

# Νεώτερα δεδομένα για τον ανοικτό αρτηριακό πόρο στα πρόωρα νεογνά

Παναγιωτοπούλου Όλγα, Δημητρίου Γαβριήλ, Καρατζά Α. Αγγελική

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

Αλληλογραφία: Αγγελική Α Καρατζά

Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδοκαρδιολογίας

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Παιδιατρική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο, 26504

Τηλ: 2610 999821, Fax: 2610994533, e-mail: agelikikaratza@hotmail.com

## Περίληψη

**Παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου παρατηρείται συχνά στα πολύ πρόωρα νεογνά και ιδιαίτερα σε εκείνα στα οποία προηγήθηκε χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα για την αντιμετώπιση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ). Η υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση είναι αναγκαία για τη διάγνωση ενός αιμοδυναμικά σημαντικού ανοικτού αρτηριακού πόρου (ΑΑΠ) καθώς επιτρέπει την εκτίμηση της διαμέτρου του πόρου, το μέγεθος της αριστερά προς δεξιά διαφυγής αίματος και τον αποκλεισμό συνυπάρχουσας ποροεξαρτώμενης συγγενούς καρδιοπάθειας. Τα τελευταία χρόνια, η αντιμετώπιση του αιμοδυναμικά σημαντικού ανοικτού αρτηριακού πόρου με φαρμακευτική αγωγή ή χειρουργικά αποτέλεσε συνήθη κλινική πρακτική στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ). Λαμβάνοντας υπόψη τις παρενέργειες από τη χορήγηση αναστολέων προσταγλανδινών και τις επιπλοκές της χειρουργικής αντιμετώπισης και συνυπολογίζοντας τις πιθανότητες αυτόματης σύγκλισης του αρτηριακού πόρου καθώς και της αποτυχίας σύγκλισης ή υποτροπής του ανοικτού αρτηριακού πόρου μετά από τη χορήγηση ινδομεθακίνης ή ιβουπροφαίνης, προτείνεται μια λιγότερη επιθετική προσέγγιση στη θεραπεία του ανοικτού αρτηριακού πόρου.**

*Λέξεις κλειδιά:* ανοικτός αρτηριακός πόρος, Προσταγλανδίνη E2, Ινδομεθακίνη, Ιβουπροφαίνη

## Εισαγωγή: ο αρτηριακός πόρος και ο ρόλος του στην εμβρυική κυκλοφορία

Ο αρτηριακός πόρος αποτελεί εμβρυικό αγγειακό σχηματισμό, ο οποίος συνδέει το στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας με την αορτή. Ο ρόλος του είναι ζωτικής σημασίας καθώς επιτρέπει παράκαμψη της υπερτασικής πνευμονικής κυκλοφορίας του εμβρύου και κατευθύνει το μεγαλύτερο μέρος της

καρδιακής παροχής της δεξιάς κοιλίας προς την κατιούσα αορτή<sup>1</sup>. Αυτό έχει ως συνέπεια μόνο το 5-10% της συνδυασμένης εμβρυικής παροχής να αρδεύει τους πνεύμονες πριν τη γέννηση. Έχει μεγαλύτερο μέγεθος από την αορτή στο έμβρυο και συχνά περιγράφεται ως «τόξο του αρτηριακού πόρου» από τους εμβρυικούς καρδιολόγους στο εμβρυϊκό υπερηχογράφημα. Στα πολύ πρόωρα νεογνά ο αρτηριακός πόρος έχει παρόμοια μορφολογία

κά χαρακτηριστικά με εκείνα του εμβρύου. Ωστόσο, μετά τη γέννηση λαμβάνουν χώρα ταχείες μεταβολές και στο διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς που πραγματοποιείται στη MENN, περιγράφεται συνήθως ως μία πολύ μικρότερη αγγειακή δομή που συνδέει την εγγύς ανιούσα αορτή άμεσα μετά το επίπεδο της αριστερής υποκλειδίου με το στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας πολύ κοντά στο σημείο έκφυσης της αριστερής πνευμονικής<sup>1</sup>. (Εικόνα 1α και 1β).

Πρώιμη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου κατά την εμβρυϊκή ζωή έχει συχνά συσχετισθεί με τη χορήγηση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όπως ιβουπροφαίνης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι επιπτώσεις στην εμβρυϊκή κυκλοφορία είναι άμεσες, με αποτέλεσμα σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας, διάταση της δεξιάς κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια και πιθανώς εμβρυϊκό ύδρωπα. Ωστόσο οι μεταβολές αυτές είναι αναστρέψιμες μετά από έγκαιρη διακοπή του φαρμάκου.

