

Újszülöttkori farmakológia: láz- és fájdalomcsillapítás, infekció kezelés

Newborn pharmacology: fever and pain management, systemic treatment of infections

MAJOROVICS ÉVA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Az intenzív osztályokon kezelt újszülöttek és koraszülöttek egy részénél gyakran közvetlenül a megszületést követően már jelen vannak bőrbetegségek, míg másoknál az ápolás során alakulnak ki az életkori sajátosságok és invazív beavatkozások következtében. A bőrelváltozások sok esetben kellemetlen, fájdalmas ingert jelentenek az újszülöttek számára, így ezek észlelése, a nyugtatás és a fájdalomcsillapítás egyre fontosabbá vált ellátásuk során.

Az újszülött intenzív ellátás során gyakran fordulnak elő virális, bakteriális és gombás eredetű fertőzések; emellett a kiterjedt gyulladással, denudációval járó bőrbetegségeknek is gyakori szövődményei az infekciók. A fertőzések kimenetelet számos tényező befolyásolja.

Infekció gyanúja esetén a kórokozó gyors azonosítása szükséges mikrobiológiai mintavételt követően, majd a mielőbbi antimikrobás kezelés megkezdése. Az újszülöttek gyógyszeres terápiája az éretlenség, a fejletlen szerv- és szabályozó rendszerek, valamint a folyadékterek eltérő megoszlása miatt szigorú protokollok alapján történik. A kezelés időtartamát, gyakoriságát és a gyógyszer dózisát általában a terhességi és postnataális kor, valamint a testsúly határozza meg.

Kulcsszavak:

újszülött – gyógyszeres kezelés – gyulladás
– fájdalomcsillapítás – fertőzések –
antibiotikum terápia

SUMMARY

Some newborns and premature babies have dermatological diseases immediately after birth, while others will develop cutaneous symptoms during treatment of other diseases due to age specific characteristics or as a result of invasive procedures. In many cases skin lesions are distressing and painful thus it is important to detect and treat them, and provide adequate sedation and analgesia.

Bacterial, viral and fungal infections are common in neonates at intensive care units; in addition, infections are commonly associated with skin diseases with extensive inflammation and denudation. The outcome is influenced by a number of factors.

In the event of a suspected infection, it is necessary to identify the pathogen with microbiological sampling and to start antimicrobial treatment early. Neonatal drug therapy is based on rigorous protocols considering the followings: immaturity, underdeveloped organ and regulatory systems and different distribution of body fluid compartments. The duration, frequency and dose of medication are usually determined by the body weight, the gestational and the postnatal age.

Key words:

newborn – drugs – inflammation
– analgesia – infections –
antibiotic therapy

Rövidítések

NSAID – Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
GBS – Group B Streptococcus
CNS – Coagulase-negative Staphylococcus
CRP – C-reaktív protein
ESBL – Extended-Spectrum Beta-Lactamase
CMV – Cytomegalovírus
HSV – Herpes simplex vírus

VZV – Varicella-zoster vírus
HIV – Human Immunodeficiency Virus
EBV – Epstein-Barr vírus
DIC – Disseminated intravascular coagulation
VZIG – Varicella-zoster immunoglobulin
IVIG – Intravénás immunoglobulin
TPN – Total parenteral nutrition
VLBW – Very low birth weight

1. Láz és fájdalomcsillapítás

A különböző kémiai, mechanikai vagy hőhatások, illetve a gyulladás következtében számos fájdalomkeltő mediátor (pl. tejsav, prosztaglandinok, hisztamin, szerotonin, stb.) szabadul fel a szervezetben, melyek ingerületbe hozzák a fájdalomérző idegvégződéseket. Az ingerület a felszálló idegpályákon és a thalamuson keresztül jut el az agykéreghez, amely a fájdalom tudatosulásának helye.

Bár a korábbi feltételezések szerint az újszülöttek éretlen idegrendszerük miatt nem, vagy a felnőttekhez és a nagyobb gyermekekhez képest sokkal kevésbé érzékelik a fájdalmat, napjainkra bizonyítottá vált, hogy azt már a magzatok is érzékelik a harmadik trimeszertől kezdve. Egyes tanulmányok szerint a koraszülöttek jóval érzékenyebbek a stresszes vagy kellemetlen ingerekkel járó beavatkozásokra, az ismételt vagy elhúzódó fájdalom pedig jelentős hatással van a morbiditásra és mortalitásra, valamint a későbbi fejlődésre és viselkedésre is. Bár a fájdalom hatására akaratlagos (pl. menekülés, mimika) és akaratlan (pl. vegetatív, endokrin) reakciók alakulnak ki, újszülötteknél és koraszülötteknél a fájdalom fokának megítélése nem egyszerű, hiszen erre adott reakciójuk nem minden esetben egyértelműen felismerhető. A fájdalom megítélésében segítségünkre lehetnek a folyamatosan monitorizált vitális paraméterek (pl. pulzusszám, vérnyomás és légzésszám emelkedése), valamint a különböző metabolitok és hormonok (pl. vércukor, laktát, inzulin, kortizol stb.) vérszintjének változásai.

A születést követően az újszülöttek gyakran vannak ki téve fájdalmas és kellemetlen ingereknek, különösen a Neonatális Intenzív Centrumokban (1. táblázat). Éppen ezért egyre inkább fontossá vált a kezelésüket, ellátásukat kísérő diszkomfort érzések mielőbbi észlelése, enyhítése vagy megszüntetése minden esetben.

