

Η αγγειοδιασταλτική θεραπεία στην αντιμετώπιση της παραμένουσας πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού

Π. Καραγιάννη, Π. Πράτσιοι, Ν. Νικολαΐδης

Β' Νεογνολογική κλινική και Εντατική νοσηλεία νεογνών ΑΠΘ Γ.Π.Ν «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία: Καραγιάννη Παρασκευή, Β' Νεογνολογική κλινική και Εντατική νοσηλεία νεογνών ΑΠΘ, Γ.Π.Ν Παπαγεωργίου
Περιφερειακή οδός, Ν. Ευκαρπία, Τ.Κ. 56403, Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2310693360, Fax: 2310693351
E-mail: karagpar@med.auth.gr

Περίληψη

Η παραμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού (ΠΠΥΝ) είναι μία από τις δυνητικά πιο επικίνδυνες και ραγδαία επιδεινούμενες αγγειοπάθειες της νεογνικής ηλικίας. Εκδηλώνεται ως διαταραχή της μετάβασης από την εμβρυϊκή στη νεογνική κυκλοφορία, λόγω επηρεασμού της ισορροπίας μεταξύ αγγειοσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών, με αποτέλεσμα υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Η καλλίτερη κατανόηση της παθογένεσης της ΠΠΥΝ, οδήγησε στη χρήση νεότερων παραγόντων φαρμακευτικής πνευμονικής αγγειοδιαστολής. Τον κυρίαρχο ρόλο έχει το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (inhaled Nitric Oxide, iNO), η χρήση του οποίου βελτίωσε την έκβαση και μείωσε σημαντικά τη θνησιμότητα από βαριά ΠΠΥΝ. Το γεγονός όμως ότι, πολλά από τα νεογνά με βαριά ΠΠΥΝ αποκτούν ανθεκτικότητα στο iNO οδήγησε τους ερευνητές στην αναζήτηση νέων επιπρόσθετων στρατηγικών αντιμετώπισης της. Πρόσφατες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι ο παράγοντας αύξησης του αγγειακού ενδοθηλίου (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) εμπλέκεται στην παθογένεση της ΠΠΥΝ και ότι έχει θέση στη θεραπεία της. Εξάλλου έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα ότι η προαγωγή της λειτουργίας της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP) μπορεί δυνητικά να εδραιώσει την πνευμονική αγγειοδιαστολή, αλληλεπιδρώντας στην παραγωγή του NO. Παράγοντες όπως οι ειδικοί αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (π.χ. σιλденаφίλη), οι ενεργοποιητές της υδατοδιαλυτής γουανιλικής κυκλάσης (π.χ. BAY 41-2272), οι αναστολείς της κινάσης της ομάδας πρωτεϊνών Rho (Ras Homologue gene family) (π.χ. φασουδΐλη), καθώς και αντιοξειδωτικοί παράγοντες όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου του οξυγόνου, αποτελούν ομάδα ουσιών, που προκαλούν αγγειοδιαστολή μέσω της οδού της cGMP και αποτελούν τη νέα θεραπευτική πρόκληση για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής ΠΠΥΝ.

Λέξεις κλειδιά: Παραμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού, εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, ενδοθηλίνη, προσταγλανδίνες, παράγοντας αύξησης του αγγειακού ενδοθηλίου, σιλденаφίλη, Rho κινάση, κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης

Εισαγωγή

Ως παραμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού (ΠΠΥΝ), ορίζεται η μεταγεννητική παραμονή της εμβρυϊκής πνευμονικής αγγειοσύσπασης με αποτέλεσμα την αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων στη ροή του αίματος σε τέτοιο βαθμό, ώστε να προκαλείται εκτροπή αυτής από δεξιά προς τα αριστερά διαμέσου του αρτηριακού πόρου, του ωοειδούς τρήματος και ενδοπνευμονικά. Η κατάσταση αυτή οδηγεί το νεογνό σε βαριά υποξαιμία.^{1,2} Ενδομήτρια, οι πνευμονικές αντιστάσεις είναι υψηλές και μειώνονται ραγδαία κατά τη μετάβαση από την εμβρυϊκή στη νεογνική κυκλοφορία (νεογνική καρδιοαναπνευστική προσαρμογή). Οποιοδήποτε γεγονός που παρεμβάλλει στη φυσιολογική αποκατάσταση της καρδιοαναπνευστικής προσαρμογής οδηγεί στην παραμονή της αγγειοσύσπασης και στη διατήρηση ανοικτών των εμβρυϊκών επικοινωνιών.

Η συχνότητα της ΠΠΥΝ κυμαίνεται μεταξύ διαφόρων κέντρων από 0,43 έως 6,82 ανά 1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών και είναι πιο συχνή σε τελειόμηνα ή παρατασιακά νεογνά.³ Αναφέρεται αύξηση της συχνότητας έως 5% σε οικογένειες με γονιδιακή ανωμαλία που εντοπίζεται στο χρωμάτωμα 2(q 31-32).²

Αιτιολογία

Η ΠΠΥΝ αποδίδεται στην υποπλασία, στη δυσπλασία ή και στη λειτουργική δυσπροσαρμογή της πνευμονικής αγγείωσης.⁴ Την αρχική υποπλασία του πνεύμονα ακολουθεί και αυτή των σύστοιχων αγγείων του. Όμως, η καρδιακή παροχή εξακολουθεί να είναι επαρκής, με αποτέλεσμα ο όγκος του αίματος που κυκλοφορεί μέσω των παρόντων πνευμονικών αγγείων να είναι σχετικά υψηλός, οι πνευμονικές αρτηριακές πιέσεις υψηλές και οι αγγειακές αντιστάσεις αυξημένες. Παρατηρείται στη συγγενή διαφραγματοκήλη, στην αγενεσία νεφρών, στο συγγενές λοβώδες εμφύσημα, στη συγγενή δυσπλασία των κυψελιδικών τριχοειδών, στην παρουσία ενδοθωρακικών μαζών και στα σύνδρομα διαφυγής αέρα. Τα νεογνά αυτά απαντούν κατά κανόνα πενιχρά στη θεραπεία.

Η ενδομήτρια δυσπλασία του πνευμονικού αγγειακού δικτύου χαρακτηρίζεται από παθολογική υπερτροφία και επέκταση του αγγειακού περιβλήματος από λείες μυϊκές ίνες από τις προλοβιακές αρτηρίες έως τις ενδολοβιακές αρτηρίες (οι οποίες φυσιολογικά δεν περιβάλλονται από μυϊκές ίνες), ακόμη και στο επίπεδο των κυψελίδων. Αυτοί οι πεπαχυσμένοι μύες προσαρτώνται στο περιβλήμα

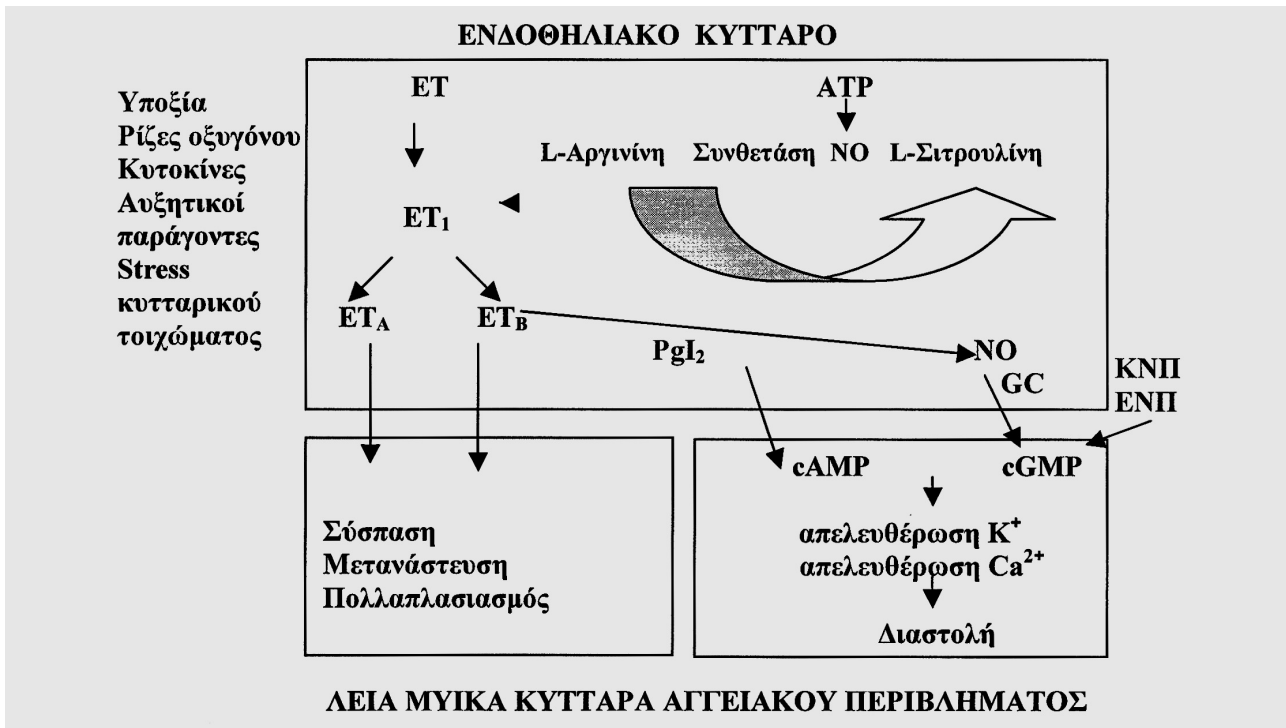
των αγγείων και προκαλούν μηχανική απόφραξη στη ροή του αίματος. Σε ακραίες περιπτώσεις η κακή ανάπτυξη των αγγείων μπορεί να προκαλέσει μείωση του αριθμού των αρτηριών σε κάθε διατηματική περιοχή του πνεύμονα. Αυτή η κακή αγγειακή ανάπτυξη είναι το αποτέλεσμα της επίμονης πνευμονικής υπέρτασης στη μήτρα, όπως παρατηρείται στην ενδομήτρια σύγκλιση του αρτηριακού πόρου.⁵ Σχετίζεται επίσης με κάποιου βαθμού χρόνια ενδομήτρια ασφυξία.