Μηχανισμοί που ρυθμίζουν τη βατότητα του εμβρυϊκού αρτηριακού πόρου – παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου στα πρόωρα νεογνά

Ο εμβρυϊκός αρτηριακός πόρος χαρακτηρίζεται από υψηλό ενδογενή τόνο. Ένας αριθμός παραγόντων συμβάλλουν στη διατήρηση της βατότητάς του στην ενδομήτρια ζωή<sup>2</sup>:

- Η αυξημένη ενδαυλική πίεση του πόρου που οφείλεται στην αγγειοσύσπαση του πνευμονικού αγγειακού δικτύου

- Η αγγειοδιασταλτική δράση των προσταγλανδινών κυρίως της PGE2 που παράγεται στον πλακούντα και στον αρτηριακό πόρο

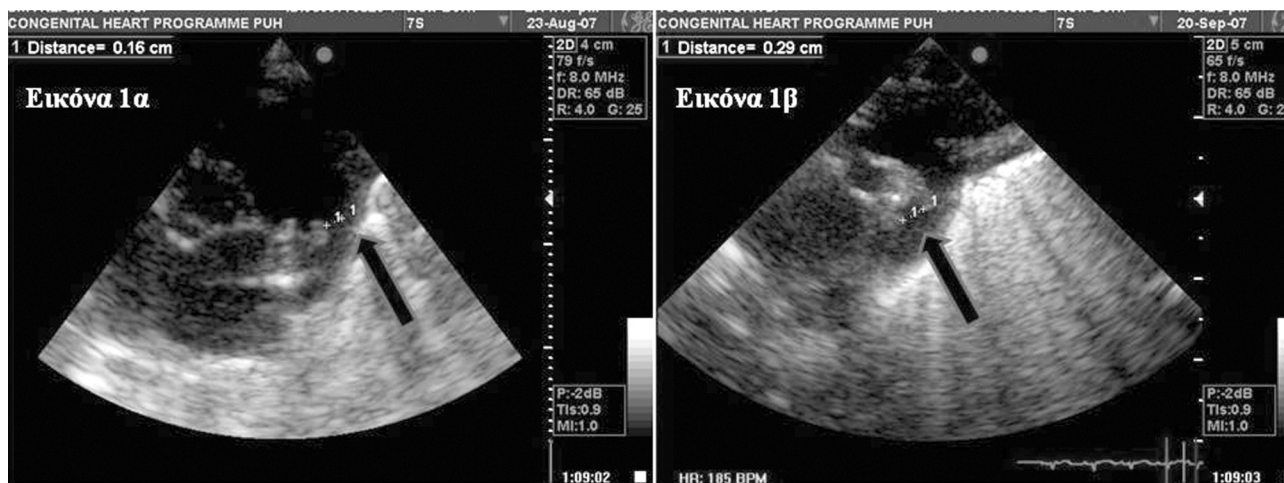
- Το μονοξειδίο του αζώτου που παράγεται από τον αρτηριακό πόρο

Μετά τη γέννηση, ο αρτηριακός πόρος αρχικά συσπάζεται και κλείνει λειτουργικά προκαλώντας απόφραξη των τροφοφόρων αγγείων του. Στη συνέχεια λόγω ισχαιμικής υποξίας αναπτύσσεται ινώδης ιστός στην περιοχή και ο πόρος κλείνει πλέον ανατομικά. Στα τελειόμηνα και στα υγιή πρόωρα μεγαλύτερα των 30 εβδομάδων τα ανωτέρω φαινόμενα συμβαίνουν τις πρώτες τέσσερις ημέρες της ζωής. Αντίθετα, ο αρτηριακός πόρος παραμένει βατός στη νεογνική ηλικία σε περίπου 65% των πρόωρων νεογνών με ηλικία κύησης μικρότερη ή ίση των 28 εβδομάδων τα οποία χρειάστηκε να λάβουν επιφανειοδραστικό παράγοντα<sup>3</sup>.

