatea*: categoria C-siguranţa administrării în sarcină nu a fost stabilită.*Precauţii*: A se efectua periodic teste a funcţiilor renale şi hepatice, se necesită modificări de doze la pacienţii cu dereglări a funcţiilor renale.  |
| **B.3.1**  | **10 puncte importante pentru a reduce rezistența la antibiotice** * Hemocultura obligatorie (+ urocultura) înainte de a administra AB;
* Se utilizează după posibilități AB cu spectrul cel mai îngust de acțiune, cel mai frecvent din grupa penicilinelor și aminoglicozidelor;
* Nu se inițiază tratamentul cu cefalosporine de generația a III-a sau carbapenem;
* Dezvoltarea intraspitalicească și națională a politicii de restricție a utilizării AB costisitoare, cu spectru larg de acțiune;
* Încrederea în rezultatele culturilor, oferite de laboratorul de microbiologie;
* Dacă sunt rezultate anormale la un test non-specific (CRP) nu înseamnă că copilul are sepsis;
* Dacă hemocultura este negativă 48 ore este aproape sigur de sistat tratamentul cu AB;
* Nu se administrează AB pentru perioade îndelungate de timp;
* Se tratează sepsisul, nu colonizarea cu agenți patogeni – nu se administrează AB cu scop profilactic;
* Se recomandă prevenirea infecțiilor nozocomiale, controlul intens al acestora, în special spălatul pe mâini.
 |
| **B.3.2.** | ***Terapia cu imunoglobuline în sepsis la nou-născut**** Immunoglobulinum humanum intravenoase pentru infecția suspectată sau demonstrată a nou născutului.
* Rezultatele indiscutabile a cercetării INIS (International Neonatal Immunotherapy Study),care a inclus 3493 copii și meta-analiza noastră (n=3973) au demonstrat că nu are loc o reducere a mortalității în timpul spitalizării, ori invalidizarea majoră a copiilor de vârstă de 2 ani cu infecții suspectate sau demonstrate.
* Cu toate acestea, în baza a (n=266) cazuri, sunt dovezi suplimentare că, Immunoglobulinum humanum îmbogățită cu IgM nu reduce semnificativ mortalitatea în timpul spitalizării copiilor cu infecții suspectate.
* Administrarea de rutină a Immunoglobulinum humanum sau imunoglobulina i/v îmbogățită cu IgM în tratarea infecției suspectate sau demonstrate a nou născutului nu este recomandată.
* Cercetări ulterioare nu mai sunt necesare.
 |
| **B.3.3.** | ***Criteriile eficacităţii tratamentului**** Ameliorarea semnelor clinice;
* Stabilizarea temperaturii corpului;
* Curba ascendentă a masei corporale;
* Dispariţia vomei, EUN;
* Coloraţia tegumentelor etc.;

Lipsa focarelor metastatice. |
| **B.3.4.Durata antibioterapiei** | * Suspendați toate antibioticele după 36-48 ore în cazul în care culturile și markerii de infecție sunt negativi (depinde de timpul în care laboratorul declară hemocultura negativă)
* Durata antibioterapiei depinde de tipul infecției, starea clinică a nou-născutului și modificarea markerilor de inflamație, dar de obicei este de 7-10-14 zile:
* Pneumonie 10 zile
* Meningită 14-21zile
 |
|  |
| **Abrevierile folosite în document:**

|  |  |
| --- | --- |
| **SGB**- Streptococ de grupa B**VHS** - Virus herpes simplex**SN** - secția de neonatologie**SET** - Sonda de intubație**CONS –** Stafilococ Coagulo-negativ**EUN** – Enterocolita Ulceronecrotică | **HLG** - Hemoleucograma**CRP** - Proteină C-reactivă **RxT** - Radiografie toracică**RxA** - Rafiografie abdominală**PL** - Puncție lombară |

 |
| **Elaborat de colectivul de autori** | **Marcela Șoitu**, dr.șt.med.,conferențiar universitar**Larisa Crivceanscaia**, dr.hab.șt.med., profesor universitar,  |
| **Bibliografie** | 1. ***Grenville Fox, Nicolas Hoque, timothy Watts.,coord.ed. în lb.romănă: Maria Stamatin, Andreea Avasiloaiei*** *Ghid Practic de Neonatologie Oxford 2018*
2. ***Cloherty și Stark.*** *Ghid practice de Neonatologie. Ediția a 8-a. București 2019*
 |

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătăţii nr.338 din 08.04.2022 „Cu privire la aprobarea Protocoalelor clinic standardizate pentru medicii neonatologi din secţiile de reanimare şi terapie intensivă neonatală”.