Στη λειτουργική δυσπροσαρμογή της πνευμονικής αγγείωσης παρεμποδίζεται η αποκατάσταση στα φυσιολογικά επίπεδα της αυξημένης πνευμονικής αγγειακής αντίστασης αμέσως μετά τον τοκετό, παρότι η ανατομική δομή των πνευμόνων είναι φυσιολογική. Μπορεί να οφείλεται σε αποτυχία διαστολής των πνευμονικών αγγείων που φέρουν φυσιολογικό μυϊκό περιβλήμα, λόγω περιγεννητικού stress. Παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε αυτή την κατάσταση είναι η οξέωση, η υποθερμία, η υπογλυκαιμία, η υπερκαπνία, η υποξία, η εισρόφηση μηχανίου και η αιμορραγία. Τα νεογνά αυτά θεωρείται ότι έχουν μία αναστρέψιμη αγγειοσπαστική νόσο και είναι άριστοι υποψήφιοι για εφαρμογή αγγειοδιασταλτικής θεραπείας, ακολουθώντας της διόρθωσης της υποκείμενης μεταβολικής διαταραχής.

Παθοφυσιολογία

Στην ΠΠΥΝ πρωταρχικά, η διαταραχή αφορά την πνευμονική αγγείωση και προκύπτει από επηρεασμό της ισορροπίας μεταξύ αγγειοσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών, από αύξηση του μυϊκού περιβλήματος των αγγείων και τελικά από υπερπλασία των αρτηριολίων του πνεύμονα. Η αποτυχία της αναδιαμορφωτικής διαδικασίας, που υφίστανται τα αγγεία, οδηγεί σε πνευμονική υπέρταση. Τα νεογνά με ΠΠΥΝ, εκτός από ανατομικές, έχουν και λειτουργικές διαταραχές των αγγείων τους λόγω αδυναμίας ισορροπίας μεταξύ των ενδογενών αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσπαστικών παραγόντων των ενδοθηλιακών τους κυττάρων.

Ειδικότερα, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 1**, η υποξία, οι κυτοκίνες, το stress στο κυτταρικό τοίχωμα, οι αυξητικοί παράγοντες και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ενεργοποιούν την παραγωγή της ενδοθηλίνης 1 (ET1) από την ενδοθηλίνη. Η ενδοθηλίνη 1 συνδέεται με τους υποδοχείς A (ETA) και B (ETB), οι οποίοι αποτελούν μεσολαβητές αγγειοσύσπασης. Παράλληλα όμως η σύνδεση της ενδο-



Εικόνα 1: Αλληλεπίδραση μεταξύ ενδοθηλίου και λείων μυϊκών κυττάρων που οδηγεί στην αγγειοσύσπαση ή στην αγγειοδιαστολή. ET: ενδοθηλίνη, ET1: ενδοθηλίνη 1, ET_A: υποδοχέας ενδοθηλίνης Α, ET_B: υποδοχέας ενδοθηλίνης Β, cAMP: κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, cGMP: κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη, ATP: τριφωσφορική αδενοσίνη, NO: μονοξείδιο του αζώτου, PGI₂: προστακυκλίνη 12, KNP: κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο, ENP: εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, GC: γουανιλική κυκλάση (Boden 2004, τροποποιημένο).

θηλίνης με τους υποδοχείς ET_B προάγει την παραγωγή του NO και της προστακυκλίνης, παραγόντων αγγειοδιαστολής, ρυθμίζοντας την απελευθέρωση ασβεστίου και καλίου. Μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι στην παθοφυσιολογία της ΠΠΥΝ μπορεί να συμβάλλουν η μειωμένη παραγωγή και λειτουργικότητα των ενζύμων, συνθετάσης του NO και διαλυτής γουανιλικής κυκλάσης (soluble guanylate cyclase GC), τα οποία φαίνεται παίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή του ενδογενούς NO.⁶ Πιο συγκεκριμένα η sGC έχει καταλυτική δράση στη δημιουργία της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP), παράγοντα που επηρεάζει τη λειτουργία μίας ομάδας ενζύμων, τις κινάσες G, μεσολαβητές αγγειοδιαστολής σε κυτταρικό επίπεδο. Ο ρόλος του παράγοντα αύξησης του αγγειακού ενδοθηλίου (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) στην παθοφυσιολογία της ΠΠΥΝ έχει μελετηθεί εκτενώς. Στο ανθρώπινο σώμα, ο VEGF έχει πολλά όργανα στόχους, ενώ στον πνεύμονα είναι υπεύθυνος για την ενδομήτρια διαμόρφωση του αγγειακού δικτύου, επηρεάζοντας τον τόνο των αγ-

γείων, μέσω της απελευθέρωσης του NO και της σύνθεσης της προστακυκλίνης.⁷ Συνεπώς διαταραχή στην έκφραση του VEGF στον πνεύμονα μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική υπέρταση μέσω μείωσης της παραγωγής του ενδογενούς NO.⁸ Σε ΠΠΥΝ που οφείλεται σε υποξία υπάρχει διαταραχή στην έκφραση των υποδοχέων του VEGF, η ποσότητα του οποίου αυξάνεται για αυτό τον λόγο.^{9,10} Μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι η αναστολή της έκφρασης του VEGF μπορεί να προκαλέσει πνευμονική υπέρταση μέσω διαταραχής της ισορροπίας που αυτός επιφέρει, στην απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά και μέσω παρεμπόδισης της φυσιολογικής κυψελιδοποίησης του πνεύμονα.^{11,12} Πειραματικά η θεραπεία υποκατάστασης του VEGF μπορεί να βελτιώσει τον τόνο του πνευμονικού αγγειακού δικτύου και να μειώσει τη βαρύτητα της νόσου.¹³

Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Οι θεραπευτικοί στόχοι στην ΠΠΥΝ αποσκοπούν

Πίνακας 1: Πειραματικές μελέτες χορήγησης αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της Παραμένουσας Πνευμονικής Υπέρτασης

Συγγραφέας/έτος	Αγγειοδιασταλτικός παράγοντας	Πειραματόζωο	Αποτελέσματα
Dukarm, 1998 ⁶²	Διπυριδαμόλη	8 αμνοί	Κλινική βελτίωση αλλά πρόκληση συστηματικής υπότασης
Dukarm, 1999 ⁶³	E4021	7 αμνοί	Δοσοεξαρτώμενη ↑ οξυγόνωσης
Kusuda, 1999 ²¹	Τολαζολίνη ή iNO ή υπεραερισμός	15 χοίροι	Το iNO προκαλεί βελτίωση αγγειακού τόνου χωρίς επηρεασμό της εγκεφαλικής αιματικής ροής ή της συστηματικής αρτηριακής πίεσης
Paret, 1999 ³⁶	Τολαζολίνη ET	7 σκύλοι	Βελτίωση αγγειακού τόνου
Paret, 1999 ³⁷	Τολαζολίνη ET	17 σκύλοι	Βελτίωση αγγειακού τόνου
Dötsch, 2000 ⁶⁴	iNO	κ/ες κυττάρων από χοίρεια πνευμονική αρτηρία	Αναστρέψιμη καταστολή στην έκφραση της συνθετάσης του NO και παροδική αύξηση της δραστηριότητάς της
Perreault, 2001 ⁴⁴	TBC3711	43 χοίροι (ΠΠΥΝ) 24 χοίροι (μάρτυρες)	↓ βαρύτητας της αγγειακής αναδιαμόρφωσης, βελτίωση ανταπόκρισης στο NO
Steinhorn, 2001 ²⁶	Δισμουτάση του υπεροξειδίου ή / και iNO	18 αμνοί	↓ πνευμονικής αγγειοσύσπασης ↑ οξυγόνωσης
Ichinose, 2001 ⁶⁵	σινδεναφίλη	11 αμνοί	↓ πνευμονικής αγγειοσύσπασης
Shekerdemian, 2002 ⁶⁶	σινδεναφίλη	18 χοίροι	↓ πνευμονικής αγγειοσύσπασης
Deruelle, 2005 ⁶⁰	BAY 41-2272 (με/ή χωρίς iNO)	12 αμνοί	↓ πνευμονικής αγγειοσύσπασης
Grover, 2005 ¹³	rhVEGF	23 αμνοί	↓ βαρύτητας της αγγειακής αναδιαμόρφωσης και βελτίωση της αγγειοδιαστολής
Lakshminrusimha, 2006 ²⁷	iNO ή/και δισμουτάση του υπεροξειδίου του οξυγόνου	20 αμνοί	↓ αγγειοσύσπασης, ↑ οξυγόνωσης