Ο αρτηριακός πόρος των πρόωρων νεογνών είναι λιγότερο πιθανό να συσταλεί και να κλείσει σύντομα μετά τη γέννηση για μια σειρά από λόγους<sup>2</sup>:

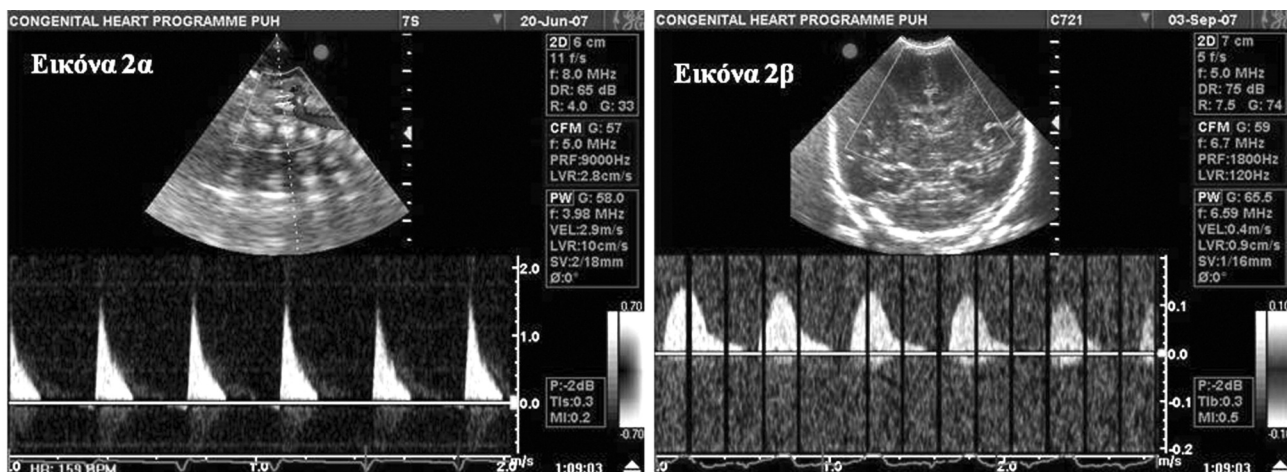
- Εμφανίζει μειωμένη ανταπόκριση στην αύξηση της μερικής τάσης του οξυγόνου που λαμβάνει χώρα μετά τη γέννηση

- Διατηρεί την ανταπόκριση στη αγγειοδιασταλτική δράση της προσταγλανδίνης PGE2 και του μονοξειδίου του αζώτου. Επιπλέον, η δράση των προσταγλανδινών στο τοίχωμα του αρτηριακού πόρου μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας του νεογνού. Έτσι δικαιολογείται εν μέρει η συχνή αναπο-



**Εικόνα 1α:** Υψηλή παραστερνική λήψη όπου φαίνεται το πνευμονικό άκρο του ανοικτού αρτηριακού πόρου (βέλος) το οποίο συνδέεται στο στέλεχος της πνευμονικής πλησίον της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας.

**Εικόνα 1β:** Υπερστερνική λήψη του αορτικού τόξου όπου φαίνεται το αορτικό άκρο του ανοικτού αρτηριακού πόρου (βέλος) αντιδιαμετρικά από την έκφυση της αριστερής υποκλειδίου



**Εικόνα 2α:** Doppler άνω μεσεντερίου αρτηρίας όπου παρατηρείται απουσία διαστολικής ροής, εύρημα συμβατό με μειωμένη αιμάτωση του εντέρου λόγω ανοικτού αρτηριακού πόρου.

**Εικόνα 2β:** Doppler πρόσθιας εγκεφαλικής παρατηρείται απουσία διαστολικής ροής, εύρημα συμβατό με μειωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου λόγω ανοικτού αρτηριακού πόρου.

τελεσματοκότητα των αναστολέων συνθάσης προσταγλανδινών στα πρόωρα νεογνά προχωρημένης χρονολογικής ηλικίας.

- Στα πρόωρα νεογνά το τοίχωμα του πόρου είναι λεπτότερο, η αιμάτωση γίνεται άμεσα από τον αυλό του αγγείου και δεν απαιτεί την παρουσία λειτουργικών τροφόρων αγγείων για τη διατήρηση της βατότητας του. Συνεπώς, απαιτείται μεγαλύτερος βαθμός ισχαιμικής υποξίας για την επίτευξη μόνιμης σύγκλισης του. Ωστόσο ακόμα και μετά σύσπαση του αρτηριακού πόρου και τη διακοπή της αιματικής ροής, είναι δυνατόν να μην κλείσει μόνιμα και να επαναλειτουργήσει.