Alapvetően fájdalomcsillapító (analgetikus) és nyugtató (szedatív) hatású készítményeket használhatunk az újszülöttkori fájdalomcsillapításban. Bizonyos esetekben azonban elegendő lehet a nem gyógyszeres, nyugtató hatású lehetőségek alkalmazása is. Ezek közé tartozik:

- nyugodt, csendes környezet biztosítása (a zaj- és a fény csökkentése)
- kényelmes pozíció kialakítása, mozgás csökkentése, „fészek” kialakítása
- melegen tartás (pólyázás, betakarás)
- kíméletes bánásmód (bőrkontaktus, „kenguru-módszer”)
- szoptatás/mellre helyezés, cumiztatás
- per os glükóz (25%-os szacharóz oldat) adagolása

Analgetikus hatással bírnak a helyi érzéstelenítők, az általános érzéstelenítők, a nem kábító és a kábító fájdalomcsillapítók. A különböző gyógyszercsoportba tartozó vegyületek a fájdalom feldolgozásának különböző szintjén hatnak.

1.1. Általános és helyi érzéstelenítők (anaestheticumok)

Az általános érzéstelenítők közé olyan gyógyszerek tartoznak, melyek a központi idegrendszerre gyakorolt hatásuk miatt narkózist okoznak. Ennek célja a fájdalommentesség, az amnézia, az öntudatlanság, a reflexhiány és az izomrelaxáció együttes kialakítása. Ezen inhalációs és intravénásan adható narkotikumokat általában műtéti körülmények között, aneszteziológusok alkalmazzák sebészeti beavatkozást igénylő újszülötteknél és koraszülötteknél.

A helyi érzéstelenítők olyan vegyületek, melyek megfelelő koncentrációban helyileg alkalmazva átmenetileg gátolják az idegvezetést mind a motoros, mind pedig a szenzoros rostokban. A helyi érzéstelenítés lehet felületi, infiltrációs, vezetési, intravénás regionális, spinális vagy epiduralis. El-

Fájdalmas ingerek	Kellemetlen ingerek
orr- vagy garatleszívás (a szülőszobán már nem végezzük rutinszerűen)	ápolás/pelenkázás
intubáció	fürdetés
vérvétel/sarokszúrás (a kapilláris mintavételt fájdalmasabbnak tartják, mint a vénapunkciót)	súlymérés
lumbalpunkció	vércukor mérés
katéter vagy nasogastricus szonda levezetése, drainage	szemészeti- és hallásszűrés
súlyos klinikai állapotok (pl. necrotisalo enterocolitis, vérzéssel járó sérülések, tályogok)	képalkotó vizsgálatok (Rtg, UH-vizsgálatok)
tapaszok eltávolítása, sebkezelés, perifériás vénás kanül behelyezése, műtét	

1. táblázat

Fájdalmas, kellemetlen ingerek újszülöttkorban

sősorban a kisebb, de mégis fájdalommal járó lokális beavatkozások (pl. vénabiztosítás, lumbálpunkció) esetén alkalmazható a bőrfelületen helyi érzéstelenítőként az EMLA® krém (prilocaine 2,5% + lidocaine 2,5%). Általában 30 perccel a beavatkozás előtt használjuk az érzésteleníteni kívánt felületen, hatása pedig akár 1 órán át is tarthat. Tekintettel arra, hogy felszívódva methaemoglobinaemiát okozhat, koraszülötteknél nem, csak érett újszülötteknél alkalmazható.

1.2. „Gyenge” (minor, nem opioid) fájdalomcsillapítók, lázcsillapítók, NSAID

Ezen gyógyszercsoportba tartozó készítmények nemcsak analgetikus, de antipiretikus és antiinflammatorikus hatásúak is lehetnek. Elsősorban a fájdalom-receptorok érzékenysége csökkenésében vesznek részt, és főként az enyhe vagy közepes fokú fájdalommal járó beavatkozások és klinikai állapotok (pl. sebkezelés/kötözés, iatrogén sérülések, denu-dációval járó bőrbetegségek, stb.) esetén alkalmazhatjuk őket újszülöttkorban. Lázcsoökkentő hatásukat a központi idegrendszer hőszabályozó központjának bénításával érik el, így a kórosan magas testhőmérséklet csökken. Gyulladáscsökkentést a ciklooxygenáz enzimek (COX-1 és COX-2) gátlása révén fejtenek ki. A nem kábító fájdalomcsillapítók közé tartoznak a szalicilsav-, ecetsav-, propionsav-, pirazon- és anilin származékok, melyek közül a leggyakrabban alkalmazott készítményeket a 2. táblázat tartalmazza.

A láz újszülöttkorban a virális vagy bakteriális infekciók nem specifikus, viszonylag ritka tünete, éppen ezért minden lázzal járó esetben a lehetséges fertőzésforrást keresnünk kell. A láz azonban nem csak infekció, hanem súlyos dehidráció, icterus, központi idegrendszeri kórállapot vagy elektrolit-eltérés (pl. hypernatraemia) következtében is kialakulhat. Éppen ezért fontos a klinikai tünetek (pl. kipirulás vagy sápadtság, acrocyanosis, cutis marmorata, szapora légzés és pulzus, vérnyomás csökkenés, stb.) és a laboratóriumi eltérések együttes értékelése, ezek alapján pedig a lázcsillapítás mellett a kiváltó ok megszüntetése is.

1.3. „Erős” (major), kábító (opioid) fájdalomcsillapítók

A kábító fájdalomcsillapítókat feloszthatjuk receptor hatásuk és kémiai szerkezetük alapján, valamint aszerint, hogy természetes vagy a szintetikus előállított csoportba tartoznak.

A természetes opiátok közül leggyakrabban és legrégebben alkalmazott készítmény a morfin. Fájdalomcsillapító hatása azáltal alakul ki, hogy egyrészt gátolja a felszálló, a fájdalomérzet kialakításában résztvevő idegpályák működését, másrészt aktiválja a leszálló-, gátló jellegű idegpályákat is. Továbbá csökkenti a fájdalomtól való félelmet, szorongásoldó és nyugtató, valamint euforizáló hatású. A szintetikus opioidok közé tartozik a fentanyl, a methadon és a nalbuphin. Opioid antagonistá a naloxon, melyet túladagolás esetén alkalmazhatunk hatásuk felfüggesztésére.