E4021: παράγοντας - αναστολέας φωσφοδιεστεράσης, ET: ενδοτραχειακά, iNO: εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, NO: μονοξείδιο του αζώτου, TBC3711: παράγοντας -ανταγωνιστής υποδοχέων ETA, ETA: υποδοχείς ενδοθηλίνης A, ΠΠΥΝ: παραμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού, BAY 41-2272: παράγοντας -αγωνιστής γουανυλικής κυκλάσης, rhVEGF: παράγοντας αύξησης του αγγειακού ενδοθηλίου

στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου, στην ελάττωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, στην αντιστροφή της ροής του αίματος διαμέσου του αρτηριακού πόρου και στη διατήρηση επαρκούς οξυγόνωσης στους ιστούς. Εκτός των γενικών μέτρων αντιμετώπισης του νεογνού (αιμοδυναμική σταθεροποίηση, θερμικά ουδέτερο περιβάλλον, περιορισμός υγρών, χορήγηση ινóτροπων, διόρθωση μεταβολικών, ηλεκτρολυτικών και αιματολογικών διαταραχών) τα βήματα που ακολουθούνται είναι: ο συμβατικός αερισμός, η φαρμακευτική αγγειοδια-

σταλτική αγωγή, ο υψίσυχνος αερισμός με ταλαντώσεις και η εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO).¹⁴ Η επίτευξη αλκάλωσης με κατά ώσεις ή συνεχόμενη ενδοφλέβια χορήγηση διπτανθρακικών, θεωρείται αποτελεσματική εφόσον συνδυάζεται με αγγειοδιαστολή των πνευμονικών αγγείων. Επιθυμητό pH είναι το 7.45 ή και υψηλότερο. Εάν δεν υπάρχει δραματική ανταπόκριση σε pH > 7.6 η ΠΠΥΝ θεωρείται «μη ανταποκρινόμενη στο pH». Παρολαυτά η χορήγηση διπτανθρακικών πρέπει γί-

νεται με ιδιαίτερη προσοχή, καθώς έχει συνδεθεί με μετέπειτα νευροαναπτυξιακές διαταραχές, λόγω των διαταραχών αιμάτωσης που δυνητικά μπορεί να προκαλέσει στον εγκέφαλο. Συνοπτικά, η στρατηγική του «ήπιου αερισμού» σε συνδυασμό με πνευμονικούς αγγειοδιαστολείς συστήνεται από τους περισσότερους, αποφεύγοντας έτσι τις άμεσες και απώτερες επιπλοκές του υπεραερισμού, που έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για την πρόκληση αγγειοδιαστολής μέσω της υποκαπνίας.¹⁵ Στη συνέχεια θα περιγραφούν οι κύριοι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες που έχουν χορηγηθεί σε πειραματικές και κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση της ΠΠΥΝ. Δεδομένου ότι όλες οι θεραπευτικές μέθοδοι είναι διαθέσιμες, η θνητότητα από ΠΠΥΝ μπορεί να κατέλθει έως και στο 10%.¹⁶

Αγγειοδιασταλτική φαρμακευτική θεραπεία

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη μελέτη της παθοφυσιολογίας της ΠΠΥΝ. Η υποξία, η φλεγμονή και οι μηχανικές πιέσεις είναι οι σημαντικότεροι απ' τους παράγοντες που οδηγούν στην παθογένεσή της, ανάλογα με το αίτιο. Οι παράγοντες αυτοί προκαλούν βλάβες στο ενδοθήλιο, αλλά και στο μυϊκό περίβλημα των πνευμονικών αγγείων. Έτσι οι νέες θεραπευτικές μέθοδοι στοχεύουν στην αντιμετώπιση της βλάβης σε κυτταρικό πλέον επίπεδο.¹ Πιο συγκεκριμένα, οι νεότεροι αγγειοδιαστολείς δρουν επηρεάζοντας τη λειτουργία των συστημάτων που αφορούν την ενδοθηλίνη, το ενδογενές NO, τις προσταγλανδίνες, αλλά και ενζυμικών και ηλεκτρολυτικών συστημάτων. Οι κυριότεροι απ' αυτούς φαίνονται στην εικόνα 1 και είναι οι παρακάτω:

Εισπνεόμενο Μονοξείδιο του αζώτου (inhaled Nitric oxide, iNO): Το NO είναι ένας αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που παράγεται στο αγγειακό ενδοθήλιο όλων των ιστών του σώματος μέσω της μετατροπής της L αργινίνης σε L-κυτρουλίνη από το ένζυμο συνθετάση του NO (Εικόνα 1). Ρυθμίζει τον τόνο των λείων μυϊκών ινών που περιβάλλουν τα πνευμονικά αγγεία και επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό τους. Στον πνεύμονα, μετά τη χορήγησή του, διαπερνά εύκολα την κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη, διαχέεται στις μυϊκές ίνες των πνευμονικών αγγείων και προκαλεί αγγειοδιαστολή, μέσω της ενεργοποίησης της sGC, που οδηγεί στην παραγωγή του c-GMP.¹⁷ Παράλληλα, δρα μειώνοντας την έκκριση της ενδοθηλίνης, η οποία προκαλεί αγγειοσύσπαση, έχει αντιφλεγμονώδη δράση

και βελτιώνει τη λειτουργία του επιφανειδραστικού παράγοντα (ΕΠ).¹⁸ Μετά την είσοδό του στο αίμα, το iNO αδρανοποιείται άμεσα μέσω της σύνδεσής του με την αιμοσφαιρίνη, μετατρέποντάς την σε μεθαιμοσφαιρίνη. Θεωρείται, η πλέον κατάλληλη θεραπευτική επιλογή για την ΠΠΥΝ, καθώς προκαλεί εκλεκτική πνευμονική αγγειοδιαστολή. Για να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης εκσεσημασμένης μεθαιμοσφαιριναιμίας, αλλά και των υπολοίπων παρενεργειών από τη χορήγηση του iNO (δυσλειτουργία αιμοπεταλίων, συσσώρευση αζώτου και διοξειδίου του), προτείνεται να χορηγείται για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια και σε συγκεντρώσεις έως 20 ppm.^{19,20} Ο Kusuda και συν έδειξαν σε μελέτες με πειραματόζωα ότι η χορήγηση iNO δεν επηρεάζει την εγκεφαλική ροή του αίματος, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα εμφάνισης νευρολογικών δυσλειτουργιών που είχαν αναφερθεί στο παρελθόν.²¹ Ο Ellington και συν έδειξαν ότι νεογνά με ΠΠΥΝ στα οποία χορηγήθηκε iNO είχαν καλή νευρολογική εξέλιξη και γενική κατάσταση υγείας έως την ηλικία των τεσσάρων ετών.²² Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων Cochrane η χορήγηση iNO σε τελειόμηνα νεογνά οδηγεί σε αύξηση της οξυγόνωσης και μειώνει την ανάγκη για ECMO, αρκεί η ΠΠΥΝ να μην οφείλεται σε ΣΔΚ.²³ Εξάλλου τα αποτελέσματα μίας μεγάλης προοπτικής μελέτης²⁴ έδειξαν ότι η χρήση iNO σε τελειόμηνα νεογνά δε σχετίζεται με απώτερες επιπλοκές όσον αφορά την κατάσταση της υγείας τους, τη νευροαναπτυξιακή τους εξέλιξη ή τη συμπεριφορά τους. Δεδομένου ότι η θεραπεία της ΠΠΥΝ μπορεί να απαιτήσει μεγάλες πιέσεις αερισμού, υπάρχει ο κίνδυνος τραυματισμού του πνεύμονα μέσω της δημιουργίας ελευθέρων ριζών οξυγόνου και της αδρανοποίησης του iNO.²⁵ Η ενδοτραχειακή χορήγηση της ανασυνδυασμένης ανθρωπίνου δισμουτάσης του υπεροξειδίου του οξυγόνου σε συνδυασμό με iNO μπορεί να αυξήσει την οξυγόνωση και να μειώσει την αγγειοσύσπαση και την οξειδωτική βλάβη στους πνεύμονες πειραματικών μοντέλων με ΠΠΥΝ.^{26,27} Μειονεκτήματα από τη χορήγηση του iNO αποτελούν το χαμηλό ποσοστό βελτίωσης που επιφέρει (έως 50%), η μειωμένη αποτελεσματικότητα στα νεογνά με ΣΔΚ, ο κίνδυνος υποτροπής της πνευμονικής υπέρτασης μετά τη διακοπή χορήγησής του, αλλά και το γεγονός ότι δε μειώνει δραματικά τα ποσοστά θνητότητας.^{17,28,29} Η χορήγηση του iNO ενδείκνυται σε τελειόμηνα νεογνά με πνευμονική υπέρταση με δείκτη οξυγόνωσης (Δ.Ο.) >25 ή PaO₂<100mmHg σε περιβάλλον οξυγόνου 100%.² Σχετικά με τη χορήγηση του iNO σε πρόωρα νεο-