### Παθοφυσιολογία αιμοδυναμικά σημαντικού ανοικτού αρτηριακού πόρου στα πρόωρα νεογνά

Η παραμονή αιμοδυναμικά σημαντικού αρτηριακού πόρου μπορεί έχει ως συνέπεια μια σειρά επιπλοκών που εξαρτώνται από <sup>2,4</sup>:

- Το μέγεθος της αριστερά προς δεξιά διαφυγής με αποτέλεσμα τη μειωμένη αιμάτωση των οργάνων (φαινόμενο «υποκλοπής») (Εικόνα 2α και 2β)
- Τη δυνατότητα προσαρμογής της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας

Η ανακατανομή αίματος στη συστηματική κυκλοφορία λόγω της αριστερά προς δεξιά διαφυγής επηρεάζει την αιμάτωση των τελικών οργάνων-στόχων. Έτσι σε πρόωρα νεογνά με ΑΑΠ, οι αιμοδυναμικές μεταβολές του εγκεφάλου προδιαθέτουν σε ισχαιμία του εγκεφάλου και ενδοκοιλιακή αιμορραγία.

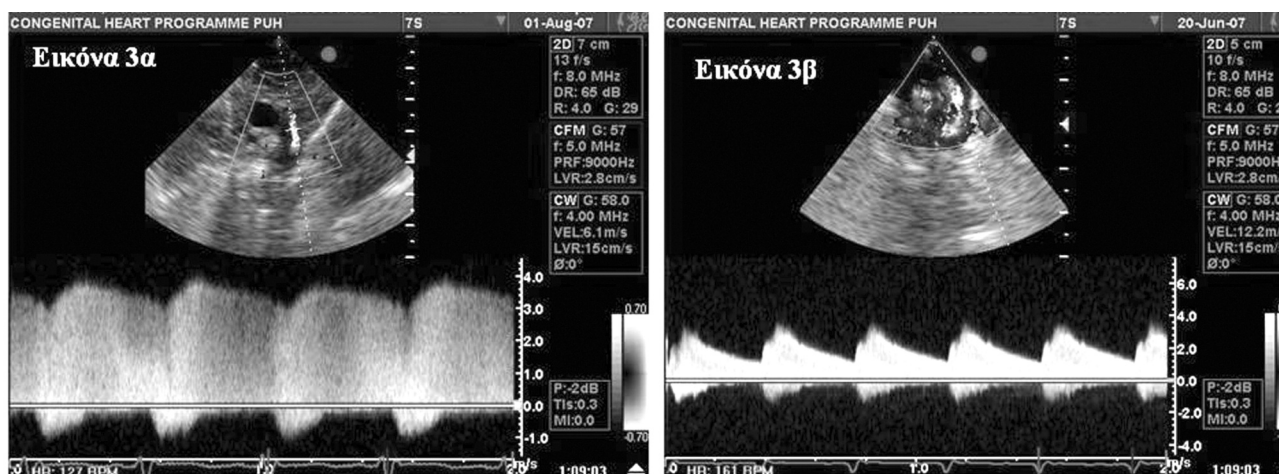
Ακόμη, φαίνεται πως η παραμονή ΑΑΠ και η συνοδός «υποκλοπή αίματος» αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και νεφρικής ανεπάρκειας. Ωστόσο η ακριβής αιτιολογική συσχέτιση των παραπάνω παθολογικών καταστάσεων με τον ΑΑΠ δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί<sup>6</sup>.

Επίσης, η παρουσία αιμοδυναμικά σημαντικού πόρου ΑΑΠ να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής της αριστερής κοιλίας. Ο όγκος παλμού αυξάνεται μέχρι ενός σημείου σύμφωνα με τη γραφική παράσταση των Frank-Starling. Πέρα από το αυτό το επιτρεπόμενο όριο, η παραμονή του ΑΑΠ οδηγεί σε σημαντική φόρτιση όγκου της αριστερής κοιλίας, μυοκαρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή παροχή. Αρχικά οι πνεύμονες ανταποκρίνονται στη μεγάλη αριστερά προς δεξιά διαφυγή αυξάνοντας τη λεμφική κυκλοφορία. Μετά την πάροδο μερικών ημερών και αφού επέλθει κορεσμός στη λεμφαγγειακή παροχέτευση των πνευμόνων, εκδηλώνεται πνευμονικό οίδημα.