1.4. Egyéb készítmények (szedatívumok, izomrelaxánsok)

A Neonatális Intenzív Centrumokban bizonyos beavatkozások esetén nemcsak erős fájdalomcsillapító gyógyszereket, de nyugtató (szedatív) és rövid hatóidejű izomrelaxáns készítményeket együttesen kell alkalmaznunk (3. táblázat). Ezeket elsősorban intubációhoz, illetve az újszülött súlyos, nyugtatásra hatástalan légzéscsavarja esetén, valamint ritkábban a műtéti megoldást igénylő sebészeti kórképeknel (pl. rekeszsérv, oesophagus atresia) a posztoperatív szakban használjuk.

2. Antibiotikum terápia

Az újszülöttkori fertőzések viszonylag gyakoriak, az előfordulás kockázata pedig főként alacsonyabb gesztációs korban magasabb. Az infekció kialakulását számos tényező befolyásolja, ezek közé tartozik az éretlen immunrendszer, a fertőzésekkel szembeni gyenge barrierék elsősorban koraszülötteknél (pl. sérülékeny/éretlen bőr, sérült nyálkahártya, éretlen bélrendszer, stb.), a környezeti tényezők (pl. noso-

Gyógyszercsoport	Gyógyszernev	Hatóanyag	Dózis	Hatás	Mellékhatás
Pirazolon származékok	ALGOPYRIN inj.	metimazole sodium	10 mg/kg/dosi iv. (max. 4x)	fájdalomcsillapító lázcsoillapító	leukopenia allergiás reakció
	GERMICID kúp	aminophenazone	3x1/2 kúp	fájdalomcsillapító gyulladáscsoökkentő erős lázcsoillapító	allergiás reakció leukopenia
	GERMICID-C kúp	aminophenazone+pnenobarbital	3x1/2 kúp	fájdalomcsillapító gyulladáscsoökkentő erős lázcsoillapító nyugtató és görcsooldó	allergiás reakció bőrtünetek leukopenia
Anilin származékok	PARACETAMOL KABI infúzió PARACETAMOL kúp PANADOL szirup	paracetamol	10-15 mg/kg/dosi iv. (max. 4x)	fájdalomcsillapító mérsékelt fájdalomcsillapító	allergiás reakció májkárosodás

2. táblázat

Leggyakrabban alkalmazott láz- és nem kábító fájdalomcsillapító készítmények újszülöttkorban

Kábító fájdalomcsillapítók	<i>morfin (1%)</i>	<i>bólus:</i> 0,01-0,1 mg/kg iv. <i>infúzió:</i> 10-30 µg/kg/óra iv.	nyugtató és erős fájdalomcsillapító főként lélegeztetett újszülötteknél	jól tolerálható intravénásan vagy orálisan adható	légzésdepresszió hypotensio bélmotilitás csökkentés hólyag retenció elvonási tünetek
	<i>fentanyl</i>	<i>bólus:</i> 1-3 µg/kg iv. <i>infúzió:</i> 1-5 µg/kg/óra	legerősebb fájdalomcsillapító (morfinnál 100-szor erősebb) nyugtatásra, narkózisban intubáció előtt	jól tolerálható rövid hatóidejű	mellkasi rigiditást okozhat izomrelaxáns nélkül adva
	<i>nalbuphin (nubain)</i>	0,1-0,3 mg/kg iv.	fájdalomcsillapító hatása a morfinéhoz hasonló	kedvezőbb mellékhatások	kardiodepresszió elhúzódó nyugtatás
	<i>methadon</i>	0,1-0,2 mg/kg/dosi 12-24 óránként po.	fájdalomcsillapító hatása a morfinéhoz hasonló	oralisan is adható csökkenti az ópiátok elvonási tüneteit	légzésdepresszió vegetatív tünetek
Nyugtatók	<i>midazolam</i>	<i>bólus:</i> 0,05-0,15 mg/kg iv. <i>infúzió:</i> 0,1-0,3 mg/kg/óra iv.	nyugtató (benzodiazepinek közé tartozik)	görcsoldó, izomellazulást és retrográd amnéziát is okoz, anxiolitikum	elhúzódó nyugtató hatás paradox hatások izomrángatózások
	<i>thiopental</i>	3-5 mg/kg iv.	nyugtató (barbiturátok közé tartozik), de nincs fájdalomcsillapító hatás	antikonvulzív, agy protektív gyors hatás, gyors lebomlás	légzésdepresszió kardiodepresszió laryngospasmus
	<i>chloralhydrate 5%</i>	max. 3-4x50 mg/kg/nap po. vagy pr.	nyugtató oralisan vagy rectalisan adható	nincs/kis mértékű légzésgyengeség nincs hozzá szokás	nincs fájdalomcsillapító hatás gyomorirritáció
Izomrelaxánsok	<i>atracurium</i>	<i>bólus:</i> 0,3-0,6 mg/kg iv. <i>infúzió:</i> 5-10 µg/kg/perc iv.	nyugtató hatásatlansága esetén, főként súlyos légzészavarban	aktív, érett, nehezen légző újszülötteknél pl. meconium aspiratio	növelheti a lélegeztetési igényt oedema hajlam fokozott váladékkepződés

3. táblázat

Leggyakrabban alkalmazott kábító fájdalomcsillapítók, nyugtatók és izomrelaxánsok a Neonatális Intenzív Centrumokban

comiális fertőzések a meleg, párás környezet miatt), az invazív orvosi beavatkozások és a gyakori antibiotikum terápia is. Megjelenését tekintve alapvetően korai (születés után 72 órán belül) és késői (születés után 72 óra múlva) kezdetű újszülöttkori fertőzéseket különböztethetünk meg. A korai kezdetű bakteriális fertőzések leggyakoribb kórokozói a *B-csoportú Streptococcus (GBS)*, *Escherichia coli (E.coli)* és *Listeria monocitogenes*. A késői kezdetű szepszisek esetén a kórokozók általában a *GBS*, *E.coli*, *Staphylococcus au-*

reus, Coagulase-negatív *Staphylococcusok (CNS)* és egyéb Gram-negatív baktériumok (pl. *Pseudomonas aeruginosa*). Amennyiben az anamnézis vagy a klinikai tünetek alapján felmerül infekció lehetősége, fontos az alapvető laborok (vérkép, vérkenet, CRP, haemokultúra), esetenként egyéb kiegészítő vizsgálatok (pl. mellkas röntgen, lumbálpunkció, vizeletvizsgálat) elvégzése, illetve a fertőzés forrásának kimutatása és a kórokozó azonosítása céljából felületi leoltások (pl. bőrkaparék, sebváladék, stb.) vétele.