Πίνακας 2: Κλινικές μελέτες χορήγησης iNO για την αντιμετώπιση της Παραμένουσας Πνευμονικής Υπέρτασης Νεογνού*

Συγγραφέας/έτος	No Νεογνών	ΗΚ (εβδ)	Αίτια ΠΠΥΝ	Αποτελέσματα
Davidson, 1998 ⁶⁷	155	38-41	ΣΑΔ, πρωτοπαθής ΠΠΥΝ, σήψη, ΣΕΜ	> οξυγόνωσης, < ECMO κατά 35%
Κο, 1998 ⁶⁸	12	26-41	ιδιοπαθής ΠΠΥΝ, ΣΑΔ, ΣΔΚ	> οξυγόνωσης, εκτός ΠνΥ
Mercier, 1998 ⁶⁹	29	26-33	ΣΑΔ, πρωτοπαθής ΠΠΥΝ, σήψη, ΣΕΜ, ΣΔΚ	> οξυγόνωσης εξαρτώμενη από υποκειμένη νόσο.
Cornfield, 1999 ⁷⁰	38	34-42	Διάφορα	Δοσοεξαρτώμενη > οξυγόνωσης
NINOS iNO study group, 2000 ²⁴	235	≥ 34	Διάφορα	> οξυγόνωσης χωρίς απώτερες επιπλοκές νευρολογικής εξέλιξης ή συμπεριφοράς
Chen, 2001 ⁷¹	26 ΠΠΥΝ 21 μάρτυρες	38-42	Διάφορα	Άμεση > οξυγόνωσης
Ellington, 2001 ²²	60	38-42	Διάφορα	> οξυγόνωσης χωρίς απώτερες νευρολογικές επιπλοκές
Yamaguchi, 2001 ⁷²	68	26-42	Διάφορα	> οξυγόνωσης, πιθανός > κίνδυνος αιμορραγίας σε πρόωρα νεογνά
Su, 2002 ⁷³	48	38-42	Διάφορα	Θεραπεία διάσωσης στη βαριά ΠΠΥΝ εάν χορηγηθεί εγκαίρως
Chotigeat, 2002 ⁷⁴	20	≥ 34	Διάφορα	> οξυγόνωσης
Truog, 2002 ⁷⁵	21	38-42	Διάφορα	> πν. αγγειοσύσπασης
Salguero, 2002 ²⁰	28	37-42	Διάφορα	> επιπέδων MetHb και σε χαμηλές δόσεις
Lipkin, 2002 ⁷⁶	155	>37	Διάφορα	Σε έγκαιρη χορήγηση > οξυγόνωσης χωρίς απώτερες νευρολογικές επιπλοκές
Gupta, 2002 ⁷⁷	229	38±4.2	Διάφορα	> οξυγόνωσης χωρίς επιπλοκές
Schmölzer, 2003 ⁷⁸	16	25-37	Διάφορα	Ίδια ανταπόκριση για πρόωρα και τα τελειόμηννα (72%)
Ichiba, 2003 ⁷⁹	31	25-37		
Ichiba, 2003 ⁷⁹	18	38.5 +/- 2.6	Διάφορα	> οξυγόνωσης χωρίς απώτερες νευρολογικές επιπλοκές
Truog, 2003 ⁸⁰	52	38-42	Διάφορα	< ανάγκης για ECMO
Sadiq, 2003 ⁸¹	80 ΠΠΥΝ 40 μάρτυρες	≥ 34	Διάφορα	< ποσοστού μετάπτωσης σε βαριά ΠΠΥΝ (από 58% σε 15%)
Hwang, 2004 ⁸²	51	38-42	Διάφορα	< Δ.Ο (κυρίως στο ΣΑΔ)
Lorch, 2004 ⁸³	123	39.3 ± 1.7	Διάφορα	< οξυγόνωσης
Sehgal, 2005 ⁸⁴	36	24-41	Διάφορα	> οξυγόνωσης, χωρίς επιπλοκές
Hosono, 2006 ⁸⁵	15	38-42	Διάφορα	> οξυγόνωσης χωρίς < χρόνου MA
Chotigeat, 2007 ⁸⁶	55	≥ 34	Διάφορα (συχνότερο ΣΕΜ)	> οξυγόνωσης την 1η ώρα
Chotigeat, 2007 ⁸⁷	20	≥ 34 ε	Διάφορα (συχνότερο ΣΕΜ)	> οξυγόνωσης στα πρώτα 10 λεπτά

*Αναφέρονται οι κυριότερες μελέτες της τελευταίας δεκαετίας

iNO: εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, ΗΚ: Ηλικία κύησης, ΠνΥ: Πνευμονική Υποπλασία, ΣΑΔ: σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ΠΠΥΝ: παραμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού, ECMO: Extra Corporeal Membrane Oxygenation, εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης, ΣΕΜ: σύνδρομο εισρόφησης μηκονίου, ΣΔΚ: συγγενής διαφραγματοκήλη, Δ.Ο.: δείκτης οξυγόνωσης, HFOV: High Frequency Oscillatory Ventilation, υψηλής συχνότητας αερισμός με ταλαντώσεις, PGE1: προσταγλανδίνη E1, MA: Μηχανικός αερισμός, MetHb: Μεθαιμοσφαιρίνη

γνά <34 εβδομάδων τα συμπεράσματα των μελετών δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Παρόλο που στα πρόωρα νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια υπάρχει αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία, αυτή η αύξηση σπάνια προκαλεί αναστροφή της ροής του αίματος διαμέσου του αρτηριακού πόρου. Έτσι λοιπόν η αιμοδυναμική ισορροπία διαφέρει μέχρι κάποιο βαθμό από αυτή των τελειόμων νεογνών. Έτσι τα κριτήρια για την εφαρμογή iNO στα τελειόμνη νεογνά είναι διαφορετικά από αυτά των πρόωρων νεογνών καθώς ο ΔΟ δεν προβλέπει τη θνητότητα στα πρόωρα στην ίδια έκταση και στο ίδιο επίπεδο όπως ο ΔΟ στα τελειόμνη νεογνά. Σε πολυκεντρική μελέτη, η οποία αφορούσε μόνο πρόωρα νεογνά με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια, διαπιστώθηκε ότι η χρήση iNO δε βελτιώνει την έκβαση αυτής της ομάδας ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ τονίζεται ότι υπάρχει δυσαναλογία μεταξύ κόστους και αναμενόμενου αποτελέσματος.³⁰ Η Wendel και συν τονίζουν ότι η χρήση του iNO συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικής διάθεσης και εγκεφαλικής βλάβης σε αυτή την ομάδα ασθενών.³¹ Πρόσφατες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του iNO μπορεί να βελτιώσει την οξυγόνωση σε πρόωρα νεογνά τα οποία δε νοσούν βαριά. Η χορήγησή του σε βαριά νοσούντα νεογνά έχει συνδεθεί με αύξηση συχνότητας εκδήλωσης εγκεφαλικής αιμορραγίας.³² Η επιλογή των νεογνών στα οποία θα χορηγηθεί, πρέπει να γίνεται αυστηρά βάσει συγκεκριμένων ενδείξεων λόγω του μεγάλου κόστους του.³³

Νιτροδες αιθύλιο (ethyl nitrite, ENO gas): Το NO στους αεραγωγούς βρίσκεται συνδεδεμένο με τη μορφή συμπλόκων, των S-νιτροζοθειολίων (S-nitrosothiols, SNOs). Τα SNOs διατηρούν ομαλή τη σχέση αερισμού-αιμάτωσης στον πνεύμονα και έχει βρεθεί ότι τα επίπεδά τους είναι ελλατωμένα σε νεογνά τα οποία νοσούν βαριά.³⁴ Το ENO είναι ένα αέριο που έχει τη δυνατότητα να υποκαθιστά τα SNOs και να μειώνει εκλεκτικά την αρτηριακή πίεση των πνευμόνων, όπως έχει περιγραφεί σε πειραματικά μοντέλα.³⁵

Τολαζολίνη: Η τολαζολίνη είναι ένας α-αδρενεργικός αναστολέας με ήπιες χολινεργικές ιδιότητες, καθώς και ισχυρός απελευθερωτής ισταμίνης, η οποία στα νεογέννητα προκαλεί πνευμονική αγγειοδιαστολή, παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι απόλυτα σαφής. Αναφέρεται ότι μία δόση εφόδου μπορεί να αποβεί σωτήρια σε μια οξεία κατάσταση.² Αποτελεί όμως κύριο μειονέ-