Η αποτυχία σύγκλισης ενός αιμοδυναμικά σημαντικού αρτηριακού πόρου μπορεί να οδηγήσει στις ακόλουθες επιπλοκές:

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Κυκλοφορική ανεπάρκεια-μειωμένη καρδιακή παροχή
- Πνευμονική αιμορραγία
- Χρόνια πνευμονική νόσο λόγω των παρατεταμένων αναγκών για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής





**Εικόνα 3α:** Υψηλής ταχύτητας συνεχής ροή στο παλμικό Doppler ενδεικτική περιοριστικού ανοικτού αρτηριακού πόρου.

**Εικόνα 3β:** Χαμηλής ταχύτητας παλμική ροή ενδεικτική μη-περιοριστικού ανοικτού αρτηριακού πόρου.

### Κλινική εικόνα αιμοδυναμικά σημαντικού ανοικτού αρτηριακού πόρου

Τα κλασικά κλινικά σημεία του αιμοδυναμικά σημαντικού ΑΑΠ στα πρόωρα νεογνά περιλαμβάνουν<sup>6</sup>:

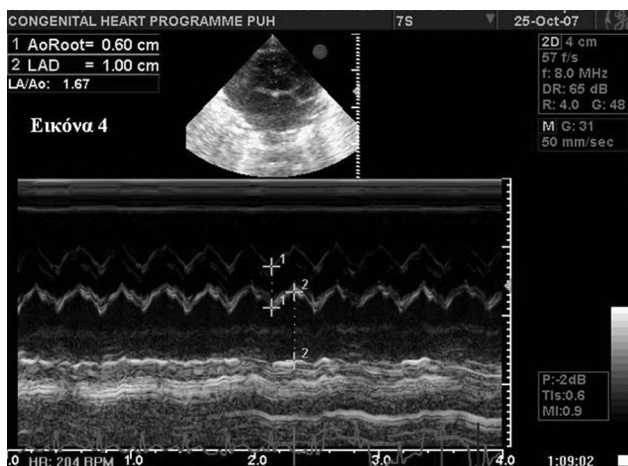
- Συστολικό ή συνεχές φύσημα
- Υπερδυναμικό προκάρδιο
- Ισχυρές περιφερικές σφύξεις
- Αύξηση της πίεσης σφυγμού
- Φλεβοκομβική ταχυκαρδία
- Ηπατομεγαλία

Στα εξαιρετικά ανώριμα νεογνά συχνά δεν ακροάζεται φύσημα όταν ο πόρος είναι πολύ μεγάλος («σιωπηλός αρτηριακός πόρος») και η υποψία σημαντικής αριστερά προς δεξιά διαφυγής τίθεται λόγω αύξησης των αναγκών για αναπνευστική υποστήριξη σε συνδυασμό με αιμοδυναμική αστάθεια και έναρξη υπότασης, συνήθως στο τέλος της πρώτης εβδομάδας ζωής<sup>6</sup>.

Διάγνωση του αιμοδυναμικά σημαντικού ανοικτού αρτηριακού πόρου – η σημασία της δυνατότητας εκτέλεσης υπερηχοκαρδιογραφήματος στη ΜΕΝΝ Δυστυχώς, η κλινική εξέταση δεν αποτελεί αρκετά ευαίσθητη ούτε ειδική μέθοδο για την ανίχνευση παραμονής αιμοδυναμικά σημαντικού ΑΑΠ<sup>7</sup>. Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του ΑΑΠ. Έτσι στην ομάδα νεογνών υψηλού κινδύνου με ταυτόχρονη κλινική υποψία ΑΑΠ συνιστάται υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση.

Με το υπερηχοκαρδιογράφημα<sup>4</sup>:

- Αποκλείεται η ύπαρξη ποροεξαρτώμενης συγγενούς καρδιοπάθειας
- Αναδεικνύεται η κατεύθυνση της διαφυγής στο επίπεδο του ΑΑΠ
- Εκτιμάται ο τύπος της ροής στον ΑΑΠ. Συνεχής ροή υψηλής ταχύτητας στο παλμικό Doppler είναι αντιπροσωπευτική περιοριστικού ΑΑΠ. Αντίθετα, χαμηλής ταχύτητας παλμική ροή αντιστοιχεί σε μη-περιοριστικό ΑΑΠ, που έχει μικρές πιθανότητες αυτόματης σύγκλεισης (Εικόνα 3α και 3β)
- Εκτιμάται το μέγεθος της διαφυγής μέσω του υπολογισμού της αιματικής ροής στα όργανα-στόχους και του βαθμού φόρτισης των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων
- Σε αιμοδυναμικά σημαντικό ΑΑΠ παρατηρείται συχνά απουσία ή αναστροφή της διαστολικής ροής στην άνω μεσεντέριο, τις νεφρικές και τις εγκεφαλικές αρτηρίες (Εικόνα 2α και 2β). Επίσης οι περιπτώσεις που συνοδεύονται από μειωμένη συστηματική παροχή συνδυάζονται με χαμηλή ροή στην άνω κοίλη φλέβα (<40 ml/kg/min).
- Η εκτίμηση της φόρτισης των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων γίνεται με το υπερηχογράφημα 2-διαστάσεων και το M-mode. Ο υπολογισμός του κλάσματος της διαμέτρου του αριστερού κόλπου στη συστολή προς τη διάμετρο της αορτής στη διαστολή είναι ενδεικτικός σημαντικής φόρτισης όγκου εφόσον έχει τιμή μεγαλύτερη του<sup>1,4</sup> (Εικόνα 4).
- Καθορίζεται το μέγεθος του πόρου, μετρώντας την εσωτερική του διάμετρο στο υπερηχογράφημα 2-διαστάσεων. Αιμοδυναμικά σημαντικός θεωρεί-



**Εικόνα 4:** Τιμή κλάσματος διαμέτρου αριστερού κόλπου στη συστολή προς διάμετρο αορτής στη διαστολή (LA/Ao) >1,4 χρησιμοποιείται ως υπερηχογραφικός δείκτης φόρτισης όγκου της καρδιάς ως αιμοδυναμική ανταπόκριση στην παρουσία μεγάλου ανοικτού αρτηριακού πόρου.

ται ο πόρος του οποίου η διάμετρος υπερβαίνει το 1.5 χιλιοστό (Εικόνα 1α).

#### Ενδείξεις παρέμβασης- πόσο επιθετικοί πρέπει να είμαστε;

Τα τελευταία χρόνια η φαρμακευτική ή χειρουργική αντιμετώπιση του αιμοδυναμικά σημαντικού ανοικτού αρτηριακού πόρου με αριστερά προς δεξιά διαφυγή αποτέλεσε πάγια κλινική πρακτική στις περισσότερες ΜΕΝΝ<sup>8</sup>. Η χορήγηση ινδομεθακίνης, η οποία είναι αναστολέας παραγωγής προσταγλανδινών ήταν αρχικά η φαρμακευτική αγωγή πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση του ΑΑΠ. Η ιβουπροφαίνη αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως εναλλακτική λύση διότι συσχετίστηκε με λιγότερες νεφρικές παρενέργειες σε σχέση με την ινδομεθακίνη. Αποτυχία σύγκλισης ή υποτροπή του ΑΑΠ μετά από φαρμακευτική αντιμετώπιση δεν είναι ασυνήθης. Παράγοντες που συσχετίζονται με μειωμένη ανταπόκριση στη χορήγηση αναστολέων των προσταγλανδινών είναι η τελειόμηνη κύηση, η έλλειψη προγεννητικής χορήγησης στεροειδών, το ΣΑΔ πολύ σοβαρού βαθμού και η κανκάσια φυλή<sup>9</sup>.

Σύμφωνα με στοιχεία από τυχαίοποιημένες μελέτες με χρήση εικονικού φαρμάκου ο ΑΠ κλείνει αυτόματα έως την εβδομήντη μέρα ζωής σε ποσοστό που υπερβαίνει το 80% στα πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης 26-31 εβδομάδες<sup>10</sup>. Βέβαια, σε αρκετά νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο των

χιλίων γραμμαρίων η πιθανότητα αυτόματης σύγκλισης του πόρου είναι λιγότερο πιθανή. Το ποσοστό αυτό μπορεί να βελτιωθεί με την αποφυγή του πρόωρου τοκετού, τη προγεννητική χορήγηση στεροειδών και την αποφυγή σοβαρής πνευμονικής νόσου<sup>11</sup>.

Στο παρελθόν οι τρεις πρακτικές που έχουν εφαρμοστεί στη συντηρητική αντιμετώπιση του ΑΑΠ ήταν οι εξής<sup>5</sup>:

- Προφυλακτική θεραπεία (συνήθως την πρώτη μέρα ζωής)
- Θεραπεία μετά από υπερηχοκαρδιογραφική επιβεβαίωση αιμοδυναμικά σημαντικού ΑΑΠ πριν την εκδήλωση κλινικής συμπτωματολογίας
- Θεραπεία συμπτωματικού ΑΑΠ

Η χειρουργική αντιμετώπιση του ΑΑΠ εφαρμόζεται κυρίως σε περιπτώσεις αντένδειξης χορήγησης αναστολέων προσταγλανδινών καθώς και σε αποτυχία ή σε υποτροπή μετά από τη χορήγησή τους<sup>8</sup>. Οι πιο συχνές επιπλοκές μετά από τη χειρουργική σύγκλιση του πόρου είναι η κάκωση του λαρυγγικού νεύρου και ο πνευμοθώρακας<sup>3</sup>. Επιπλέον η εμφάνιση νευροαναπτυξιακών προβλημάτων είναι συχνότερη στα βρέφη που χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με εκείνα που ανταποκρίθηκαν στη φαρμακευτική αγωγή<sup>12</sup>.

Τα τελευταία χρόνια υιοθετείται σταδιακά μια πιο επιλεκτική στρατηγική όσον αφορά στις ένδειξεις αναγκαιότητας σύγκλισης του ΑΑΠ<sup>5,8,12</sup>. Μετά την ανάδειξη των παρενεργειών των αναστολέων προσταγλανδινών, των επιπλοκών της χειρουργικής σύγκλισης καθώς και των ποσοστών αποτυχίας ή υποτροπής μετά τη φαρμακευτική αγωγή προτείνεται μια λιγότερο επιθετική προσέγγιση του ΑΑΠ<sup>5,8,12</sup>.

Ωστόσο δεν έχει εδραιωθεί ομοφωνία σχετικά με τις ενδείξεις παρέμβασης στα πρόωρα νεογνά με ανοικτό αρτηριακό πόρο. Η τρέχουσα άποψη είναι ότι η τελική απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από συνεκτίμηση της κλινικής εικόνας του ασθενή και όχι μόνο από τα ευρήματα της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης. Μετά από 30 χρόνια κλινικής έρευνας και αρκετών μετα-αναλύσεων, πολλά ερωτήματα και αντικρουόμενες απόψεις υπάρχουν σχετικά με την αντιμετώπιση του ΑΑΠ<sup>13</sup>:

- Έχει ένδειξη η προφυλακτική σύγκλιση του ανοικτού αρτηριακού πόρου;

Η προφυλακτική χορήγηση ιβουπροφαίνης μειώνει την επίπτωση του ΑΑΠ και την ανάγκη για χειρουργική αντιμετώπιση. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα ποσοστά αυτόματης σύγκλισης του πόρου και τις πιθανές παρενέργειες των αναστολέων κυκλο-οξυγενάσης, αρκετοί είναι αυτοί που υποστηρίζουν πως ο κίνδυνος για τα πρόωρα νεογνά είναι

μεγαλύτερος από το όφελος της προληπτικής χορήγησης ιβουπροφαίνης<sup>14</sup>.

- Ποια είναι η προτιμότερη φαρμακευτική επιλογή: η ινδομεθακίνη ή η ιβουπροφαίνη;

Η ιβουπροφαίνη είναι ισοδύναμο της ινδομεθακίνης στην σύγκλιση του ΑΑΠ<sup>15</sup>. Η ιβουπροφαίνη συσχετίζεται με λιγότερες νεφρικές παρενέργειες, αλλά έχουν περιγραφεί περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης στην προφυλακτική χορήγησή της<sup>16</sup>. Επίσης, όταν χορηγείται προφυλακτικά, μόνο η ινδομεθακίνη ελαττώνει τον κίνδυνο σοβαρής περιενδοκοιλιακής αιμορραγίας<sup>17</sup>.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εκτιμήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των δύο φαρμάκων τα οποία χορηγήθηκαν για την πρόκληση σύγκλισης του ΑΑΠ σε πρόωρα και λιποβαρή νεογνά. Η ιβουπροφαίνη συσχετίστηκε με ελάττωση του κινδύνου για εκδήλωση νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και παροδικής νεφρικής ανεπάρκειας συγκρινόμενη με την ινδομεθακίνη. Δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές διαφορές ως προς την νεογνική νοσηρότητα και τα φάρμακα ήταν εξίσου αποτελεσματικά. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι παρά την έλλειψη μελετών μακροχρόνιας παρακολούθησης, η ιβουπροφαίνη φαίνεται ότι αποτελεί το φάρμακο εκλογής για τη σύγκλιση του ΑΑΠ<sup>18</sup>.