Tekintettel arra, hogy az újszülötteknél és a koraszülötteknél a csökkent ellenállóképesség miatt a fertőzések viszonylag gyorsan súlyos állapothoz vezethetnek, az empirikus antibakteriális kezelés mielőbbi megkezdése szükséges. A klinikai körülményektől függően, a lehetséges kórokozók figyelembevételével, mindig a lehető legszűkebb spektrumú antibiotikumokat szoktuk alkalmazni. Az antibiotikumos kúrák időtartama a fertőzés típusától, súlyosságától, az újszülött állapotától és a gyulladási jelek változásától függ, általában 7-10 napig tart, de súlyos szepszis, tüdőgyulladás vagy meningitis esetén akár 14-21 nap is lehet. A kórokozó kitenyésztésével és az antibiogram (érzékenységi vizsgálat) elvégzésével célzott kezelésre van lehetőségünk.

Az antibiotikumok kórokozóra gyakorolt hatásának alapja a szelektív toxicitás, vagyis a baktériumokra toxikusak, de a szervezetre nem, vagy csak kis mértékben ártalmasak. A különböző antibiotikumok hatásmódja lehet:

- a baktériumfal felépítésének gátlása: béta-laktámok
- a nukleinsav-szintézis gátlása: fluorokinolonok
- folsav-szintézis gátlása: szulfonamidok, trimetoprim
- a fehérjeszintézis gátlása: aminoglikozidok, tetracyclinek, chloramphenicolok, makrolidok
- a DNS károsítása: metronidazol.

Korai kezdetű újszülöttkori fertőzésekben általában a béta-laktám antibiotikum (elsősorban ampicillin) és aminoglikozid (pl. gentamicin) kombinációt alkalmazunk. A késői kezdetű infekciókban az ampicillin és gentamicin terápia jó lehet, de második lépésként, illetve nosocomialis fertőzések esetén széles spektrumú, gyakran Gram-negatív kórokozókval vagy *Staphylococcusokkal* szemben is hatásos, kombinált antibakteriális kezelést (pl. piperacillin+tazobactam, meropenem, vancomycin, oxacillin) kell választanunk. Az antibiotikumok adagolásának intervallumát elsősorban a postmenstruációs kor (amely a terhességi kor és a postnatális kor együtt hetekben kifejezve) és a postnatális kor (napokban kifejezve) határozza meg. Általánosságban a ≤ 29 postmenstruációs hetes és 28 naposnál fiatalabb, a 30-36 hét közötti és ≤ 14 napos, valamint a 37-44 hetes és ≤ 7 napos koraszülötteknél az antibiotikumokat 12 óránként, a ≤ 29 postmenstruációs korú és > 28 napos, a 30-36 hét közötti és > 14 napos, valamint a 37-44 hetes és > 7 napos koraszülötteknél 8 óránként adagoljuk. A ≥ 45 postmenstruációs hetes babáknál a postnatális kortól függetlenül, 6 óránként kell adni az antibiotikumot. Egyes antibiotikumok súlyos nephrotoxikus mellékhatása miatt vérszint monitorizálás és vesefunkciós vizsgálat szükséges, amelyek alapján az adagolás intervalluma módosítható.

2.1. Újszülöttkori bakteriális fertőzésekben leggyakrabban alkalmazott antibiotikumok

Ampicillin: Az aminopenicillinek közé tartozó antibiotikum, amely a baktérium sejtfalának (peptidoglycan) szintézisét gátolja. Elsősorban GBS, *Listeria monocytogenes* és *E.coli* baktériumokkal szemben hatásos. Legjellemzőbb mellékhatása a hyperszenzitivitási reakció pl. maculopapulosus vagy urticariform kiütés, esetleg láz formájában. Elsősorban korai kezdetű újszülöttkori fertőzésekben, általában empirikus terápiaként alkalmazunk **25-50 mg/kg/dosi**

adagban. Súlyos GBS okozta fertőzésben/szepszisben és meningitisben **100 mg/kg/dosi-t** kell adnunk.

Penicillin G (kristályos penicillin intravénásan): A baktérium sejtfal szintézisének gátlása által fejt ki hatását. GBS, súlyos *Streptococcus* – nem enterococcus fertőzésben –, és congenitális syphilisben alkalmazzuk. Nagy dózisban, gyorsan adagolva hirtelen szív-megálláshoz vezethet, emellett csontvelő depressziót és granulocytopeniát okozhat. Általában dózisa **25-50.000 E/kg/dosi iv.**, azonban súlyos szepszisben vagy meningitisben adagja **75-100.000 E/kg/dosi**.

Amoxicillin-clavulánsav: β -lactamase gátlóval kombinált aminopenicillin, amely a baktérium sejtfal szintézisét (peptidoglycan) gátolja. *Streptococcus* fertőzésekben leggyakrabban alkalmazott antibiotikum, mellékhatásai között maculopapulosus kiütések és bélmotilitási problémák lehetnek. Koraszülöttekben 12 óránként, érett újszülöttekben és csecsemőkben 8 óránként adagoljuk, dózisa **30 mg/kg/dosi**.