κτημά της, η μη επιλεκτική δράση της στα πνευμονικά αγγεία και η πρόκληση γενικευμένης αγγειοδιαστολής, με κίνδυνο συστηματικής υπότασης. Για τον λόγο αυτό δε συστήνεται πλέον από όλους τους ερευνητές η ενδοφλέβια χορήγησή της σε νεογνά με ΠΠΥΝ. Η ενδοτραχειακή χορήγηση τολαζολίνης, που χρησιμοποιήθηκε σε πειραματόζωα, καθώς και σε νεογνά με βαριά ΠΠΥΝ, φαίνεται αρκετά ελπιδοφόρα, αφού οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν σημαντική αύξηση της SatO₂ και της PaO₂ και μείωση του δείκτη οξυγόνωσης (Δ.Ο), χωρίς την παρουσία συστηματικής υπότασης.^{36,37,38}

Προσταγλανδίνες, προστακυκλίνη: Οι προσταγλανδίνες είναι παράγωγα μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος και αποτελούν αγγειοδραστικές ουσίες της νεογνικής πνευμονικής κυκλοφορίας. Η προσταγλανδίνη I₂ (προστακυκλίνη) βελτιώνει την οξυγόνωση σε νεογνά μετά από ενδοτραχειακή χορήγηση, χωρίς παρενέργειες.⁴ Βελτίωση της οξυγόνωσης αναφέρεται μετά από χρήση εισπνεόμενης προστακυκλίνης σε συνδυασμό με μιλορινόνη σε νεογνά που δεν απάντησαν σε θεραπεία με NO.³⁹ Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη που υποστηρίζει ότι η εισπνεόμενη προσταγλανδίνη E₁ αποτελεί έναν ασφαλή εκλεκτικό πνευμονικό αγγειοδιαστολέα.⁴⁰

Ανταγωνιστές ενδοθηλίνης: Οι ενδοθηλίνες ανήκουν στην ομάδα των αγγειοδραστικών ουσιών που παράγονται από τα κύτταρα του ενδοθηλίου. Η ET-1 δρα στον τόνο των πνευμονικών αγγείων μέσω δύο ειδών υποδοχέων, τους ETA, που αποτελούν μεσολαβητές αγγειοσύσπασης και βρίσκονται κυρίως στο μυϊκό περίβλημα των αγγείων και τους υποδοχείς ETB, που προκαλούν αγγειοδιαστολή και εντοπίζονται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁴¹ Φαίνεται ότι οι υποδοχείς ETA διατηρούν την πίεση των πνευμονικών αγγείων σε αυξημένα επίπεδα ενδομήτρια και οι υποδοχείς ETB συμβάλλουν στην πτώση της μεταγεννητικά.⁴²

Ο εκλεκτικός αποκλεισμός των ETA υποδοχέων μπορεί να αναχαιτίσει ή ακόμα και να αναστρέψει τις αλλοιώσεις που προκαλεί η υποξία στον πνεύμονα.⁴³ Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα μελέτης που καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο αποκλεισμός των υποδοχέων ETA αναστρέφει την υπερτροφία των μυϊκών ινών των πνευμόνων και βελτιώνει την απελευθέρωση του NO στο ενδοθήλιο.⁴⁴ Εντούτοις, η χορήγηση εξωγενών ανταγωνιστών των ET-1 και ETA υποδοχέων έχουν πολύπλοκες αιμοδυναμικές επιδράσεις (αγγειοδιαστολή ή/και αγγειοσύσπα-

Πίνακας 3: Κλινικές μελέτες χορήγησης αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της Παραμένουσας Πνευμονικής Υπέρτασης Νεογνού

Συγγραφέας/έτος	Αγγειοδιασταλτικός παράγοντας	Νο νεογνών	ΗΚ (εβδ)	Αίτια ΠΠΥΝ	Αποτελέσματα
Parida, 1997 ³⁸	Τολαζολίνη	12	25-42	Διάφορα	>οξυγόνωσης, κυρίως στα πρόωρα
Patole, 1998 ⁴⁶	Αδενοσίνη	6	38-42	Διάφορα	Βελτίωση στο 84% των νεογνών
Thébaud, 1999 ⁸⁸	Διπυριδαμόλη+ iNO	2	38	ΣΔΚ	Παροδική βελτίωση
Saidy, 2001 ⁸⁹	L- Αργινίνη + διπυριδαμόλη	1	40	ΥΑΑ	Επιτυχής αποδέσμευση από το iNO
Kelly, 2002 ³⁹	Εισπνεόμενη προστακυκλίνη	4	38-42	ΣΕΜ, ιδιοπαθής	> οξυγόνωσης
Daffa, 2002 ⁹⁰	Θειικό μαγνήσιο	8	38-42	Διάφορα	>οξυγόνωσης στα 7/8 των νεογνών από την 6η ώρα
Chandran, 2004 ⁹¹	Θειικό μαγνήσιο	12	36-41	Διάφορα	Ασφαλής αγγειοδιαστολή,
Sood, 2004 ⁴⁰	Εισπνεόμενη PGE1	20	≥34	Διάφορα	> οξυγόνωσης
Juliana, 2005 ⁹²	Σιλδεναφίλη	1	38-42	ΠΑ	>οξυγόνωσης, ανατάξιμη υπόταση
Simiyu, 2006 ⁵³	Σιλδεναφίλη	2	38-42	ΠΑ	>οξυγόνωσης, ανάταξη ΠΠΥΝ
Kecskes, 2006 ⁵²	Σιλδεναφίλη	1	37	ΠνΥπ	>οξυγόνωσης
McNamara, 2006 ⁵⁵	Μιλρινόνη	9	39.25 +/- 2.76	Διάφορα	>οξυγόνωσης χωρίς ΣΥ
Bassler, 2006 ⁵⁶	Μιλρινόνη μετά από αποτυχία θεραπείας με iNO	4	38-42	Διάφορα	>οξυγόνωσης, αποσωλήνωση. ΕΑ σε 3/4 νεογνά
Baquero, 2007 ⁵¹	Σιλδεναφίλη	7	>35	Διάφορα	>οξυγόνωσης χωρίς ΣΥ
Goissen, 2007 ⁹³	Ανταγωνιστές ενδοθηλίνης (βοσεντάνη)	2	38-42	Μετάθεση μεγάλων αγγείων	>οξυγόνωσης

iNO: εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, ΥΑΑ: Υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια, ΠΑ: Περιγεννητική ασφυξία, ΠνΥ: Πνευμονική Υποπλασία, ΣΔΚ: συγγενής διαφραγματική, PGE1: προσταγλανδίνη E1, ΣΕΜ: σύνδρομο εισρόφησης μηχανίου, ΠΠΥΝ: παραμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού, ΣΥ: Συστηματική υπόταση, ΕΑ: Εγκεφαλική αιμορραγία

ση), ανάλογα με τη δόση, αλλά και τον τόνο του αγγειακού δικτύου στο οποίο επιδρούν.⁴ Συνεπώς η χρήση τους στη θεραπεία της ΠΠΥΝ δεν έχει εδραιωθεί. Η βοσεντάνη είναι ανταγωνιστής και των δύο τύπων υποδοχέων ενδοθηλίνης, έχει χορηγηθεί με επιτυχία σε ενήλικες, και θεωρείται μελλοντική επιλογή για τη θεραπεία της ΠΠΥΝ.⁴⁵

Αναστολείς διαύλων Ca²⁺: Έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, αλλά έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση επιπλοκών. Νεότερες μελέτες που αφορούν επιλεκτικά τη διλταζέμη (μειώνει τις πνευμονικές αντιστάσεις), αφήνουν ελπίδες για τη μελλοντική χρήση τους στη θεραπεία της ΠΠΥΝ.⁴

Θειικό μαγνήσιο (MgSO₄): Το MgSO₄ προκαλεί αγγειοδιαστολή με διάφορους μηχανισμούς. Αντα-

γωνίζεται την είσοδο του Ca²⁺ στις λείες μυϊκές ίνες, συμμετέχει στον μεταβολισμό των προσταγλανδινών, καταστέλλει την έκκριση κατεχολαμινών, ενεργοποιεί την sGC και μειώνει την απάντηση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων σε παράγοντες αγγειοσύσπασης. Σε υψηλές συγκεντρώσεις προκαλεί μνοχάλαση και αγγειοδιαστολή.⁴

Αδενοσίνη: Πρόκειται για τη γνωστή νουκλεοτιδική βάση, η οποία προκαλεί πνευμονική αγγειοδιαστολή μέσω απελευθέρωσης ενδογενούς NO. Δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα αλλά στις ελάχιστες περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκε ήταν αποτελεσματική και χωρίς παρενέργειες.⁴⁶

L-Αργινίνη: Η L-Αργινίνη αποτελεί μέρος του υποστρώματος του ενζύμου συνθετάση του NO, το οποίο βρέθηκε ότι υστερεί σε ποσότητα σε νεογνά

με ΠΠΥΝ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενδοφλέβια χορήγηση της σε αυτά τα νεογνά βελτιώνει την οξυγόνωση.⁴⁵

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (PDE inhibitors):

Οι φωσφοδιεστεράσες αποτελούν οικογένεια ενζύμων, που ελέγχουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση των νουκλεοτιδίων cGMP και cAMP, τα οποία παίζουν κεντρικό ρόλο στη διαβίβαση μηνυμάτων σε κυτταρικό επίπεδο και στη ρύθμιση του τόνου των αγγείων. Στον πνεύμονα βρίσκονται κυρίως τα ισομερή τους PDE 3 και PDE 5.⁴⁷ Πιο συγκεκριμένα οι εκλεκτικοί αναστολείς των PDE 3 και PDE 5 υποδοχέων οδηγούν σε υπερπόλωση της μεμβράνης των λείων μυκών κυττάρων και τελικώς στη χάλαση του μυϊκού περιβλήματος των πνευμονικών αγγείων.