- Θεραπεία ή αναμονή για αυτόματη σύγκλιση: ποια είναι η πιο ωφέλιμη προσέγγιση;

Η αντιμετώπιση του ΑΑΠ έχει κυρίως βραχυπρόθεσμα θετικά αποτελέσματα, όπως μείωση της κλινικής συμπτωματολογίας και περιορισμό των αναγκών σε οξυγόνο<sup>5</sup>. Ωστόσο τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις μακροχρόνιες επιπτώσεις τόσο του ΑΑΠ, όσο και της φαρμακευτικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης του είναι περιορισμένα. Φαίνεται ότι ενδεχομένως να μην υπάρχουν μακροχρόνια οφέλη από την πρόκληση σύγκλισης του ανοικτού αρτηριακού πόρου<sup>5</sup>. Επίσης παρότι υπάρχει νεογνική νοσηρότητα που συνδυάζεται με την ύπαρξη αιμοδυναμικά σημαντικού ΑΑΠ, όπως αύξηση του κινδύνου για νεκρωτική εντεροκολίτιδα ή βρογχοπνευμονική δυσπλασία, η αιτιολογική της συσχέτιση με τον ΑΑΠ δεν έχει αποδειχθεί.

Έως ότου γίνουν διαθέσιμα ικανοποιητικά δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης νεογνών με ΑΑΠ, θα συνεχίσουν να υπάρχουν διχογνωμίες ως προς την προσέγγιση των ασθενών και φυσικά διαφορές ως προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση μεταξύ διαφορετικών ΜΕΝΝ.

## Update on the neonatal arterial duct

Panagiotopoulou O., Dimitriou G., Karatza AA.

Neonatal Intensive Care Unit, Department of Paediatrics, University of Patras Medical School

Correspondence: AA. Karatza, Neonatal Intensive Care Unit, Department of Paediatrics, General University Hospital of Patras, 26504 Rio, Tel: 2610 999821, E-mail: agelikikaratza@hotmail.com

### Summary

A persistently patent arterial duct (PAD) is common in very preterm infants, requiring surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome. Clinical examination is neither specific nor sensitive for diagnosing a significant patent arterial duct, making transthoracic echocardiography mandatory for accurate diagnosis, estimation of the magnitude of the shunt and exclusion of duct-dependent congenital heart disease. It has been standard practice for years to treat a significant patent arterial duct with medical therapy or surgical ligation. In recent years, a less aggressive approach regarding treatment of a persistently patent arterial duct has been suggested, considering the morbidity associated with prostaglandin synthetase inhibitors or surgical ligation, pharmacologic therapy failures or relapses and the possibility of spontaneous duct closure.

Key words: patent arterial duct, Prostaglandin E2, Indomethacin, Ibuprofen

### Βιβλιογραφία

1. Schneider DJ and Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006; 114: 1873-1882.
2. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006; 89: 330-335.
3. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the trial of Indomethacin prophylaxis in preterms. *J Pediatr* 2007; 150: 229-234.
4. Teixeira LS and McNamara PJ. Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 394-403.
5. Bose CL and Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F498-502.
6. Sarkar S, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Is re-



- fractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal shunting? *J Perinatol* 2007; 27: 353-358.
7. Urquhart DS and Nicholl RM. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Arch Dis Child* 2003; 88: 85-86.
8. Overmeire BV. Patent ductus arteriosus: How aggressive should we be? *Neonatology* 2007; 91:318.
9. Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during Indomethacin treatment. *J Pediatr* 2007; 151: 629-634.
10. Van Overmeire B, van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 205-11.
11. Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006; 117: 1113-21.
12. Clyman RI and Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007; 150: 216-219.
13. Fowlie PW. Managing the baby with a patent ductus arteriosus. More questions than answers? *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F190.
14. Shah SS and Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004213.
15. Swartz EN. Is Indomethacin or ibuprofen better for medical closure of the patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child* 2003; 88: 1134-1135.
16. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002; 359: 1486-1488.
17. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD000174.
18. Ohlsson A, Walia R, Shah SS, Herrera C, Holberton J, Davis P. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD003481.

Συντομογραφίες:

*Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ)*

*Ανοικτός αρτηριακός πόρος (ΑΑΠ)*

*Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ)*