Piperacillin-Tazobactam: β -lactamase gátlóval kombinált ureidopenicillin, amely a peptidoglycan szintézisét gátolja. Nem-CNS infekciókban, főként *E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas species*, *Staphylococcus aureus*, GBS okozta fertőzésekben alkalmazhatjuk, azonban központi idegrendszeri penetrációja csekély, így használata igazolt meningitisben nem javasolt. Eosinophiliát, hyperbilirubinaemiát, máj- és vesefunkciós eltéréseket okozhat. Adagja **50-100 mg/kg/dosi**.

Flucloxacillin: Félszintetikus, szűk spektrumú penicillin, amely a baktérium sejtfal bioszintézisének gátlásában vesz részt. Interstitialis nephritist, csontvelő depressziót és májfunkciós eltéréseket okozhat. Elsősorban penicillinase-termelő *Staphylococcusokkal* (*Staphylococcus aureus*) szemben hatásos, dózisa ≤ 7 napos újszülöttekben **50 mg/kg/dosi** 12 óránként, míg 1 hétnél idősebbeknél 8 óránként adagoljuk. *Staphylococcus aureus* szepszisben vagy agytályogban **100 mg/kg/dosi** adása szükséges.

Meropenem: Carbapenem, széles spektrumú β -laktám antibiotikum, amely jól penetrál a központi idegrendszerbe is. Egyéb antibiotikumra rezisztens Gram-negatív baktériumok esetében, pl. extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) termelő *Klebsiella pneumoniae* fertőzésben alkalmazhatjuk. Mellékhatásai között szerepel a hányás, hasmenés, bőrtünetek, pseudomembranosus colitis, valamint a gombás felülfertőződésre való hajlam. Szepszisben **20 mg/kg/dosi** adagban 8-12 óránként, meningitisben vagy egyéb *Pseudomonas species* okozta fertőzésben életkortól függetlenül 8 óránként **40 mg/kg/dosi** mennyiségben adagoljuk.

Gentamicin, Tobramicin: Aminoglycosidok közé tartozó antibiotikumok. A baktérium sejtmembránjának fehérjeszintézisét befolyásolják, ezáltal pedig károsodott sejtmembrán alakul ki. Általában aerob Gram-negatív baktériumokkal szemben (pl. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*) hatásosak, gyakran β -lactamase antibiotikumokkal kombinálva használjuk **4-5 mg/kg/dosi** adagban 24-36-48 óránként. Mellékhatásai között szerepel a neuro-, oto- és nephrotoxicitás, mindezek miatt szérumszint monitorizálás szükséges közvetlenül a második dózist megelő-

zően (gentamicin mély-szint mérése). A mérési eredmény alapján dózismódosítás szükséges.

Amikacin: Aminoglycosid antibiotikum, amelyet egyéb aminoglycosidra rezisztens Gram-negatív baktériumok okozta fertőzésekben használhatunk általában β -lactamase antibiotikumokkal kombinálva. Neuro-, oto- és nephrotoxicitása miatt szérumszint monitorizálása javasolt. Dózisa **15-18 mg/kg/dosi** 24-36-48 óránként.

Vancomycin: Glycopeptid antibiotikum, mely a baktérium sejtfalának glycopeptid polymerisációját és az RNS-szintézist is gátolja, valamint megváltoztatja a plazma membrán funkcióját is. A legtöbb Gram-pozitív baktériummal szemben baktericid, de az enterococcusokra bakteriosztatikus hatása. Methicillin-rezisztens *Staphylococcus* (pl. *S. aureus*, *S. epidermidis*), penicillin-rezisztens *Pneumococcus* okozta fertőzés esetén adagja **10 mg/kg/dosi**, meningitisben **15 mg/kg/dosi**. Oto- és nephrotoxicitás miatt vancomycin mély-szint mérése szükséges (vagyis a vancomycin kezelés során a vancomycin vérben mérhető koncentrációjának meghatározása a következő dózis előtt). Egyéb mellékhatások lehetnek a neutropenia, hipertensio („red man syndrome”) és phlebitis.

Teicoplanin: Glycopeptid típusú antibiotikum; blokkolja a baktérium sejtfalának glycopeptid polymerisációját. A *Staphylococcus* speciesekkel szemben hatásos készítmény. Előnye, hogy a vancomycinhez képest kevésbé nephrotoxicus. Újszülötteknél **1x16 mg/kg/24 óra** telítő dózist követően fenntartó adagja **1x8 mg/kg/24 óra** bármely életkorban.

Metronidazol: Szelektív prodrug, amely intracellularisan aktívva válva gátolja a baktérium nukleinsav szintézisét. Főként anaerob (penicillin rezisztens) baktériumok, *Trichomonas vaginalis* és *Clostridium difficile*, valamint intra-abdominális fertőzések ellen hatásos. Esetenként központi idegrendszeri eltéréseket okozhat. Adagolása **1x15 mg/kg** iv. telítő dózist követően **7,5 mg/kg/dosi** 8-12-24-48 óránként fenntartó dózisban.

3. Antivirális terápia

Az újszülöttek vírusfertőzése alapvetően lehet veleszületett (congenitális), az intrauterin élet során kialakult, vagy a perinatális szakban szerzett (connatális) megbetegedés. A klinikai tünetek súlyosságát az határozza meg, hogy a terhesség mely időszakában történt az infekció. Az első trimeszterben frissen fertőzött anyáknál gyakori a halvaszülés vagy spontán abortusz, míg a második trimeszterben a vírusfertőzés következtében gyak-