Η διπυριδαμόλη είναι ένας μη ειδικός αναστολέας της PDE 5, που αυξάνει την αιματική ροή στους πνεύμονες και μειώνει την πνευμονική αλλά και τη συστηματική πίεση. Βελτιώνει την ανταπόκριση στη θεραπεία με iNO και αποτρέπει την υποτροπή της πνευμονικής υπέρτασης κατά τη μείωση του. Για τον λόγο αυτό προτείνεται η χορήγηση του σε συνδυασμό με το iNO.⁴⁸

Η ζαπρινάστη αποτελεί ειδικό αναστολέα της PDE 5, που προκαλεί εκλεκτική πνευμονική αγγειοδιαστολή, κυρίως σε συνδυασμό με NO. Χρησιμοποιείται σε πειραματικό στάδιο (ενδοφλέβια ή εισπνεύσιμη).⁴⁹

Μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι ο παράγοντας E4021, ειδικός αναστολέας της PDE 5, προκαλεί πτώση της πνευμονικής αντίστασης, μέσω της οδού του cGMP, εξαρτώμενη από τη συνθετάση του NO.⁵⁰

Σινδενναφίλη: Η σινδενναφίλη αποτελεί ειδικό αναστολέα της PDE 5 και έχει προκαλέσει εκλεκτική πνευμονική αγγειοδιαστολή σε ενήλικες και πειραματόζωα.⁴⁸ Έχει δοκιμαστεί σε κλινικό επίπεδο σε περιορισμένο αριθμό νεογνών. Ο Baquero και συν. βρήκαν ότι χορηγούμενη από το στόμα σε νεογνά με βαριά ΠΠΥΝ βελτίωσε τον δείκτη οξυγόνωσης, χωρίς να επηρεάζει τη συστηματική αρτηριακή πίεση και μείωσε τη θνητότητά τους.⁵¹ Ο Kecskes και συν περιέγραψαν την επιτυχή χορήγηση σιλδενναφίλης σε νεογνό με δευτεροπαθή ΠΠΥΝ λόγω πνευμονικής υποπλασίας, ενώ ο Simiyu και συν αντιμετώπισαν επιτυχώς δύο νεογνά που έπασχαν από ΠΠΥΝ με από του στόματος σινδενναφίλη.^{52,53} Τέλος η Amadu και συν παρουσίασαν μία περίπτωση επιτυχούς χορήγησης σιλδενναφίλης σε νεογνό όπου απέτυχε η συμβατική θεραπεία και δεν υπήρχε δυ-

νατότητα χρήσης ECMO ή χορήγησης iNO.⁵⁴ Πιστεύεται ότι η σινδενναφίλη θα αποτελέσει ασφαλή μελλοντική θεραπευτική επιλογή για την ΠΠΥΝ και όχι μόνο σε περιπτώσεις όπου η ECMO ή το NO δεν είναι διαθέσιμα.

Μιλρινόνη: Η μιλρινόνη είναι ειδικός αναστολέας της PDE 3, προκαλεί βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και μειώνει το μεταφορτίο της πνευμονικής αρτηρίας. Σε ενδοφλέβια χορήγηση βελτιώνει την οξυγόνωση και την καρδιακή συσταλτικότητα νεογνών με βαριά ΠΠΥΝ, που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με NO, χωρίς να επηρεάζει τη συστηματική πίεση.⁵⁵ Εντούτοις σε μία περίπτωση αναφέρεται ότι σε 3 από 4 περιπτώσεις χορήγησης της σε νεογνά με βαριά ΠΠΥΝ εκδηλώθηκε ενδοκοιλιακή αιμορραγία.⁵⁶ Πιθανώς η εισπνεύσιμη μιλρινόνη είναι πιο αποτελεσματική στην πνευμονική αγγειοδιαστολή απ' ό,τι η ενδοφλέβια και φαίνεται ότι πρέπει να ερευνηθεί περισσότερο η χρήση της με σκοπό την ομαλότερη αποδέσμευση από τη θεραπεία με NO.⁵⁷

Αναστολείς της rho-κινάσης (rho-kinase inhibitors):

Η πρωτεΐνη RhoA (Ras homolog gene family, member A) ανήκει σε μία ευρύτερη οικογένεια πρωτεϊνών που ονομάζονται GTPάσες, καθώς είναι συνδεδεμένες με την τριφωσφορική γουανοσίνη (guanosine triphosphate, GTP). Οι GTPάσες επιδρούν σε διάφορες λειτουργίες των κυττάρων, με κύριες τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους. Πιο ειδικά η RhoA πρωτεΐνη όπως και η πρωτεΐνη-υπόστρωμά της, η rho-κινάση αποτελούν ρυθμιστές του τόνου και της αρχιτεκτονικής των αγγείων. Συγκεκριμένα η rho-κινάση προάγει τη σύσπαση του μυϊκού περιβλήματος των αγγείων και θεωρείται ότι συμβάλλει στη διατήρηση της αυξημένης πνευμονικής αντίστασης ενδομήτρια.⁵⁸ Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι αναστολείς της rho-κινάσης φασουδίλη και ο παράγοντας Y-27632, προκαλούν πνευμονική αγγειοδιαστολή σε έμβρυα αμνών.⁵⁹ Φαίνεται ότι οι αναστολείς της rho-κινάσης αποτελούν ένα ακόμα μέσο για τη θεραπεία της ΠΠΥΝ στο μέλλον.

Ενεργοποιητές της διαλυτής γουανιλικής κυκλάσης (soluble guanylate cyclase, sGC): Είναι γνωστό ότι η sGC οδηγεί, μέσω της ενεργοποίησης της από το NO, στη παραγωγή της cGMP. Η cGMP με τη σειρά της προκαλεί αγγειοδιαστολή.⁵⁸ Ο BAY 41-2272 είναι ένας παράγοντας που προάγει τη λειτουργία της sGC και έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε

πειραματικά μοντέλα ΠΠΥΝ στην επίτευξη αγγειοδιαστολής.⁶⁰

Στους πίνακες 1, 2 και 3 φαίνονται συνοπτικά οι σημαντικότερες κλινικές και οι πειραματικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για τη θεραπεία της ΠΠΥΝ κατά την τελευταία δεκαετία.

Συμπέρασμα

Παρά τη βελτίωση της τριτοβάθμιας νεογνικής περιθαλψής, η ΠΠΥΝ αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες αναπνευστικής ανεπάρκειας και συνδέεται με υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας. Καθώς η μελέτη της παθοφυσιολογίας της ΠΠΥΝ συνεχώς εξελίσσεται, αυξάνεται και ο αριθμός των νεότερων φαρμακευτικών παραγόντων, που στοχεύουν στη διόρθωση των αλλοιώσεων που επέρχονται στον πνεύμονα σε κυτταρικό πλέον επίπεδο. Διαταραχές στην έκκριση του NO και στους παράγοντες που συμμετέχουν στη μεταβολική οδό παραγωγής του, φαίνεται ότι είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με την παθογένεση της ΠΠΥΝ. Καθώς περισσότεροι του ενός μηχανισμοί οδηγούν τελικά στη δημιουργία πνευμονικής υπέρτασης, η χορήγηση του NO μπορεί να μην αρκεί ως μονοθεραπεία. Έτσι το τελευταίο διάστημα αναφέρονται επιτυχείς προσπάθειες θεραπείας με το συνδυασμό ενός ειδικού πνευμονικού αγγειοδιαστολέα, όπως το iNO, και ενός μη ειδικού φαρμακευτικού αγγειοδιασταλτικού παράγοντα, με στόχο την πτώση των αγγειακών αντιστάσεων στον πνεύμονα, χωρίς να επηρεάζεται η συστηματική αρτηριακή πίεση.⁶¹

Summary

Persistent Pulmonary Hypertension of Newborn (PPHN) is potentially one of the most dangerous and rapidly aggravating diseases of the neonatal pulmonary vascular bed. It is characterized by failure of the normal circulatory transition that occurs after birth, due to the disturbed balance between vasodilating and vasoconstricting factors, resulting in hypoxemic respiratory failure. Despite the advances that have occurred in neonatal care, PPHN remains one of the most serious causes of neonatal respiratory failure. The use of inhaled Nitric Oxide (iNO) plays an important role in decreasing the mortality due to PPHN. Nevertheless some cases who were refractory to iNO suggested the need for additional therapeutic approaches. Recent studies have demonstrated that impaired Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) signaling may contribute to the pathogenesis of PPHN and it could be used in the PPHN treatment. It also has been shown that enhanced NO-cGMP activity through the use of cGMP-specific phosphodiesterase inhibitors (sildenafil), soluble guanylate cyclase activators (BAY 41-2272), superoxide scavengers (superoxide dismutase), and rho-kinase inhibitors (fasudil) can lead to potent and sustained pulmonary vasodilation in experimental PPHN. Overall, these laboratory studies suggest novel pharmacologic strategies for the treatment of refractory PPHN.