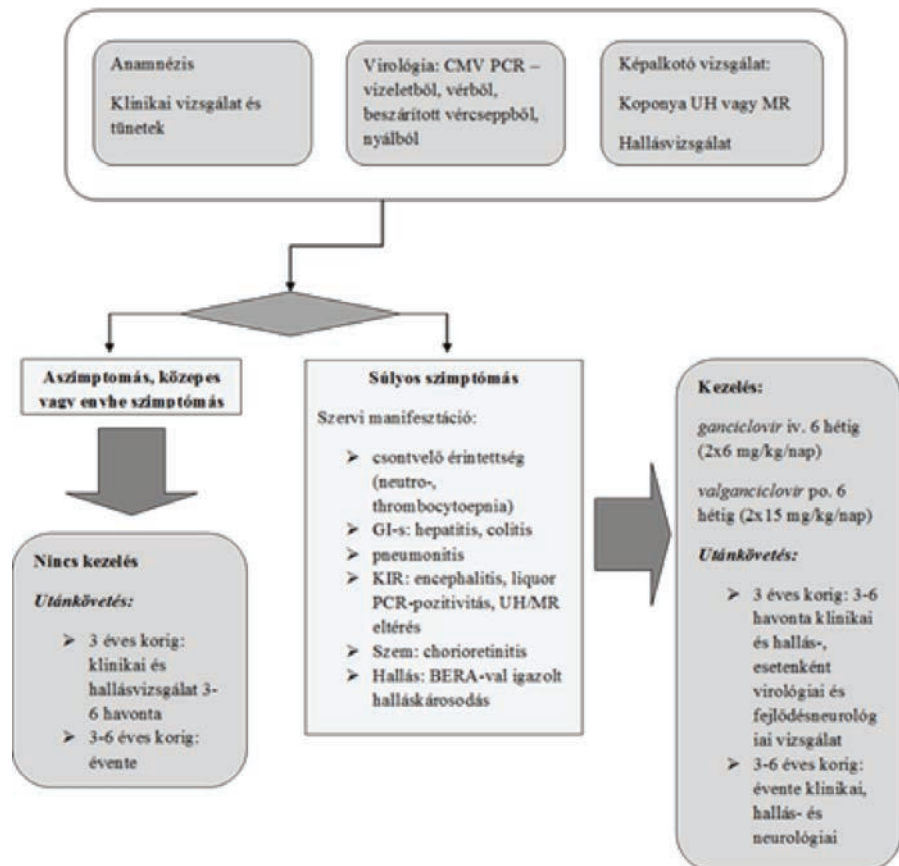
ran súlyos fejlődési rendellenességek (pl. vitium, végtagfejlődési rendellenesség, szem- és központi idegrendszeri eltérések) alakulnak ki. A 3. trimenon során fertőzött magzatoknál és az újszülötteknél a nagyobb gyermekekre jellemző tünetek (pl. pneumonia, hepatitis, encephalitis, bőrtünetek) észlelhetők. A leggyakoribb neonatális vírusfertőzések közé tartoznak a *cytomegalovírus* (CMV), *herpes simplex vírus* (HSV), *varicella-zoster vírus* (VZV), ritkábban a *rubeola*, *hepatitis* és *humán immundeficiencia vírus* (HIV) okozta megbetegedések.

Elsődleges feladat a prevenció, melynek része a fertőzött édesanyák kiszűrése, illetve szükség szerint a terhesség során megkezdett kezelésük. Amennyiben az újszülöttnél a vírushatás kialakult, fontos a korai diagnózis és az adekvát terápia (leggyakrabban immunglobulin és antivirális szer) mielőbbi megkezdése.

3.1. CMV okozta megbetegedések

A *cytomegalovírus* a herpeszvírusok csoportjába tartozik, mely az újszülötteknél congenitális és connatális fertőzést egyaránt okozhat. A perinatális infekciónak nincs hosszútávú hatása a csecsemőre. A veleszületett CMV-fertőzés azonban súlyos, maradandó tüneteket okozhat, kivizsgálását és kezelését az 1. ábra mutatja.

A CMV kezelése történhet intravénás (ganciclovir) és szájon át (valganciclovir) adott antivirális készítményekkel. A terápia célja a későbbi halláskárosodás és a központi idegrendszeri eltérések kialakulásának elkerülése. A ganciclovir



1. ábra

Congenitális CMV-fertőzés diagnózisa, kezelése és követése

egy guanin-nukleozid analóg, mely *in vivo* körülmények között gátolja a CMV és *Epstein-Barr vírus* (EBV) szaporodását. A valganciclovir intestinalis észterázok segítségével a májban történő átalakulását követően fejti ki hatását. Mellékhatásuk lehet a pancytopenia, de főként a neutropenia, így a csecsemőknél rendszeres vérkép kontroll vizsgálat szükséges a kezelés során.

3.2. Perinatális herpes simplex-fertőzés

Az újszülött általában a szülés alatt fertőződik meg a *herpes simplex vírussal* (HSV-1 vagy HSV-2) főként primer anyai fertőzés esetén, a váladékokkal vagy bőrelváltozásokkal való közvetlen érintkezés kapcsán. Az esetek legnagyobb részében a kórokozó a HSV-2, így amennyiben az anyai betegség ismert, fontos a prevenció (pl. császármetszés javasolt hüvelyi szülés helyett). A betegség általában az újszülött 7-14 napos életkora között jelentkezik, kezdetben gyakran nem specifikus tünetekkel (pl. láz, irritabilitás, táplálási nehezítettség).

3 klasszikus megjelenési formája van:

- bőr-szem-száj betegség: a betegség a nyálkahártyára lokalizált, általában encephalitishez vagy disszeminált betegséghez vezet
- encephalitis (központi idegrendszeri betegség): leggyakoribb megjelenési forma újszülöttkori HSV-fertőzésben
- disszeminált betegség: több szervet (encephalitis, pneumonitis, hepatitis, DIC, keratoconjunctivitis) egyszerre érintő forma magas mortalitási aránnyal.