Key words: Persistent pulmonary hypertension of newborn, inhaled nitric oxide, endothelin, prostaglandin, vascular endothelial growth factor, Rho-kinase, cyclic guanosine monophosphate, phosphodiesterase inhibitors

Vasodilator therapy for management of Persistent Pulmonary Hypertension of Neonates

P. Karagianni, P. Bratsiou, N. Nikolaidis

B' NICU and Neonatology Department of Aristotle University of Thessaloniki, G.P.N. Papageorgiou, Thessaloniki

Correspondence: Karagianni Paraskevi
B' NICU and Neonatology Department of Aristotle University of Thessaloniki,
G.P.N. Papageorgiou
Ring road Nea Efkarpia, 54603, Thessaloniki
Tel: 3210693360, Fax: 2310693351
E-mail: karagpar@med.auth.gr

Βιβλιογραφία

1. Dakshinamurti S. Pathophysiologic Mechanisms of Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *Pediatric Pulmonology* 2005;39:492-503
2. Boden G, Bennett Ch. The management of Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *Current Paediatrics* 2004;14:290-297
3. Stayton L, Sheldon R. Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn (PPHN) for referring hospitals. *UTREACH (Office of perinatal Continuing Education)* 2004;39:1-4
4. Weinberger B, Weis K, Heck D, Laskin D, Laskin J. Pharmacologic therapy of Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *Pharmacology & Therapeutics*

- 2001;89:67-79
5. Kinsella J, Abman S. Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn (PPHN), Nitric Oxide Inhalation. *J Pediatr* 1995;126:855-856
 6. Tzao C, Nickerson P, Russel J, Gugino S, Steinhorn R. Pulmonary Hypertension Alters Soluble Guanylate Cyclase Activity and Expression in Pulmonary Arteries Isolated from Fetal lambs. *Pediatric Pulmonology* 2001;31:97-105
 7. Voelkel N, R. Vandivier W, Tuder R. Vascular endothelial growth factor in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290: 209-221
 8. Tang J, Markham N, Lin Y, McMurtry I, Maxey A, et al. Inhaled nitric oxide attenuates pulmonary hypertension and improves lung growth in infant rats after neonatal treatment with a VEGF receptor inhibitor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287: 344-351
 9. Lassus P, Turanlahti M, Heikkila P, Andersson L, Nuppenon U, et al. Pulmonary Vascular Endothelial Growth Factor and Flt-1 in Fetuses, in Acute and Chronic Lung Disease, and in Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;164:1981-1987
 10. Nadau S, Baribeau J, Janvier A, Perreault T. Changes in expression of Vascular Endothelial Growth Factor and its receptors in neonatal hypoxia induced pulmonary hypertension. *Pediatric Research* 2005; 58: 199-207
 11. Crass T, Markham N, Tuder R, Voelkel N, Abman S. Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283: 555-562
 12. Grover T, Parker T, Zenge J, Markham N, Kinsella J, et al. Intrauterine hypertension decreases VEGF expression and VEGF inhibition causes pulmonary hypertension in the ovine fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:508-517
 13. Grover T, Parker T, Abman S. Vascular Endothelial Growth Factor improves Pulmonary Vascular Reactivity and Structure in an Experimental Model of Chronic Pulmonary Hypertension in Fetal Sheep. *Chest* 2005;128: 614
 14. Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2005;6:111-116
 15. Perreault T. Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006;7:175-176
 16. Steinhorn R. Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *eMedicine Specialties*. 2007, Apr 19
 17. Suguihara C. Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77:17-24
 18. Kelly L, Wedwood S, Steinhorn R, Black S. Nitric Oxide decreases endothelin-1 secretion through the activation of soluble guanylate cyclase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286: 984-991
 19. Clark R, Kueser, T, Marshall W, Southgate M, Huckaby J et al. Low Dose Nitric Oxide for Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *NEJM* 2000;342:469-74
 20. Salguero K, Cummings J. Inhaled Nitric Oxide and Methemoglobin in Full-Term Infants with Pulmonary Hypertension. *Pulmonary pharmacology & Therapeutics* 2002;15:1-5
 21. Kusuda S, Shishida N, Miyagi N, Hirabayashi M, Tae-Jang K. Cerebral blood flow during treatment of pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;88:30-33
 22. Ellington M, O'Reilly D, Allred E, McCormick M, Wessel D, et al. Child health Status, Neurodevelopmental Outcome, and Parental Satisfaction in a Randomized, Controlled Trial of Nitric Oxide for Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107;1351-1356
 23. Finer N, Barrington K. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term preterm infants. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006 18;(4) CD000399
 24. Inhaled nitric oxide in term and near term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatrics* 2000;136:611-617
 25. Wedgwood S, Steinhorn R, Bunderson M, Wilham J, Lakshmirusimha S, et al. Increased hydrogen peroxide downregulates soluble guanylate cyclase in the lungs of lambs with Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289: 660-666
 26. Steinhorn R, Albert G, Swartz D, Russel J, Levine C, et al. Recombinant Human Superoxide Dismutase Enhances the Effect of Inhaled Nitric Oxide in Persistent Pulmonary Hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;164:834-839,
 27. Lakshmirusimha S, James R, Wedwood S, Gugino S, Kazzaz J, et al. Superoxide Dismutase Improves Oxygenation and Reduces Oxidation in Neonatal Pulmonary Hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;174:1370-1377
 28. Finer N, Barrington K. Nitric oxide therapy for the newborn infant. *Semin Perinatol* 2000;24: 59-65
 29. Ostrea E, Villanueva E, Natarajan G, Uy H. Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *Pediatric Drugs* 2006;8: 179-188
 30. Field D, Elbourne D, Truesdale A, Grieve R, Hardy P, et al. Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: the IN-

- NOVO multicentre randomized controlled trial. *Pediatrics* 2005;115:926-936
31. Wendel K, Nathan A. Inhaled Nitric Oxide. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2006;6:100-105
 32. Barrington K, Finer N. Inhaled Nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007 18;(3) CD000509
 33. Scott L, Cnaan A, Barnhart K. Cost-Effectiveness of Inhaled Nitric Oxide for the management of Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114: 417-426
 34. Moya M, Gow A, Califf R, Goldberg R, Stamler J. Inhaled ethyl nitrite gas for persistent pulmonary hypertension of the newborn, *Lancet* 2002;360:141-143.
 35. Moya M, Gow A, McMahan T, Toone E, Cheifetz I et al. S-nitrosothiol repletion by an inhaled gas regulates pulmonary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5792-97
 36. Paret G, Eyal O, Mayan H, Gilad E, Ben-Abraham R, et al. Endotracheal tolazoline: pharmacokinetics and pharmacodynamics in dogs. *Acta Paediatr.* 1999;88:1020-1023
 37. Paret G, Eyal O, Mayan H, Ben-Abraham R, Vardi A. Pharmacokinetics of endobronchial tolazoline administration in dogs. *Am J Perinatol.* 1999;16:1-6
 38. Parida SK, Baker S, Kuhn R, Desai N, Pauly TH. Endotracheal tolazoline administration in neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Perinatol.* 1997;17:461-464
 39. Kelly K, Porta N, Goodman D, Carroll C, Steinhorn R. Inhaled prostacyclin for term infants with Persistent Pulmonary Hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2002;141:830-2
 40. Sood B, Delaney-Black V, Aranda J, Shankaran S. Aerosolised PGE1 : A selective pulmonary vasodilator in neonatal hypoxemic respiratory failure results of a phase I/II open label clinical trial. *Pediatr Res.* 2004;56:579-585
 41. Bauer M, Wilkens H, Langer F, Shneider S, Lausberg H, et al. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;105: 1034-6
 42. Hislop A. Developmental biology of the pulmonary circulation. *Pediatric Respiratory Review* 2005;6: 35-43
 43. Ambalavanan N, Bulger A, Murphy-Ullrich J, Oparil S, Chen Y. Endothelin A Receptor Blockade Prevents and Partially Reverses Neonatal Hypoxic Pulmonary Vascular Remodeling. *Pediatric Research* 2005;57:631-636
 44. Perreault T, Berkenbosch J, Barrington K, Decker E, Wu C, et al. TBC3711, an ET(A) receptor antagonist, reduces neonatal hypoxia-induced pulmonary hypertension in piglets. *Pediatr Res.* 2001;50:374-83
 45. Stewart D, Cook L. Inhaled Nitric Oxide in the treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn- An update. *Business briefing: US Respiratory Care* 2006
 46. Patole S, Lee J, Whitehall J. Adenosine Infusion in the Management of a Micropremi Neonate with Pulmonary Hypertension. *Indian Pediatrics* 1998;36: 307- 310
 47. Essayan D. Cyclic nucleotide phosphodiesterases *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:671-680
 48. Travadi J, Patole S. Phosphodiesterase inhibitors for Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn : A Review *Pediatric Pulmonology* 2003;36:529-535
 49. Nagamin J, Hill L, Pearl R. Combined therapy with zaprinast and inhaled nitric oxide abolishes hypoxic pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2000;28:2420-2424
 50. Dukarm R, Steihorn R, Russel J, Satyan L, Swartz D, et al. Selective type 5 phosphodiesterase inhibition alters pulmonary hemodynamics and lung liquid production in near-term fetal lambs. *J Appl Physiol* 2005;99:2331-2336
 51. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas M, Sola A. Oral Sildenafil in infants with Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn : A Pilot Randomized Blinded Study. *Pediatrics* 2007;117:1077-1083
 52. Kecskes Z, Kent A, Reynolds G. Treatment of pulmonary hypertension with sildenafil in a neonate with spondyloepiphyseal dysplasia congenital. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2006;19:579-582
 53. Simiyu D, Okello C, Nyakundi E, Tawakal A. Sildenafil in the management of Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn: report of two cases .*East Afr Med J* 2006;83:337-40
 54. Amadu J, Abbad F. Severe Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn in a setting where limited resources exclude the use of inhaled nitric oxide: successful treatment with sildenafil. *Eur J Pediatr* 2005;164: 626-629
 55. McNamara P, Laique F, Muang- In S, Whyte M. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *Journal of Critical Care* 2006;21:217-223
 56. Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal Persistent Pulmonary Hypertension treated with milrinone: Four Case Reports. *Neonatology, Fetal and Neonatal Research* 2006;89
 57. Kissoon N. Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn is in its infancy. *Journal of Critical Care* 2006;21: 223
 58. Abman Steven. Recent Advances in the pathogenesis and Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn. *Neonatology* 2007;91:283-290
 59. Parker TA, Roe G, Grover TR, Abman SH. Rho Ki-