HSV-fertőzés gyanúja esetén a kivizsgálás része a vér, vízelet vagy liquor HSV-tenyésztése, szerológiai, illetve PCR vizsgálatok elvégzése. Viraemia jelei, erős gyanúja vagy kimutatása esetén aciclovir kezelés szükséges. Szokásos adagja 2-3x20 mg/kg/nap intravénásan adagolva 14-21 napig (≤ 34 . terhességi hét: 2x/nap, > 34 . terhességi hét: 3x/nap). A szer szintetikus purinanalóg, amely *in vivo* és *in vitro* a vírus DNS-polimeráz enzimének működését gátolja, hatásspektruma a HSV-1 és HSV-2 mellett a *variella-zoster vírusra* is kiterjed. Alkalmazása során máj- és vesefunkció monitorizálása szükséges, illetve phlebitis veszélye miatt használata fokozott figyelmet igényel.

3.3. Perinatális varicella

A herpeszvírusok családjába tartozó *varicella-zoster vírus* congenitális és neonatális varicella fertőzést egyaránt okozhat. Amennyiben az anya a szülés előtt ≥ 7 nappal lesz bárányhimlős, az újszülött a placentán keresztül átjutó antitestek miatt védett lesz. Ha azonban az édesanya a szülés előtt vagy után < 7 napon belül fertőződött, varicella-zoster immunglobulin (VZIG) vagy intravénás immunglobulin (IVIG) kezelés szükséges, illetve amennyiben az újszülöttnél hólyagos bőrelváltozások jelentkeznek, a terápiát aciclovir (3x20-30 mg/kg/nap iv.) adásával kell kiegészíteni.

4. Antimikotikus terápia

A Neonatális Intenzív Centrumokban a gombás fertőzések, főként a *Candida*-kolonizáció viszonylag gyakori, elő-

fordulása területenként változó, de akár 20-60% is lehet. Elsősorban az igen kis súlyú koraszülötteket (< 1500 gramm) érinti 1-5%-ban. Leggyakoribb kórokozók a *Candida albicans* (az esetek kb. 75%-ában), a *Candida parapsilosis* és az *Aspergillus* (ritkábban *Trichophyton*, *Malassezia furfur*). A gombás fertőzés kialakulásának rizikófaktoraik között szerepel az extrém koraszülöttség, a szülés alatti gombás kolonizáció, a centrális vénás katéterek és a teljes parenterális táplálás (TPN) használata, a postnatális szteroidok és a túlzott, elhúzódnó, széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása is. Megjelenését tekintve megkülönböztetünk congenitális és nosocomialis mycosisokat, melyeket kísérhetnek nyálkahártya- és bőrelváltozások, valamint a bakteriális szepszishez hasonló klinikai tünetek (pl. testhőmérséklet instabilitás, sárgaság, táplálási intolerancia, légzés- és keringészavar is).

Tekintettel, hogy a gombás fertőzések gyakoribbak igen kis súlyú (very low birth weight = VLBW) koraszülötteknél, náluk az 1500 gramm súly eléréséig profilaktikus antifungális terápiát (fluconazole) alkalmazunk.

4.1. Oropharyngealis és/vagy lokális (*mucocutan*) candidiasis

Elsősorban helyi kezelést használunk az érintett bőr- vagy nyálkahártya felületen, melyet ritkán per os antimikotikummal is kiegészítünk. Ide tartoznak:

- imidazolok: hatásuk a gomba ergoszterol-szintézisének gátlásán alapul, így a gombák sejtfa károsodik; pl. clotrimazol
- antiszeptikumok: bőrön és nyálkahártyán alkalmazható lokális fertőtlenítőszer
- egyéb származékok: nystatin: fungicid hatással rendelkező makrolid antibiotikum, mely a gombasejt membránjának permeabilitását változtatja meg; orális candidiasisban használjuk naponta 4-6 alkalommal natamycin: főként szájüregi candidiasisban

4.2. Feltételezett vagy bizonyított (invazív) gombaszepszis

Fontos az esetleges fertőzésforrások, így a centrális katéterek és katéterek eltávolítása, illetve a kórokozó érzékenységének ismeretében a kezelés módosítása. Invazív gombás fertőzésben a kezelést hosszán, minimum 21 napig, bizonyos esetekben kombinációban kell alkalmazni, illetve amíg a tenyésztés negatív nem lesz. Szisztémás gombafertőzés esetén az alábbi terápiás lehetőségek vannak:

Amphotericin B: Fungicid és fungisztikus hatású készítmény, amely széles körű gomba elleni védelmet biztosít, azonban központi idegrendszeri penetrációja alacsony. A gombasejt falának permeabilitás növelésével fejti ki hatását. Legsúlyosabb mellékhatások közé tartozik a láz és hidegrázás, a veseelégtelenség, hypokalaemia és csontvelő-depresszió. Szokásos dózisa **1x,05-1-1,5 mg/kg/nap** lassú infúzióban (a dózis a vesefunkciós értékek alapján módosulhat).

Liposomás amphotericin: Hatásspektruma és hatásmechanizmusa az Amphotericin B-vel megegyezik, de renális penetrációja kisebb, ugyanakkor a mellékhatása is kevesebb (különösen a nephrotoxikus). Napi dózisa **1x3-5 mg/kg/nap** lassú infúzióban.

Fluconazole: Első generációs triazole származékok közé tartozik, melyet elsősorban candidiasisban alkalmazunk. Hatását azáltal fejtí ki, hogy a gombasejt membránjának ergoszterol szintézisét gátolja. Magas szérumszint esetén csontvelő depressziót, májkárosodást is okozhat. Gyakori a rezisztencia kialakulása, különösen a nem-albicans specíesek esetén. Az 1500 gramm alatti koraszülöttekben profilaxisként alkalmazzuk, **hetente 2 alkalommal 3 mg/kg** adagban. Kimutatható gombás fertőzés esetén **1x12-25 mg/kg/nap** telítı dózist követően **1x6-12 mg/kg/nap** fenntartó dózisban adagoljuk.

Voriconazole: Azole származék, melyet elsősorban invazív *Candida krusei* és fluconazole-rezisztens *Candida glabrata* mycosisban használhatunk. Nephrotoxikus, emíatt használata során rendszeres vesefunkciós vizsgálat szükséges. Alkalmazása során az első napon **2x9 mg/kg/nap** telítı dózis adása szükséges, majd a kezelést **2x8 mg/kg/nap** fenntartó adagban folytatjuk.

IRODALOM

1. Fürst Zs.: Gyógyszertan. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1999.
2. McNair C., Ballantyne M., Dionne M. és mtsai.: Postoperative pain assessment in the neonatal intensive care unit. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition; (2004) 89, F537–F541.
3. Slater R., Cantarella A., Gallella S. és mtsai.: Cortical Pain Responses in Human Infants. Journal of Neuroscience; (2006) 5 April, 26 (14), 3662-3666.
4. Prevention and Management of Pain in the Neonate: An Update; American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery, Section on Anesthesiology and Pain Medicine, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Pediatrics; (2006) Nov. 118 (5), 2231-2241.
5. Busko M., Murata P.: Neonates in Intensive Care Endure Painful Procedures, Mostly Without Analgesia. Journal of The American Medical Association; (2008) 300, 60-70.
6. McKechnie L., Levene M.: Procedural Pain Guidelines for the Newborn in the United Kingdom. J. Perinatol.; (2008) 28(2), 107-111.
7. Neofax 2011 – Twenty-Fourth Edition. Thomson Reuters; 2011.
8. Fox G., Hoque N., Watts T.: A Neonatológia Oxford Kézikönyve. KADIX Press Kft., Budapest; 2012.
9. Robert M. Ward: Neonatal Analgesia: Optimal Use – Intermountain Physician; (2014) March 14.
10. Hall R. W., Anand K. J.: Pain Management in Newborns. Clin Perinatol.; (2014) Dec. 41(4), 895-924.
11. Stopfkuchen H., Queisser-Luft A., Simbruner G.: Neonatológia. Gyógyítás és ápolás. Golden Book Kiadó® Kft., Budapest; 1998.
12. Vágvölgyi Á.: Gyógyszertan. Tankönyv az egészségügyi szakképzés számára. KADIX BT., Budapest; 2001.
13. Demmler-Harrison G. J., Edwards M. S., Weisman L. E. és mtsai.: Congenital cytomegalovirus infection: Management and outcome.; Available from: <http://www.uptodate.com> ©2017 UpToDate®
14. Kárpáti S.: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest; 2013.
15. Speer M. E., Weisman L. E., Edwards M. S. és mtsai.: Varicella-zoster infection in the newborn.; Available from: <http://www.uptodate.com> ©2017 UpToDate®
16. Campbell J. R., Palazzi D. L., Edwards M. S. és mtsai.: Candidemia and invasive candidiasis in children: Management.; Available from: <http://www.uptodate.com> ©2017 UpToDate®
17. Pammi M., Weisman L. E., Armsby C.: Treatment of Candida infection in neonates.; Available from: <http://www.uptodate.com> ©2017 UpToDate®

Érkezett: 2017. 12. 26.

Közlésre elfogadva. 2018. 01. 03.

Hazai hírek

Az MDT Kontakt Dermatitis Munkacsoport 2017. évi ülését a Magyar Dermatológiai Társulat Nagygyűlése keretében 2017. november 24-én tartotta meg.

A tudományos ülés keretében elhangzott előadások a *methilkloroizothiazolinon* és a *methilizothiazolinon* szenzibilizáció multicentrikus magyarországi vizsgálatainak eredményeivel (*dr. Pónyai Györgyi*), a *krónikus fekélyek* mellett jelentkező ekzemák jelentőségével (*dr. FánCSI Andrea*), a *Babbon szindróma* jelentőségével (*dr. Csehely Csilla*), a *henna festés* után kialakuló kontakt dermatitis kivizsgálási lehetőségeivel (*dr. Nagy Gabriella*), a *flexurális acut dermatitissel* (*dr. Sawhney Irina*) valamint az *implantátumok szenzibilizáló* hatásaival és az allergének tesztelési lehetőségeivel (*dr. Temesvári Erzsébet*) foglalkoztak.

A tudományos előadások diszkusszióját követően a Munkacsoport zártkörű ülést tartott. Az ülésen *prof. dr. Temesvári Erzsébet* a munkacsoport elnöke, az 1997–2017. évig terjedő munkáról számolt be. Felsorolta az elmúlt 20 év multicentrikus vizsgálatait, a munkák alapján megjelent publikációk, előadások és absztraktok adatait. Részletezte az évente rendezett ülések, megbeszélések eredményeként tesztelésre bevezetett kontakt allergének sorát, és a metodiaki standardizációban végzett folyamatos munkát. Méltatta *dr. Kohánka Valéria* főorvos – a Munkacsoport titkára – foglalkozási bőrbetegségek terén végzett szakmai munkáját.

A beszámoló elfogadása után az elnökség lemondott.

A Munkacsoport tagjai új elnöknek *dr. Pónyai Györgyi* egyetemi adjunktust az Európai Contact Dermatitis Társaság tagját választotta meg, titkárként *dr. Nagy Gabriellát*, a Miskolci Semmelweis Kórház Bőrgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosát választották meg.

A Munkacsoport *dr. Nagy Gabriella* főorvos javaslatára az előzőleg 20 évig regnáló elnököt, *prof. dr. Temesvári Erzsébetet*, „tisztelt elnök” címmel ruházta fel.

A Munkacsoport a következő évre vonatkozó munkaként jelölte meg a standard sorból kimaradt terpentin helyett a *lyral* bevezetését. Valamint az Európai Contact Dermatitis Munkacsoport döntésének megfelelően előkészíteni a *limonen* és *linalool* standard sorba való beemelését.

2017. november 25.

dr. Pónyai Györgyi
Magyar Kontakt Dermatitis Munkacsoport elnöke