- nase activation maintains high PVR in the ovine fetal lung. *Am J Physiol* 2006;291:L976-L982
60. Deruelle P, Grover T, Abman S. Pulmonary vascular effects of nitric oxide-cGMP augmentation in a model of chronic pulmonary hypertension in fetal and neonatal sheep *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289:798-806
 61. Channick R, Rubin L. Combination therapy for pulmonary hypertension: A glimpse to the future? *Critical Care Medicine* 2000;28:896-897
 62. Dukarm RC, Morin F, Russell A, Steinhorn R. Pulmonary and systemic effects of the phosphodiesterase inhibitor dipyridamole in newborn lambs with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res.* 1998;44:831-837
 63. Dukarm RC, Morin F, Russell A, Steinhorn R, Perry B. The cGMP-specific phosphodiesterase inhibitor E4021 dilates the pulmonary circulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:858-865.
 64. Dötsch J, Demirakça S, Zepf K, Hänze J, Parida S. Recovery from withdrawal of inhaled nitric oxide and kinetics of nitric oxide-induced inhibition of nitric oxide synthase activity in vitro. *Intensive Care Med.* 2000;26:330-335
 65. Ichinose F, Erana-Garcia J, Hromi J, Raveh Y, Jones R, et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med.* 2001;29:1000-1005
 66. Shekerdeman LS, Ravn HB, Penny DJ. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1098-1102
 67. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics.* 1998;101:325-334
 68. Ko S, Chang Y, Park W. Clinical response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Korean Med Sci.* 1998;13:500-506
 69. Mercier J, Lacaze T, Storme L, Rozé J, Dinh-Xuan A, et al. Disease-related response to inhaled nitric oxide in newborns with severe hypoxaemic respiratory failure. French Paediatric Study Group of Inhaled NO. *Eur J Pediatr.* 1998;157:747-752
 70. Cornfield D, Maynard R, deRegnier R, Guiang S, Barbato J, et al. Randomized, controlled trial of low-dose inhaled nitric oxide in the treatment of term and near-term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics.* 1999;104:1089-1094
 71. Chen J, Su P, Chen F, Lee H. Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of term infants. *J Formos Med Assoc.* 2001;100:703-706
 72. Yamaguchi N, Togari H, Takase M, Hattori S, Yamanami S et al. A prospective clinical study on inhaled nitric oxide therapy for neonates in Japan. *Pediatr Int.* 2001;43:20-25
 73. Su BH, Lin TW, Lin HC, Tsai FJ, Peng CT. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: four-year experience in a single medical center. *Acta Paediatr Taiwan.* 2002;43:259-264
 74. Chotigeat U, Khorana M, Kanjanapatakul W. Outcome of neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with inhaled nitric oxide. *J Med Assoc Thai.* 2002 ;85:800-807
 75. Truog WE, Pallotto E, Clark P, Banks B, Kaftan HA et al. Interaction of endogenous endothelin-1 and inhaled nitric oxide in term and preterm infants. *Clin Sci (Lond).* 2002;103:294-297
 76. Lipkin P, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J et al and the I-NO/PPHN Study Group. Neurodevelopmental and medical outcomes of Persistent Pulmonary Hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr* 2002; 140:306-310
 77. Gupta A, Shantanu R, Sahni R, Bhutada A, Bateman D, et al. Inhaled nitric Oxide and Gentle Ventilation in the Treatment of Pulmonary Hypertension of the Newborn - a Single-Center, 5- Year Experience. *J Perinatol* 2002;22:435-441
 78. Schmörlzer G, Urlesberger B, Reiterer F, Haim M, Kutschera J et al. Inhalation therapy with nitric oxide in pulmonary hypertension: Comparison of preterm infants versus newborn infants. *Klin Pädiatr.* 2003;215:257-261
 79. Ichiba H, Matsunami S, Itoh F, Ueda T, Ohsasa Y et al. Three-year follow up of term and near-term infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatr Int.* 2003;45:290-293
 80. Truog W, Castor C, Sheffield M. Neonatal nitric oxide use: predictors of response and financial implications. *J Perinatol.* 2003;23:128-132
 81. Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, Devaskar UP, Hocker JR. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial. *J Perinatol.* 2003;23:98-103
 82. Hwang SJ, Lee KH, Hwang JH, Choi CW, Shim JW et al. Factors affecting the response to inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn infants. *Yonsei Med J.* 2004;45:49-55
 83. Lorch S, Cnaan A, Barnhart K. Cost-Effectiveness of Inhaled Nitric Oxide for the Management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114:417-426
 84. Sehgal A, Callander I, Stack J, Momsen T, Sterling-Levis K. Experience with inhaled nitric oxide therapy in

- hypoxic respiratory failure of the newborn. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2005;47:245-249
85. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Shimizu M, Takahashi S et al. Inhaled nitric oxide therapy might reduce the need for hyperventilation therapy in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinat Med.* 2006;34:333-337
86. Chotigeat U, Khorana M, Kanjanapattanakul W. Inhaled nitric oxide in newborns with severe hypoxic respiratory failure. *J Med Assoc Thai.* 2007;90:266-271
87. Chotigeat U, Khorana M, Kanjanapatakul W. Outcome of neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with inhaled nitric oxide. *J Med Assoc Thai.* 2002;85:800-807
88. Thébaud B, Saizou C, Farnoux C, Hartman JF, Mercier JC. Dypiridamole, a cGMP phosphodiesterase inhibitor, transiently improves the response to inhaled nitric oxide in two newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Intensive Care Med.* 1999;25:300-303
89. Saily K, al-Alaiyan S. The use of L-arginine [correction of F-arginine] and phosphodiesterase inhibitor (dipyridamole) to wean from inhaled nitric oxide. *Indian J Pediatr.* 2001;68:175-177
90. Daffa SH, Milaat WA. Role of magnesium sulphate in treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Saudi Med J.* 2002;23:1266-1269
91. Chandran S, Haqueb ME, Wickramasinghe HT, Wint Z. Use of magnesium sulphate in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Trop Pediatr.* 2004;50:219-223
92. Juliana AE, Abbad FC. Severe persistent pulmonary hypertension of the newborn in a setting where limited resources exclude the use of inhaled nitric oxide: successful treatment with sildenafil. *Eur J Pediatr.* 2005;164:626-629
93. Goissen C, Ghyselen L, Tourneux P, Krim G, Storme L, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn with transposition of the great arteries: successful treatment with bosentan. *Eur J Pediatr.* 2007 Aug 15 [Epub ahead of print].

Συντομογραφίες :

ΠΠΥΝ : παραμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού

NO : nitric oxide, μονοξειδίο του αζώτου

sGC: soluble guanylate cyclase, διαλυτή γουανιλική κυκλάση

iNO : inhaled nitric oxide, εισπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου

ΣΕΜ : σύνδρομο εισρόφησης μηχανίου

ΣΑΔ : σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

ΣΔΚ : συγγενής διαφραγματοκήλη

ET1 : ενδοθηλίνη 1

ETA : υποδοχείς ενδοθηλίνης Α

ETB : υποδοχείς ενδοθηλίνης Β

VEGF :Vascular Endothelial Growth Factor, παράγοντας αύξησης του αγγειακού ενδοθηλίου

Δ.Ο : δείκτης οξυγόνωσης

SNOs : S-nitrosothiols, S-νιτροζοθειώλια

ENO : ethyl nitrite, νιτροδες αιθύλιο

PGE1: prostaglandine E1, προσταγλανδίνη E1

MgSO4 : magnesium sulfate, θειϊκό μαγνήσιο

PDE : phosphodiesterase, φωσφοδιεστεράση

Rho-kinase: κινάση της ομάδας πρωτεϊνών Rho (Ras Homologe gene family)

cGMP: cyclic Guanosine Monophosphate, κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη

cAMP: cyclic Adenosine Monophosphate, κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη