

**7<sup>th</sup>** Μετεκπαιδευτική Ημερίδα της  
Ελληνικής Νεογνολογικής Εταιρείας  
**7<sup>th</sup>** Continuing Education Seminar  
of the Hellenic Neonatal Society



# Επίκαιρα Νεογνολογικά Θέματα: Αντιπαραθέσεις Hot topics in Neonatology: Controversies

**29** Ιανουαρίου 2011 ΟΛΥΜΠΙΑΚΟ ΜΟΥΣΕΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ  
**January 2011** OLYMPIC MUSEUM  
THESSALONIKI



*Δωρεάν Συμμετοχή*

**ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ - ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ  
FINAL PROGRAM - ABSTRACTS**



Υπό την Αιγίδα της Union of European Neonatal and Perinatal Societies (UENPS)  
Under the Auspices of the Union of European Neonatal and Perinatal Societies (UENPS)

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

Χαιρετισμός Προέδρου.....	4
Επιτροπές.....	6
Φορέας Διοργάνωσης.....	6
Επιστημονικό Πρόγραμμα.....	8-9
Ομιλητές / Πρόεδροι.....	12
Γενικές Πληροφορίες.....	14
Ευχαριστίες.....	15
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ.....</b>	<b>16-30</b>
<b>A' ΣΥΝΕΔΡΙΑ</b>	
Αντιεπιληπτική αγωγή στα νεογνά.....	16
<b>B' ΣΥΝΕΔΡΙΑ</b>	
Μεθαιμοραγικός υδροκέφαλος: Ποια είναι η προτιμότερη αντιμετώπιση;.....	18
<b>Γ' ΣΥΝΕΔΡΙΑ</b>	
Ανοικτός αρτηριακός πόρος: Προφυλακτική αντιμετώπιση Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	20
<b>Δ' ΣΥΝΕΔΡΙΑ</b>	
Έχουν θέση τα στεροειδή σήμερα στη MENN;.....	25
<b>Ε' ΣΥΝΕΔΡΙΑ</b>	
Μπορούμε να αποφύγουμε τη διασωλήνωση στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά τις πρώτες ώρες ζωής;.....	27
<b>ΔΙΑΛΕΞΗ</b>	
Είναι χρήσιμη η χορήγηση εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου στα πρόωρα νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια;.....	30

## CONTENTS

Welcome.....	5
Committee.....	7
Organizer.....	7
Scientific Program.....	10-11
Speakers-Chairpersons.....	13
General Information.....	14
Acknowledgements.....	15
<b>ABSTRACTS.....</b>	<b>16-30</b>
<b>SESSION A</b>	
Antiepileptic treatment in neonates.....	16
<b>SESSION B</b>	
Post-hemorrhagic hydrocephalus: what is the most preferable approach?.....	18
<b>SESSION C</b>	
Prophylactic treatment of Patent Ductus Arteriosus - Therapeutic intervention for Patent Ductus Arteriosus.....	20
<b>SESSION D</b>	
Do steroids have a place in the NICU?.....	25
<b>SESSION E</b>	
Can we avoid intubation of ELBW neonates within the first hours of life?.....	27
<b>LECTURE</b>	
Is the administration of inhaled nitric oxide to preterm neonates with respiratory failure beneficial?.....	30

## ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με μεγάλη χαρά σας προσκαλούμε να συμμετάσχετε στην 7η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα, «**Επίκαιρα Νεογολογικά Θέματα: Αντιπαραθέσεις**», την οποία διοργανώνει η Ελληνική Νεογολογική Εταιρεία, το Σάββατο 29 Ιανουαρίου 2011, στο Ολυμπιακό Μουσείο Θεσσαλονίκης.

Και αυτή τη φορά θα προσπαθήσουμε να προσεγγίσουμε ενδιαφέροντα θέματα, που μας απασχολούν στην καθημερινή κλινική πράξη, με τα νεότερα δεδομένα και με επιστημονική τεκμηρίωση.

Στην παρουσίαση των θεμάτων της ημερίδας, εκτός από εκλεκτούς Έλληνες συναδέλφους θα συμμετάσχουν και διακεκριμένοι ξένοι συνάδελφοι.

Η συμμετοχή σας θα συμβάλει σημαντικά στην επιτυχία της 7ης Μετεκπαιδευτικής Ημερίδας της Ελληνικής Νεογολογικής Εταιρείας.

Με εκτίμηση,

**Φανή Ανατολίτου**

Πρόεδρος της Ελληνικής Νεογολογικής Εταιρείας

## WELCOME ADDRESS

Dear colleagues,

It is with great pleasure that we are inviting you to participate in the 7th Continuing Education Seminar "**Hot topics in Neonatology: Controversies**" organised by the Hellenic Neonatal Society, on Saturday 29th January 2011, at the Olympic Museum in Thessaloniki.

Once again, we will try to approach interesting issues, with which we deal in our everyday clinical practice, on the basis of the latest data and scientific proof.

In addition to important Greek colleagues, prominent foreign colleagues will take part in this Seminar addressing some of the topics.

Your participation will greatly contribute to the success of the learning activities of the Hellenic Neonatal Society.

Yours sincerely,

**Fani Anatolitou**

President of the Hellenic Neonatal Society

## ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ & Δ.Σ. ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

**Φανή Ανατολίτου**, Πρόεδρος

**Κοσμάς Σαραφίδης**, Αντιπρόεδρος

**Γεώργιος Μπτσιάκος**, Γενικός Γραμματέας

**Μαρία Μπαλτογιάννη**, Ταμίας

**Σταυρούλα Γαβρίλη**, Μέλος

## ΦΟΡΕΑΣ ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗΣ

**Ελληνική Νεογνολογική Εταιρεία**

Μαιάνδρου 23, 11528, Αθήνα

**Τηλ.:** 210 7211845, **Fax:** 210 7215082

**Email:** info@neognologiki.gr, **website:** www.neognologiki.gr

## ORGANIZING COMMITTEE & EXECUTIVE COMMITTEE OF THE HELLENIC NEONATAL SOCIETY

**Fani Anatolitou**, President

**Kosmas Sarafidis**, Vice-President

**Georgios Mitsiakos**, Secretary General

**Maria Baltogianni**, Treasurer

**Stavroula Gavrili**, Member

## ORGANIZER

**Hellenic Neonatal Society**

23, Meandrou street, 11528 Athens

**Tel.:** +30 210 7211845, **Fax:** +30 210 7215082

**E-mail:** info@neognologiki.gr, **Website:** www.neognologiki.gr

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

09.00 - 09.30	Προσέλευση - Εγγραφές	
09.30 - 09.45	Έναρξη Χαιρετισμός Προέδρου Ελληνικής Νεογολογικής Εταιρείας Φ. Ανατολίτου	
09.45 - 10.35 Α' Συνεδρία	Προεδρείο: Ε. Μπούζα - Γ. Μπτσιάκος Αντιεπιληπτική αγωγή στα νεογνά <b>Ναι</b> Α. Ευαγγελίου	<b>Όχι</b> Ε. Αναστασιάδου
10.35 - 11.30 Β' Συνεδρία	Προεδρείο: Σ. Ανδρονίκου - Σ. Γαβρίλη Μεθαιμορραγικός υδροκέφαλος: Ποια είναι η προτιμότερη αντιμετώπιση; <b>Συντηρητική</b> Β. Σούμπαση-Γρίβα	<b>Χειρουργική</b> Γ. Σφακιανός
11.30 - 12.00	<b>Διάλειμμα - Καφές</b>	
12.00 - 13.40 Γ' Συνεδρία	Προεδρείο: Κ. Σαραφίδης - Ι. Σιγάλας Ανοικτός Αρτηριακός Πόρος: Προφυλακτική αντιμετώπιση Prophylactic treatment of Patent Ductus Arteriosus <b>Ναι/Yes</b> Σ. Ανδρονίκου	<b>Όχι/No</b> V. Fanos
	Ανοικτός Αρτηριακός Πόρος: Θεραπευτική παρέμβαση Therapeutic intervention for Patent Ductus Arteriosus <b>Συντηρητική/ Conservative</b> Β. Θανόπουλος	<b>Χειρουργική/Surgical</b> Π. Αζαριάδης

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

13.40 - 14.30 Δ' Συνεδρία	Προεδρείο: Α. Γούναρης - Φ. Ανατολίτου Έχουν θέση τα στεροειδή σήμερα στη MENN; <b>Ναι</b> Ι. Σιγάλας	<b>Όχι</b> Γ. Μπτσιάκος
14.30 - 15.10	<b>Ελαφρύ Γεύμα</b>	
15.10 - 16.00 Ε' Συνεδρία	Προεδρείο: Ε. Διαμαντή - Μ. Μπαλτογιάννη Μπορούμε να αποφύγουμε τη διασωλήνωση στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά τις πρώτες ώρες ζωής; <b>Ναι</b> Δ. Κωνσταντίνου	<b>Όχι</b> Κ. Σαραφίδης
16.00 - 16.45 Διάλεξη	Προεδρείο: Φ. Ανατολίτου - Κ. Σαραφίδης Είναι χρήσιμη η χορήγηση εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου στα πρόωρα νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια; Is the administration of inhaled nitric oxide to preterm neonates with respiratory failure beneficial? M. S. Luna	
16.45 - 17.30 Quiz	Προεδρείο: Δ. Κωνσταντίνου - Αικ. Γαϊτανά Κλινικά Quiz Νεογνό με υποτονία απο τη γέννηση - Αρκεί μία διαγνωση; Ε. Παπαϊωάννου Παράταση των σιτιστικών προβλημάτων σε πρόωρο νεογνό Μ. Γουδεσίδου Αιμάτωμα οσχέου σε νεογέννητο Μ. Σκορδαλά - Ρίτη	
17.30 - 17.45	<b>Λήξη - Συμπεράσματα</b>	

Στις αντιπαραθέσεις θα υπάρχει σύστημα ψηφοφορίας (συνεδρίες Α,Β,Γ,Δ,Ε)

## SCIENTIFIC PROGRAM

09.00 - 09.30	<b>Registrations</b>
09.30 - 09.45	<b>Opening</b> Address of the President of the Hellenic Neonatal Society, F. Anatolitou
09.45 - 10.35 <b>Session A</b>	<b>Chairpersons: E. Bouza – G. Mitsiakos</b> <b>Antiepileptic treatment in neonates</b> <b>Yes</b> <b>No</b> A. Evaggeliou E. Anastasiadou
10.35 - 11.30 <b>Session B</b>	<b>Chairpersons: V. Andronikou – S. Gavrili</b> <b>Post-hemorrhagic hydrocephalus: what is the most preferable approach?</b> <b>Conservative</b> <b>Surgical</b> V. Soubassi-Griva G. Sfakianos
11.30 - 12.00	<b>Coffee Break</b>
12.00 - 13.40 <b>Session C</b>	<b>Chairpersons: K. Sarafidis – I. Sigalas</b> <b>Prophylactic treatment of Patent Ductus Arteriosus</b> <b>Yes</b> <b>No</b> S. Andronikou V. Fanos <b>Therapeutic intervention for Patent Ductus Arteriosus</b> <b>Conservative</b> <b>Surgical</b> V. Thanopoulos P. Azariadis

## SCIENTIFIC PROGRAM

13.40 - 14.30 <b>Session D</b>	<b>Chairpersons: A. Gounaris – F. Anatolitou</b> <b>Do steroids have a place in the NICU?</b> <b>Yes</b> <b>No</b> I. Sigalas G. Mitsiakos
14.30 - 15.10	<b>Light lunch</b>
15.10 - 16.00 <b>Session E</b>	<b>Chairpersons: E. Diamanti – M. Baltogianni</b> <b>Can we avoid intubation of ELBW neonates within the first hours of life?</b> <b>Yes</b> <b>No</b> D. Konstantinou K. Sarafidis
16.00 - 16.45 <b>Lecture</b>	<b>Chairpersons: F. Anatolitou – K. Sarafidis</b> <b>Is the administration of inhaled nitric oxide to preterm neonates with respiratory failure beneficial?</b> M. S. Luna
16.45 - 17.30 <b>Quizzes</b>	<b>Chairpersons: D. Konstantinou – E. Gaitana</b> <b>Clinical Quizzes</b> <b>Neonatal hypotonia - Is a unique diagnosis enough?</b> E. Papaioannou <b>Prolonged feeding problems in premature neonates</b> M. Goudesidou <b>Scrotum haematoma in a neonate</b> M. Skordala - Riti
17.30 - 17.45	<b>Conclusions</b>

A voting system will be available during the Sessions (A,B,C,D,E)

## ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

<b>V. Fanos</b>	Professor in Pediatrics, Chief, Neonatal Intensive Care Unit, Puericultura Institute and Neonatal Section, Azienda Mista and University of Cagliari, Italy
<b>M.S. Luna</b>	Associate Professor in Pediatrics, Neonatal Intensive Care Unit, Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Madrid, Spain
<b>Π. Αζαριάδης</b>	Παιδοκαρδιοχειρουργός, Διευθυντής Παιδοκαρδιοχειρουργικής Κλινικής- Παιδοκαρδιοχειρουργικής ΜΕΘ, Ωνάσειο Καρδιολογικό Κέντρο, Αθήνα
<b>Ε. Αναστασιάδου</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Διευθύντρια, Νεογνολογικό Τμήμα και Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
<b>Φ. Ανατολίτου</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Διευθύντρια, Β' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Νοσοκομείο Παίδων "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ", Αθήνα
<b>Σ. Ανδρονίκου</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Καθηγήτρια Νεογνολογίας, Διευθύντρια Νεογνολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
<b>Σ. Γαβρίλη</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Επιμελήτρια, Νεογνολογικό Τμήμα & Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Π.Γ.Ν. Μαιευτήριο "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ"
<b>Αικ. Γαϊτανά</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Διευθύντρια, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
<b>Μ. Γουδεσιδου</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Επιμελήτρια, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
<b>Α. Γούναρης</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Νεογνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
<b>Ε. Διαμαντή</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Επίκ. Καθηγήτρια Νεογνολογίας, Α' Νεογνολογική Κλινική & Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
<b>Α. Ευαγγελίου</b>	Παιδιάτρος-Παιδονευρολόγος, Επίκ. Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδονευρολογίας, Δ' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης "ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ"
<b>Β. Θανόπουλος</b>	Αναπλ. Καθηγητής Παιδοκαρδιολογίας, Διευθυντής Τμήματος Επεμβατικής Παιδικής Καρδιολογίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
<b>Δ. Κωνσταντίνου</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Διευθυντής, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Μαιευτήριο ΙΑΣΩ, Αθήνα
<b>Γ. Μπτσιάκος</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Επιμελητής, Β' Νεογνολογική Κλινική και Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
<b>Μ. Μπαλτογιάννη</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Επιμελήτρια, Νεογνολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
<b>Ε. Μπούζα</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Διευθύντρια, Β' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Νοσοκομείο Παίδων "Αγία Σοφία", Αθήνα
<b>Ε. Παπαϊωάννου</b>	Εξειδικευμένη, Β' Νεογνολογική Κλινική και Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
<b>Κ. Σαραφίδης</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Επίκ. Καθηγητής Νεογνολογίας, Α' Νεογνολογική Κλινική & Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
<b>Ι. Σιγάλας</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Νεογνολογικό Τμήμα & Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
<b>Μ. Σκορδαλά-Ρίτη</b>	Παιδιάτρος- Νεογνολόγος, Διευθύντρια, Νεογνολογικό Τμήμα, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
<b>Β. Σούμπαση-Γρίβα</b>	Παιδιάτρος-Νεογνολόγος, Αναπλ. Καθηγήτρια Νεογνολογίας, Α' Νεογνολογική Κλινική & Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
<b>Γ. Σφακιανός</b>	Παιδονευροχειρουργός, Διευθυντής, Νευροχειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ", Αθήνα

## SPEAKERS - CHAIRPERSONS

<b>V. Fanos</b>	Professor in Pediatrics, Chief, Neonatal Intensive Care Unit, Puericultura Institute and Neonatal Section, Azienda Mista and University of Cagliari, Italy
<b>M.S. Luna</b>	Associate Professor in Pediatrics, Neonatal Intensive Care Unit, Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Madrid, Spain
<b>P. Azariadis</b>	Congenital and Pediatric Cardiothoracic Surgeon, Director of Pediatric Congenital Heart Disease Intensive Care Unit, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens
<b>E. Anastasiadou</b>	Pediatrician-Neonatologist, Director, Department of Neonatology and Intensive Care Unit, "Hippokrateio" General Hospital of Thessaloniki
<b>F. Anatolitou</b>	Pediatrician-Neonatologist, Director, Β' Neonatal Intensive Care Unit, "Agia Sofia" Children's Hospital, Athens
<b>S. Andronikou</b>	Pediatrician-Neonatologist, Professor of Neonatology, Director, Β' Neonatal Intensive Care Unit, Director of Neonatal Clinic, University Hospital of Ioannina
<b>M. Baltogianni</b>	Pediatrician-Neonatologist, Consultant, Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital of Ioannina
<b>E. Bouza</b>	Pediatrician-Neonatologist, Director, Β' Neonatal Intensive Care Unit, "Agia Sofia" Children's Hospital, Athens
<b>E. Gaitana</b>	Pediatrician-Neonatologist, Director, Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital of Larissa
<b>S. Gavrili</b>	Pediatrician-Neonatologist, Consultant, Department of Neonatology and Intensive Care Unit, University Hospital - Maternity Hospital "Alexandra", Athens
<b>M. Goudesidou</b>	Pediatrician-Neonatologist, Consultant, Α' Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital of Larissa
<b>A. Gounaris</b>	Pediatrician-Neonatologist, Associate Professor of Neonatology, University of Thessalia, University Hospital of Larissa
<b>E. Diamanti</b>	Pediatrician-Neonatologist, Assistant Professor of Neonatology, Α' Department of Neonatology and Intensive Care Unit, Aristotle University of Thessaloniki, "Hippokrateio" General Hospital of Thessaloniki
<b>A. Evaggeliou</b>	Pediatrician-Pediatric Neurologist, Assistant Professor of Pediatrics-Pediatric Neurology, D' Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, "G. Papageorgiou" General Hospital of Thessaloniki
<b>D. Konstantinou</b>	Pediatrician-Neonatologist, Director, Department of Neonatology and Intensive Care Unit, Maternity Hospital "Iaso", Athens
<b>G. Mitsiakos</b>	Pediatrician-Neonatologist, Consultant, Β' Department of Neonatology and Intensive Care Unit, Aristotle University of Thessaloniki, "G. Papageorgiou" General Hospital of Thessaloniki
<b>E. Papaioannou</b>	Resident, Β' Department of Neonatology and Intensive Care Unit, Aristotle University of Thessaloniki, "G. Papageorgiou" General Hospital of Thessaloniki
<b>K. Sarafidis</b>	Assistant Professor of Neonatology, Α' Department of Neonatology and Intensive Care Unit, Aristotle University of Thessaloniki, "Hippokrateio" General Hospital of Thessaloniki
<b>I. Sigalas</b>	Pediatrician-Neonatologist, Director, Department of Neonatology and Intensive Care Unit, University Hospital of Alexandroupolis
<b>M. Skordala-Riti</b>	Pediatrician-Neonatologist, Director, Department of Neonatology and Intensive Care Unit, University Hospital of Alexandroupolis
<b>V. Soumbassi-Griva</b>	Pediatrician-Neonatologist, Associate Professor of Neonatology, Α' Department of Neonatology and Intensive Care Unit, Aristotle University of Thessaloniki, "Hippokrateio" General Hospital of Thessaloniki
<b>G. Sfakianos</b>	Pediatric Neuro-surgeon, Director, Neurosurgical Clinic, "Agia Sofia" Children's Hospital, Athens
<b>V. Thanopoulos</b>	Pediatric Cardiologist, Associate Professor of Pediatric cardiology, Director of the Interventional Pediatric Cardiology, "Medical Center of Athens"

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Τόπος διεξαγωγής Ημερίδας

Ολυμπιακό Μουσείο, Αγ. Δημητρίου & 3ης Σεπτεμβρίου, 54636 Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 968531-2, Φαξ: 2310 968726

### Δωρεάν Συμμετοχή

### Σύστημα ψηφοφορίας στις αντιπαραθέσεις

### Γραμματεία Διοργάνωσης Ημερίδας



TRIAENA TOURS & CONGRESS A.E., Λεωφ. Συγγρού 206, 176 72 Αθήνα  
Τηλ: 210 7499300 - 210 7499353, Φάξ: 210 7705752  
E-mail: congress@triaenatours.gr, <http://www.triaenatours.gr>

### Μοριοδότηση

Η Ημερίδα αξιολογείται από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο με 6 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME credits) αναγνωρισμένα από την Ευρωπαϊκή Ένωση Ειδικευμένων Ιατρών (U.E.M.S.) στο πλαίσιο της Συνεχιζόμενης Ιατρικής Μεταπτυχιακής Εκπαίδευσης

## GENERAL INFORMATION

### Place

Thessaloniki Olympic Museum, Ag. Dimitriou & 3rd September street, 54636 Thessaloniki  
Tel.: +30 2310 968531-2, fax: +30 2310 968726

### Free Registration

A voting system will be available during the Sessions (A,B,C,D,E)

### Meeting's Secretariat



Triaena Tours & Congress S.A., 206, Syngrou Ave, 17672 Athens  
Tel. ++ 30 210 7499300 – 210 7499353, Fax ++ 30 210 7705752  
E-mail: congress@triaenatours.gr, <http://www.triaenatours.gr>

### CME Credits

The Meeting is accredited by the Hellenic Medical Association with 6 CME credits recognised by the European Union of Medical Specialists (UEMS).

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ / ACKNOWLEDGEMENTS

**Frieslandcampina Hellas**

**Pfizer**

**Chiesi Hellas S.A.**

**Medispes S.A.**

**Orphan Europe S.A.**

**Abbott Laboratories (Hellas) S.A.**

**Nestlé Hellas S.A.**

**Cana**

**Nutricia Advanced Medical Nutrition**

## ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ ANTIPILEPTIC TREATMENT IN NEONATES

### ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: ΝΑΙ / CONTROVERSY: YES

#### Νεογνικοί σπασμοί

#### Αθανάσιος Ευαγγελίου

4η Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Οι νεογνικοί σπασμοί είναι συχνά ανθεκτικοί στα συμβατικά αντιεπιληπτικά φάρμακα, ιδιαίτερα εκείνοι που σχετίζονται με υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια. Στους σπασμούς της κατηγορίας αυτής είναι πολύ σημαντικό να γίνεται πρώιμος διάγνωση υποκείμενων νόσων. Έτσι είναι πολύ σημαντικό να αποκλείονται και να θεραπεύονται έγκαιρα τυχόν υπάρχοντες μεταβολικοί ή λοιμώδεις παράγοντες.

Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση δεν έχει αλλάξει ουσιαστικά τα τελευταία χρόνια και συμπεριλαμβάνει θεραπεία με με φαινοβαρβιτάλη (20–40 mg/kg), φαινυτοΐνη (20 mg/kg), ή φωσφαίντοΐνη (δεν υπάρχει στην Ελλάδα) σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό. Ακόμα στην φαρμακευτική αντιμετώπιση ανήκουν οι βενζοδιαζεπίνες όπως η λοραζεπάμη (0.05–0.1 mg/kg) σαν επικουρική θεραπεία για ανθεκτικούς σπασμούς.

Οπωσδήποτε τα ανωτέρω αναφερόμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι πολύ συχνά αναποτελεσματικά. Έτσι και η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη είναι επιτυχημένες ή μερικώς επιτυχημένες σε λιγότερες από τις μισές περιπτώσεις νεογνικών σπασμών.

Εναλλακτική θεραπεία δεύτερης γραμμής αποτελεί η μιδαζολάμη, ένα φάρμακο με ποικίλη αποτελεσματικότητα και που η χρήση του περιορίζεται από την κατασταλτική της δράση. Η λιδοκαΐνη μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική αλλά και αυτού του φαρμάκου η χρήση περιορίζεται εξ' αιτίας της καρδιοτοξικής του δράσης.

Νεώτερα αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως η τοπιραμάτη και η λεβετιρασετάμη φαίνεται ότι θα μπορούσαν να βοηθήσουν οσάοσο οι κλινικές μελέτες είναι ακόμα περιορισμένες.

Ελπίδες δίνει η χρήση ενός καινούργιου αντιεπιληπτικού της βουμετανίδης που σχεδιάστηκε ειδικά για τους νεογνικούς σπασμούς και στηρίζεται στην ιδιαίτερη φυσιολογία του εγκεφάλου των νεογνών. Πιο συγκεκριμένα η βουμετανίδη δεσμεύει τους  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  (NKCC1) συνημεταφορείς. Οι συνημεταφορείς αυτοί υπερλειειτουργούν στην νεογνική ηλικία με αποτέλεσμα να παρατηρείται αύξηση του ενδοκυττάριου κλωρίου με αποτέλεσμα να έχουμε παράδοξη κινητικότητα του κλωρίου (από ενδοκυττάριο προς εξωκυττάριο χώρο) με επακόλουθο να μειώνεται ο επιληπτικός ουδός.

### ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: ΟΧΙ / CONTROVERSY: NO

#### Έφη Αναστασιάδου

Παιδιάτρος-Νεογολόγος, Διευθύντρια, Νεογολογικό Τμήμα και Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Μικρής διάρκειας σπασμοί που διαπιστώνονται ΗΕΓ, δε θα πρέπει να αντιμετωπίζονται. Η φαινοβαρβιτάλη, και η φαινυτοΐνη, παραμένουν τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Οι βενζοδιαζεπίνες, η πριμιδόνη και το βαλπροϊκό οξύ έχουν αναφερθεί εμπειρικά. Πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή στη δόση, καθώς η τοξικότητα συμβαίνει γρήγορα και υποχωρεί αργά. Κατά την χορήγηση της φαινοβαρβιτάλης παρατηρείται συχνά ερεθισμός στις φλέβες λόγω του pH και της ωσμωτικότητας, καθώς και καταστολή του αναπνευστικού. Εξαγγιείωση της φαινυτοΐνης προκαλεί φλεγμονή των ιστών και νέκρωση λόγω του υψηλού pH και της ωσμωτικότητας. Υψηλές συγκεντρώσεις φαινυτοΐνης στον ορό συνδέονται με σπασμούς και υπηλμία. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί στα νεογνά. Η τοξικότητα σε μεγάλης διάρκειας θεραπεία, περιλαμβάνει καρδιακές αρρυθμίες, υπόταση, νυσταγμό, ραχίτιδα, υπεργλυκαιμία και ποινισουλιναιμία. Η χολερυθρίνη

παίρνει τη θέση της στις θέσεις σύνδεσης με τις πρωτεΐνες αυξάνοντας το ελεύθερο φάρμακο, οπότε προσοχή θα πρέπει να δίνεται στα νεογνά με υπερχολερυθριναιμία. Το βαλπροϊκό Na δε συνιστάται λόγω της ηπατοτοξικής του δράσης. Η λοραζεπάμη χορηγείται σε δόση 0,05-0,1 mg/Kg IV και είναι βενζοδιαζεπίνη αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας σε μεγαλύτερα βρέφη και παιδιά. Η διαζεπάμη, αν και είναι αποτελεσματική στα νεογνά, δε χρησιμοποιείται για αρκετούς λόγους.

Εναλλακτικά, σαν αντι-Ε 2<sup>ης</sup> γραμμής, η θεραπεία με μιδαζολάμη IV, έχει ποικίλη αποτελεσματικότητα, που ακόμη υπολείπεται, της κατασταλτικής της δράσης στο αναπνευστικό, απ' ό,τι οι υψηλές δόσεις βαρβιτουρικών. Η υπόταση είναι επίσης συχνή παρενέργεια της μιδαζολάμης, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ναρκωτικά ή σε ταχεία χορήγηση. Νεότερα αντι-Ε όπως η τοπιραμάτη και η λεβετιρασετάμη έχουν αναφερθεί εμπειρικά να βελτιώνουν την οξεία φάση των σπασμών. Η λεβετιρασετάμη στη νεογνική περίοδο χρησιμοποιείται σαν αντιεπιληπτικό 2<sup>ης</sup> γραμμής σε σπασμούς ανθεκτικούς στη φαινοβαρβιτάλη και άλλα αντισπασμωδικά. Χορηγείται IV ή PO σε δόση 10mg/Kg, και η εμπειρία από τη χρήση της είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί καταστολή και ευερεθιστότητα. Η λιδοκαΐνη χρησιμοποιείται σε υποτροπιάζοντες ή παρατεταμένους σπασμούς, που δεν απαντούν στα φάρμακα πρώτης γραμμής. Δε συνιστάται η χορήγησή της με φαινυτοΐνη λόγω της δράσης της στην καρδιά. Η έγχυσή της σταματά αμέσως αν εμφανισθούν καρδιακές αρρυθμίες. Σημαντική βραδυκαρδία συμβαίνει σε ποσοστό 5%. Δεν είναι γνωστό, για πόσο συνεχίζεται η θεραπεία μετά από βραχείας διάρκειας νεογνικούς σπασμούς και κατά πόσο η διάρκεια της θεραπείας επηρεάζει την έκβαση.

Οι νεογνικοί σπασμοί μπορεί να είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία με αντι-Ε, που είναι αποτελεσματικά σε μεγαλύτερες ηλικίες, ιδιαίτερα όταν οι σπασμοί είναι συμπτωματικοί και αποτέλεσμα ΥΙΕ. Στη πραγματικότητα η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη είναι εξ ίσου αλλά ανεπαρκώς αποτελεσματικές, και όλα τα άλλα αντι-Ε χορηγούμενα μόνα τους ελέγχουν λιγότερους από τους μισούς ΗΕΓ διαπιστωμένους σπασμούς. Η δυναμική καταστροφή του αναπτυσσόμενου ΚΝΣ επιβάλλει την πρώιμη διακοπή τους κατά τη νεογνική περίοδο. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι από τις συχνότερες αιτίες εμβρυϊκών δυσμορφιών, νευροαναπτυξιακής καθυστέρησης και μικροκεφαλίας. Θεραπεία με βαρβιτουρικά τα πρώτα 3 χρόνια ζωής μπορεί να προκαλέσει έκπτωση γνωστικών λειτουργιών που παραμένει και στην ενήλικη ζωή.

Πειραματικές μελέτες επιβεβαίωσαν τη νευροτοξική δόσοεξαρτώμενη δράση της φαινυτοΐνης στο πρόσθιο εγκέφαλο και στη παρεγκεφαλίδα. Η φαινοβαρβιτάλη και η διαζεπάμη προκάλεσαν ευρεία αποπτωτική νευροεκφύλιση στους εγκεφάλους των πειραματόζωων. Χορηγήθηκε διαζεπάμη σε συνδυασμό με φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη με προφανή αποπτωτική νευροεκφύλιση με τον συνδυασμό διαζεπάμης και φαινοβαρβιτάλης να έχει τη καταστροφικότερη δράση. Μέχρι τώρα η τοπιραμάτη και η λεβετιρασετάμη δεν έχουν αποπτωτική δράση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη και το βαλπροϊκό προκάλεσαν σημαντική ελάττωση του βάρους των εγκεφαλικών ημισφαιρίων των πειραματόζωων.

Η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη και το βαλπροϊκό καταστέλλουν τη σύνθεση των νευροτροφινών BDNF και NT-3 με τελικό αποτέλεσμα ανισορροπία μεταξύ νευροπροστατευτικών και νευροκαταστρεπτικών μηχανισμών, που κατά την αναπτυσσόμενη περίοδο προάγουν την αποπτωτική νευροεκφύλιση.

Η περίοδος κατά την οποία, τα αντιεπιληπτικά προκαλούν νευροεκφύλιση, στους ανθρώπους, κυμαίνεται από το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης μέχρι αρκετά χρόνια μετά τη γέννηση. Η παρατήρηση ότι ο συνδυασμός των αντιεπιληπτικών προκαλεί περισσότερο προφανή νευροτοξική δράση παρέχει και την πιθανή εξήγηση της έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών μετά από πολυθεραπεία με αντι-Ε.

Συμπερασματικά, η καταστολή των σπασμών, είναι σπουδαίος θεραπευτικός στόχος, η επιπλέον βελτίωση της νευροαναπτυξιακής έκβασης, όμως είναι σαφώς κρίσιμη σπουδαιότητα.

### Βιβλιογραφία

- Frances E. Jencen: Neonatal Seizures: An update on Mechanisms and Management. Clin Perinatol 36 (2009)881-900.
- Bittigau Petra: Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. PROC Natl Acad Sci USA 2002;99(23):15089-94.
- Follet Pamela: Glutamate receptor-Mediated Oligodendrocyte Toxicity in Periventricular Leukomalasia: A Protective Role for Topiramate. The Journal of Neuroscience 2004;24(18): 4412-4420.
- Volpe JJ. Neurology of the newborn. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier;2008.
- Clancy RR. Prolonged Electroencephalogram Monitoring for Seizures and Their Treatment. Clin Perinatol 33 (2006) 649-665.

## ΜΕΘΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΣ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ: ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΠΡΟΤΙΜΟΤΕΡΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ; POST-HEMORRHAGIC HYDROCEPHALUS: WHAT IS THE MOST PREFERABLE APPROACH?

### ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ / CONTROVERSY: CONSERVATIVE

#### Μεθαιμορραγικός υδροκέφαλος: Ποια είναι η προτιμότερη αντιμετώπιση;

Βασιλική Σούμπαση-Γρίβα

Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Ανάπλ. Καθηγήτρια Νεογνολογίας, Α' Νεογνολογική Κλινική & Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

**Μεθαιμορραγικός υδροκέφαλος** είναι η προοδευτική διάταση των κοιλιών του εγκεφάλου λόγω διαταραχής της δυναμικής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) μετά από υποεπενδυματική –εγκεφαλική αιμορραγία (EA). Η συχνότητά του σχετίζεται με τη σοβαρότητα της EA. Κλινικά δεν μπορεί να γίνει διαχωρισμός μεταξύ της διάτασης μετά από περικολιακή εγκεφαλική ατροφία και αυτής που οφείλεται σε διαταραχή της δυναμικής του ENY. Στην πρώτη περίπτωση η διάταση είναι σταδιακή και σταθερή, ενώ στον υδροκέφαλο ή υποχωρεί ή επιτείνεται προοδευτικά.

Η εμφάνιση του υδροκεφάλου μπορεί να είναι οξεία εντός μερικών ημερών μετά την EA και οφείλεται σε διαταραχή απορρόφησης του ENY λόγω θρόμβων αίματος, ή υποξία – χρόνια εντός μερικών εβδομάδων λόγω αποφρακτικής αραχνοειδίτιδας στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο όπου συγκεντρώνεται το αίμα. Η απόφραξη του υδραγωγού είναι λιγότερο συχνή. Η βλάβη του εγκεφάλου που συμβαίνει στον υδροκέφαλο, είναι υποστρέψιμη εφόσον αντιμετωπιστεί σύντομα η διάταση. Πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση με επανειλημμένα υπερηχογραφήματα εγκεφάλου, παρακολούθηση του ρυθμού αύξησης της κεφαλής και της κλινικής εικόνας, εκτίμηση της ενδοκράνιας πίεσης και του δείκτη αντίστασης των εγκεφαλικών αγγείων. Τελικά δεν είναι σαφές από τις μέχρι τώρα μελέτες πόσα νεογνά με κοιλιακή διάταση είχαν τη «διάταση» λόγω εγκεφαλικής βλάβης και πόσα θα είχαν υποχώρηση της κοιλιακής διάτασης και καλή εξέλιξη χωρίς παρέμβαση. Πράγματι το πιο κριτικό στοιχείο για την πρόγνωση νεογνών με κοιλιακή διάταση είναι η έκταση της προηγηθείσας παρεγχυματικής βλάβης και ιδιαίτερα του περικολιακού αιμορραγικού εμφράκτου.

Το 50% των νεογνών με EA δεν παρουσιάζουν προοδευτική κοιλιακή διάταση και είναι κυρίως νεογνά με I και II βαθμού εγκεφαλική αιμορραγία και λίγα με III και IV βαθμού. 25% των νεογνών εμφανίζουν κοιλιακή διάταση η οποία δεν είναι προοδευτική και εν μέρει αφορά περιπτώσεις βλάβης της λευκής ουσίας όπως περικολιακή λευκομαλακία. Το υπόλοιπο 25% παρουσιάζει βραδεία προοδευτική διάταση των κοιλιών με σταθερή, σχεδόν φυσιολογική ενδοκράνια πίεση ή αυξημένη σε ένα μικρό ποσοστό. Για την αντιμετώπιση η κατηγορία αυτή των νεογνών υποδιαιρείται σε τέσσερις ομάδες με βάση την εξέλιξη της διάτασης.

**1) Ομάδα Α:** Βραδεία προοδευτική κοιλιακή διάταση που χαρακτηρίζεται από μέτρια διάταση, κατάλληλο ρυθμό αύξησης της κεφαλής σταθερό δείκτη αντίστασης (RI) στο Doppler με διάρκεια < 2 εβδομάδες. Επειδή τις περισσότερες φορές σταματά αυτόματα η αύξηση του μεγέθους των κοιλιών και αυτό συνήθως συμβαίνει 2 εβδομάδες, μετά την εμφάνιση της κοιλιακής διάτασης προτείνεται να μη γίνεται παρέμβαση πριν το διάστημα αυτό, παρά μόνο προσεκτική παρατήρηση του μεγέθους των κοιλιών, του ρυθμού αύξησης της κεφαλής της κλινικής κατάστασης και του RI στο Doppler. Το ερώτημα είναι αν η καθυστέρηση στην παρέμβαση περιμένοντας την αυτόματη υποχώρηση είναι καταστροφική για τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Η απάντηση είναι ότι πρώιμες διαταραχές είναι αναστρέψιμες και μόνιμες βλάβες αναπτύσσονται μόνον εάν η κατάσταση επιμένει για αρκετές εβδομάδες η εξελίσσεται σε ταχεία κοιλιακή διάταση.

**2) Ομάδα Β:** Επιμένουσα βραδεία προοδευτική κοιλιακή διάταση και μετά από τις 2 εβδομάδες από την εμφάνιση της διάτασης. Επειδή αυτόματη υποχώρηση μπορεί να συμβεί μέσα στις επόμενες 2 εβδομάδες (σύνολο 4 εβδομάδες από την εμφάνιση της διάτασης) θεωρείται λογική η παρακολούθηση του νεογνού εφόσον δεν παρουσιάζει ταχεία αύξηση του μεγέθους της κεφαλής ή σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, η σαφώς ανώμαλο RI στο Doppler εγκεφαλικών αγγείων και η πιθανότητα ταχείας εξέλιξης είναι μικρή (περιπτώσεις εγκεφαλικής αιμορραγίας I ή II βαθμού). Εάν η προοδευτική διάταση συνεχίζει στις 4 εβδομάδες ή εμφανισθούν

τα σημεία ταχείας προοδευτικής διάτασης, κρίνεται σκόπιμη η παρέμβαση με επανειλημμένες οφθωτικές παρακεντήσεις (ΟΝΠ). Ο χρόνος έναρξης θεραπείας είναι σημαντικός. Παρέμβαση πρέπει να γίνεται πρώιμα όταν ο κοιλιακός δείκτης ξεπεράσει την 97<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για την ηλικία του νεογνού και όχι τα 4 mm από την 97<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση. Η διάρκεια της θεραπείας με ΟΝΠ εξαρτάται από την απάντηση, διαρκεί συνήθως 2-3 εβδομάδες οπότε εάν η προοδευτική διάταση επιτείνεται, τοποθετείται κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση.

**3) Ομάδα Γ:** Ταχεία προοδευτική κοιλιακή διάταση. Στην ομάδα αυτή η διάταση είναι μέτρια έως σοβαρή με αυξημένη ενδοκράνια πίεση, ρυθμό αύξησης του μεγέθους της κεφαλής > 2cm την εβδομάδα, αύξηση του μεγέθους των κοιλιών στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου και αύξηση του RI στο Doppler εγκεφαλικών αγγείων). Η αντιμετώπιση συνίσταται σε επανειλημμένες ΟΝΠ ή σε κοιλιακή παροχέτευση (εξωτερική παροχέτευση ή τοποθέτηση υποδόριας δεξαμενής) και στη συνέχεια μόνιμη κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση.

**4) Ομάδα Δ:** Στην ομάδα αυτή ανήκουν τα νεογνά στα οποία σταμάτησε αυτόματα η πρόοδος της κοιλιακής διάτασης ή μετά από επανειλημμένες ΟΝΠ. Τα νεογνά αυτά παρακολουθούνται για ένα χρόνο.

### Βιβλιογραφία

Bassan H Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It Clin Perinatol 2009; 36: 737-762

Lee IC, Lee HS, Su PH, Liao WJ, Hu JM, Chen JY Posthemorrhagic Hydrocephalus in Newborns: Clinical Characteristics and Role of Ventriculoperitoneal Shunts. Pediatr Neonatol 2009; 50:26-32

McCrea HJ, Ment L R. The Diagnosis, Management, and Postnatal Prevention of Intraventricular in the Preterm Neonate. Clin Perinatol 2008;35: 777-792

Shooman D, Portess H Sparrow O. A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants. Cerebrospinal Fluid Research 2009; 6:1

Volpe JJ. Neurology of the newborn, 5th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, Elsevier 2008;557-73.

### ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ / CONTROVERSY: SURGICAL

#### Η αντιμετώπιση του μεθαιμορραγικού υδροκέφαλου της πρωρότητας

Γεώργιος Σφακιανός

Διευθυντής Νευροχειρουργικής Κλινικής, ΠΓΝ Παιδών «Η Αγία Σοφία»

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) αποτελεί τον κατ' εξοχήν προστατευτικό παράγοντα του εγκεφάλου. Ο ρυθμός παραγωγής του είναι περίπου 1-2 κ.ε. ανά 3 πρώτα λεπτά. Παράγεται κυρίως στα χοριοειδή πλέγματα και κυκλοφορεί τόσο εντός των κοιλιών όσο και στον ευρύτερο υπαραχνοειδή χώρο.

Ο υδροκέφαλος αποτελεί το κλινικό σύνδρομο που προέρχεται από την ενδοκράνια υπέρταση λόγω μη καλής ισοροπίας μεταξύ παραγωγής, κυκλοφορίας και παροχέτευσης του ENY.

Η αυτόματος εγκεφαλική αιμορραγία της πρωρότητας είναι η πιο συχνή εγκεφαλική αιμορραγία της νεογνικής ζωής. Η συχνότητα της είναι μεγαλύτερη στα πλέον πρόωρα νεογνά καθώς και στα μικρότερου βάρους. Συνήθως εμφανίζεται τις πρώτες 3-4 ημέρες της ζωής και προέρχεται από την υποεπενδυματική περιοχή του Μοντο. Παράγοντες αυξημένου κινδύνου εκτός των ανωτέρω, είναι η αυξημένη εγκεφαλική αιματική ροή, οι καρδιοπάθειες, οι πνευμονοπάθειες, η σήψη και η περιγεννητική ασφυξία.

Η βαρύτητα της διακρίνεται από τέσσερα στάδια, και ανάλογα με το στάδιο αλλάζει και η πρόγνωση αλλά και η θεραπεία από συντηρητική σε χειρουργική.

Η χειρουργική παρέμβαση ή επέμβαση, αποφασίζεται όταν η συντηρητική αγωγή δεν αποδίδει και κυρίως πρόκειται για τοποθέτηση εξωτερικής παροχέτευσης, ή μόνιμου παροχέτευσης του υδροκέφαλου (βαλβίδος). Η παροχέτευση του υδροκέφαλου εφαρμόζεται από το 1956 και πρόκειται για την πλέον σήμερα αποδεκτή λύση που σε αρκετά παιδιά προσδίδει φυσιολογικό μήκος και ποιότητα ζωής.

## ΑΝΟΙΚΤΟΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΣ ΠΟΡΟΣ: ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ PROPHYLACTIC TREATMENT OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS

**ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: ΝΑΙ / CONTROVERSY: YES**

**Προφύλαξη για ανοικτό βοτάλειο πόρο (NAI)**

Στυλιανή Ανδρονίκου

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Ο ανοικτός βοτάλειος πόρος είναι σημαντικό αίτιο νοσηρότητας για τα πολύ χαμηλού βάρους νεογνά (ΠΧΒΝ, <1500g) και τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους νεογνά (ΕΧΒΝ, <1000g). Η συχνότητα του ανοικτού βοτάλειου πόρου ανέρχεται σε 65-70% στα ΕΧΒΝ και στα νεογνά με ηλικία κύησης <29 εβδομάδων και το 85% εξ αυτών μπορεί να απαιτήσει θεραπεία (1,2). Στα ΠΧΒΝ η συχνότητα κυμαίνεται από 40-55% και σε μεγαλύτερα πρόωρα με ηλικία κύησης <33 εβδομάδων στο 25% (3). Το 34-40% του ανοικτού βοτάλειου πόρου κλείνει από μόνο του ακόμη και στα ΕΧΒΝ (1,2). Η αντιμετώπιση του σε πρόωρα νεογνά αποτελούσε ανέκαθεν πρόκληση για τον νεογνολόγο και συνεχίζει να είναι αντιφατική. Η προφυλακτική ή πρώιμη προ-συμπτωματική αγωγή εκθέτει τα πρόωρα ίσως άνευ λόγου σε φαρμακολογικούς παράγοντες και από την άλλη πλευρά η καθυστέρηση της αγωγής δυνητικά μειώνει τα ποσοστά της επιτυχούς φαρμακολογικής σύγκλισης. Το 2001 ο Knight περιέγραψε 3 στρατηγικές για την αντιμετώπιση ανοικτού βοτάλειου πόρου και η μία εξ αυτών αναφέρεται στη θεραπεία όλων των νεογνών σε αυξημένο κίνδυνο τις πρώτες 24 ώρες μετά τη γέννηση (4). Για προφύλαξη έχουν χρησιμοποιηθεί η ινδομεθακίνη (ενδοφλέβια) (5), η ιβουπροφένη (ενδοφλέβια ή per os) (6), και η χειρουργική σύγκλιση (7). Τα αποτελέσματα για την προφυλακτική χορήγηση της ινδομεθακίνης (5) (19 μελέτες, 2,800 πρόωρα νεογνά), έδειξαν βραχυπρόθεσμα οφέλη: μείωση του συμπτωματικού ανοικτού βοτάλειου πόρου, της ανάγκης για χειρουργική σύγκλιση, και τη συχνότητα σοβαρής ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, με εξαίρεση την μελέτη TIPP που δεν βρήκε διαφορά. (8). Μειονεκτήματα: 2 μελέτες παρείχαν >60% των αποτελεσμάτων. Η νευροαναπτυξιακή εξέλιξη δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στους 18 μήνες που μπορεί να μην είναι επαρκής χρόνος για τον εντοπισμό προβλημάτων αντίληψης που εμφανίζονται αργότερα (9). Η προφυλακτική χορήγηση ιβουπροφένης (6) (8 μελέτες, 867 νεογνά) σε σύγκριση με νεογνά που πήραν ή όχι placebo, έδειξε μείωση της ανάγκης για rescue ή χειρουργική θεραπεία. Μειονεκτήματα η αρνητική επίδραση στη νεφρική λειτουργία (ολιγουρία, αύξηση της κρεατινίνης ορού) και δυνητική αύξηση της σήψης, χωρίς άλλες σημαντικές διαφορές στη νοσηρότητα. Η χειρουργική σύγκλιση του βοτάλειου πόρου (7) (1 μελέτη, 84 ΕΧΒΝ), έδειξε σημαντική μείωση νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (στάδιο II ή III), χωρίς σημαντική επίπτωση στην θνησιμότητα, ενδοκοιλιακή αιμορραγία III ή IV βαθμού, βρογχοπνευμονική δυσπλασία και αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας. Με τα παρόντα δεδομένα, η ινδομεθακίνη έχει μια υπεροχή ως προς την προφύλαξη ενδοκοιλιακής αιμορραγίας όταν χορηγείται προφυλακτικά σε ΠΧΒΝ, και τα δεδομένα για τα οφέλη της προφύλαξης με χειρουργική σύγκλιση είναι ελάχιστα.

### Βιβλιογραφία

1. Bancalari E, Claure N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005 ;88 :192-201
2. Chiruvolu A, Jaleel MA. Therapeutic management of patent ductus arteriosus. *Early Human Development* 2009 ;85 :151-1552.
3. Keady S, Grosso A. Ibuprofen in the management of neonatal patent ductus arteriosus. *Intensive and Critical Care Nursing* 2005;21:56-58
4. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Semin Neonat* 2001;6:63-73
5. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 ;7:DOI:101002/14651858.CD 000174.pub2
6. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth

weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 ;1:DOI:101002/14651858.CD 0004213.pub2

7. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for preventing mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 ;1:DOI:101002/14651858.CD 0004213.pub2

8. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Nipralani MH, Nwaesei C, Vincer MD, and the TIPP investigators. *J Pediatr* 2006;148:730-734

9. Roberts G, Anderson PJ, De Luca C, Doyle LW, The Victorian Infant Collaborative Study Group. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2010 ;95:F90-F94

**ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: ΟΧΙ / CONTROVERSY: NO**

**Against the prophylaxis for patent ductus arteriosus in preterm newborns**

Vassilios Fanos\*, Michele Pusceddu°, Angelica Dessì, Anna De Magistris, Maria Antonietta Marcialis°

Neonatal Intensive Care Unit, Puericulture Institute and Neonatal Section, Azienda Mista and University of Cagliari - Italy

### Introduction

Management of PDA include the 'symptomatic treatment', the 'targeted treatment', and the 'prophylactic treatment' of all at risk neonates within the first 24 hours of life. In this presentation we will approach only the prophylactic treatment. It must be underlined that prophylactic trials have the potential to examine the role of PDA on the incidence of IVH or pulmonary hemorrhage, that normally happens in the first moments of life, whereas the symptomatic trials would not be able to examine this relationship. Conversely, the symptomatic trials might be able to examine the relationship between PDA and NEC, that happens later in postnatal life, whereas the prophylactic trials would be unlikely to do so (Clyman R & Chorne L 2007).

### Surgical prophylaxis

Only one eligible study that enrolled 84 ELBW infants was identified. The prophylactic group had ductal ligation performed within 24 hours of life following a pre-specified protocol, while the control group received standard care without indomethacin (Cassady G 1999). Prophylactic surgical ligation of the PDA did not decrease mortality or BPD in ELBW infants. A significant reduction of stage II or III NEC was noted. Based on the current evidence, the high rate of spontaneous closure, availability of effective safe medical therapies, and the potential short and long-term complications of surgical ligation, the use of such prophylactic surgical therapy is not indicated in the management of the preterm infants (Mosalli R 2008). In a recently reexamination by the authors of this controlled trial, prophylactic ligation significantly increased the incidence of BPD (defined as a supplemental oxygen requirement at 36 weeks postmenstrual age) and the incidence of mechanical ventilation at 36 weeks. The findings suggest that although surgical prophylactic ductal ligation eliminates the PDA, it may contribute to the very problem it is trying to prevent. Experimental studies have been initiated to answer to this question (Clyman J 2009). In premature baboons, although ligation eliminates the PDA, it does not improve pulmonary mechanics or increase alveolar surface area and produces a significant increase in the expression of genes involved with pulmonary inflammation (COX-2, TNF-alpha, and CD14), and a significant decrease in alpha-ENaC sodium channel expression. These changes may decrease the rate of alveolar fluid clearance and contribute to the lack of improvement in pulmonary mechanics after PDA ligation (Waleh N 2010). Surgical closure of a PDA reduced mortality to almost a significant extent (?). However, neurosensory impairment was also significantly increased by 18 months of age, as were retinopathy of prematurity and BPD (Kabra NS 2007). These findings are also supported by others (Chorne N 2007). Furthermore it has been shown that there is a general association between (any) surgery in the neonatal period and neurosensory impairment at five years of age indicating that surgery (and anesthesia) might be independent risk factors in very low birth weight infants (Victorian Infant Coll Study 1996).

### Prophylaxis with ibuprofen

Prophylactic use of ibuprofen decreased the incidence of PDA, decreased the need for rescue treatment with cyclo-oxygenase inhibitors and decreased surgical closure. (Shah SS Cochrane 2006) However, in the control group, the PDA closed spontaneously by day three in 58% of the neonates. Prophylactic treatment therefore exposes a large proportion of infants unnecessarily to a drug that has concerning renal side effects without conferring any important short-term benefits. Prophylactic treatment with ibuprofen is not recommended. Until long-term follow-up results are published from the trials included in this updated review, no further trials of prophylactic ibuprofen are recommended.

It has very recently demonstrated that CYP2C8 and 2C9 polymorphisms did not appear to be involved in PDA response to ibuprofen in preterm infants and cannot be used to optimize the ductal closure rate by modulating ibuprofen dosing strategy. Interethnic differences in the neonatal PDA clinical course should be further explored and correlated to ibuprofen pharmacokinetics (Durrmeyer X, 2010).

### Prophylaxis with indometacin

After the initial small trials other studies must be quoted: Ment LR 1994, Schmidt B 2001, Vohr BR 2003. The messages from these studies are that prophylaxis with indometacin is associated with a reduction of severe IVH (from 34 to 10%) in PT with BW < 1250 g, that indometacin reduces surgical ligation (NNT = 20), but it doesn't seem to have effect on long term neurodevelopment or cerebral paralysis at years 4.5. Conversely it increase CLD. (Cordero L 2007) found no differences in severe IVH between prophylaxed and controls. On the contrary in a paper from Asia incidence of IVH and other bleeding was higher in prophylaxed so that the trial was closed anticipately (Kumar Nair PA 2004).

This systematic review (Fowley PW Cochrane 2010) of 19 randomised controlled trials in which more than 2800 preterm infants participated found evidence that prophylactic indometacin does not have a substantial effect on mortality or neuro-developmental outcomes. The homogeneity in the meta-analyses and the narrow confidence intervals around the estimates of effect suggest that small but potentially important effects are unlikely to exist and that further trials of this intervention are not a research priority. With regard to secondary outcomes, the available evidence indicates that prophylactic administration of indometacin has short term benefits including a reduction in the incidence of symptomatic PDA, the need for surgical PDA closure, and the incidence of severe IVH. Safety concerns have largely been allayed. The available data indicate that any indometacin-associated renal impairment is transient and there is no evidence that prophylactic indometacin affects the risk of NEC or clinically-important bleeding. In a paper by Madan (Madan 2009) 29% of patients out of 881 ELBW received indometacin prophylaxis within the first 24 hours of life: a border line increase of NEC in subjects receiving prophylaxis followed by the indometacin therapy. The consequences of treatment for PDA (pharmacological side effects and surgery) might be more harmful to the infant than the presence of a PDA itself (Bose CL 2006, Clyman R & Chorne N 2007). Moreover concern has been expressed on NSAIDs long term effects on the kidneys of ELBW. In fact ELBW treated with NSAIDs and aminoglycosides present at 7 years a renal volume < 10<sup>o</sup> percentile in 40% of cases and this is associated with alpha1microglobulinuria (Zaffanello et al. 2010). Some recent data on long term alterations in preterm children treated or not with indometacin at school age are very interesting (Gozzo Y 2009, Mullen 2010 KM). Indometacin prophylaxed newborns present at 12 years increased gray matter in the left inferior parietal lobe, which is responsible for phonologic processes. Males have better phonological scores than saline treated males (Ment L, Nov 2010). Again indometacin prophylaxed newborns have greater in the left lingual lobe at 8 years, but there is not an influence on reading. Finally newborns prophylaxed at birth have increased better connectivity between specific areas of the two emispheres (from the right BA 40 and BA 44-45 to the left BA 22). However, despite these findings, indometacin did not affect intellectual function among preterm children (Luu TM 2009, Luu TM 2009 bis).

### New developments

It has been hypothesized that **genetic factors** play a significant role in PDA physiopathology. (Bokenkamp R 2009), either from studies on zygosity Bhandari V, J 2009), either with studies on single nucleotide polymorphisms (SNPs) Dagle JM 2009). Again the presence of the rs2817399(A) allele of the gene TFAP2B) are associated with PDA that fail to close during prostaglandin inhibition, affecting a common set of genes that increase the risk of persistent PDA after birth. Studying baboon some authors believe that calcium- and potassium

channels may play a significant role in closing the preterm ductus during prostaglandin inhibition and may be potential targets for future pharmacologic manipulations (Waleh N 2010). Thus the lesson from knowledge of the genes responsible for maintaining the balance between patency and closure and related epigenetic factors is an important step toward developing pharmacogenetic strategies tailored to individual genomes. A better understanding of the genetic background of this developmental process can help develop new strategies in order to manipulate the DA in premature infants, neonates with ductal-dependent cardiac anomalies, and patients with syndromic and non-syndromic PDA (Bokenkamp R 2009). The practical message is that, if these data are true, we must individualize treatment and prophylaxis in the use of NSAIDs (Fanos V 2010). Metabolomic could give the answer to this question (Atzori L 2010 e Atzori L 2011). In fact, a metabolic signature for patent ductus arteriosus in preterm infants has been identified using NMR-based metabolomic analysis of urine. With first urine collected at birth it is possible to anticipate in newborns the persistence or not of PDA at day 4.

Point of interest is the role of **platelets** in pathophysiology of PDA.

Lower platelet counts have been reported to be associated with a higher failure rate of indomethacin-induced PDA closure in human newborns (Boo NY 2006). Recent excellent studies underlie the fact that platelets may be crucial for DA closure by promoting thrombotic sealing of the constricted DA and luminal remodeling (Ekhtler K 2010).

Exposure of premature infants to unintended vasodilatory stimuli (**drugs** with unexpected effect on PDA) may be one of the risk factors for PDA that is under recognized: gentamicin cimetidine and heparin are examples (Reese J 2010).

### Conclusions

We want to suggest 10 good reasons to definitively abandon prophylaxis. 1) DA closes spontaneously in 58% of patients; 2) Surgical prophylaxis cannot be recommended since it significantly increases the incidence of BPD. 3) Prophylaxis with ibuprofen cannot be recommended as it does not prevent IVH (Sekar KC 2008); 4) Routine prophylaxis with indometacin cannot be recommended for prevention of long term morbidities and mortality especially in centers where severe IVH is comparable to national average and surgical complications are minimal (Chirovolou A 2009); 5) In Europe only 5% of neonatologist use prophylaxis (data from a recent review) (Guimaraes H 2009) and in USA only 23% perform it; 6) Commonly used NSAIDs) are associated with important short term (and probably) long term side effects; 7) Prophylaxis with indometacin exposes a newborns who will never have a pathology (persistent PDA) to side effects of drugs (unethical); 8) Differences in genetics, ethnicity, gender, history, biohumoral profiles and also in procedures in single centers make extremely difficult to predict efficacy/safety; 9) Epigenetic influences, at the moment not completely known, can further complicate the scenario; 10) New technologies, such as pharmacogenomics and, namely, pharmaco-metabolomics will allow a personalized neonatal medicine (Fanos V 2010).

### ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ / CONTROVERSY: CONSERVATIVE

#### Μη χειρουργική σύγκλειση του ανοικτού αρτηριακού πόρου σε πρόωρα νεογνά

Βασίλειος Θανόπουλος

MD, PhD, Ιατρικό Αθηνών

Η σύγκλειση του ανοικτού αρτηριακού πόρου στα πρόωρα νεογνά μέχρι πρόσφατα γινόταν αποκλειστικά με θωρακοτομή και απολίνωση. Εν τούτοις, πολύ πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να γίνει με τοποθέτηση ειδικών coils μέσω καθετήρα. Η εξέλιξη αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική διότι με την μη-χειρουργική σύγκλειση αποφεύγονται οι επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης στα ιδιαίτερα επιβαρυσμένα αυτά μικρά νεογνά.

## ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ / CONTROVERSY: SURGICAL

Πρόδρομος Αζαριάδης

Δ/ντής ΚΧ Τμήματος Παιδών & Συγγενών Καρδιοπαθειών Ω.Κ.Κ.

Ο ανοικτός Αρτηριακός (Βοτάλειος) πόρος (patent ductus arteriosus, PDA), αποτελεί το 5-10% του συνόλου των συγγενών καρδιοπαθειών και απαντά δυο φορές συχνότερα σε θήλεις. Η απολίνωση του είναι η πρώτη (1938 από τον R. Gross) επιτυχή επέμβαση που έγινε για συγγενή καρδιοπάθεια. Σήμερα διαθέτουμε διάφορα θεραπευτικά σχήματα για ένα ασθενή με PDA. Φαρμακευτική αγωγή για ένα πρόωρο νεογνό (indomethacin), σύγκλιση με ελάσματα ή συσκευή στο εργαστήριο καθετηριασμού, θωρακοσκοπικά και τέλος με θωρακοτομή (απολίνωση ή διατομή του Βοταλείου).

Ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας:

**A.** Πρόωρα νεογνά που δεν είναι υποψήφια για λήψη indomethacin ή σ' αυτά που έχει αποτύχει η θεραπεία και βρίσκονται σε καρδιακή ανεπάρκεια. Η πρώιμη χειρουργική σύγκλιση σ' αυτήν την ομάδα ασθενών είναι ασφαλής με πολύ μικρή θνητότητα και νοσηρότητα και συνοδεύεται με μείωση α) της ανάγκης για μηχανικό αερισμό, β) χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο και γ) του ποσοστού της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και οπισθοφακικής ίνωσης.

**B.** Σε βρέφει και μεγαλύτερα παιδιά ακόμη και επί απουσίας συμπτωμάτων. Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία PDA συνοδεύεται με μείωση του προσδόκιμου χρόνου επιβίωσης. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τον εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο της επέμβασης, την δικαιολογεί απόλυτα.

Εάν υφίσταται αριστερο-δεξιά διαφυγή διαμέσου του PDA, η χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται ακόμη και επί παρουσίας πνευμονικής υπέρτασης.

**Γ.** Σε ενήλικες η παρουσία αριστερο-δεξιάς διαφυγής αποτελεί ένδειξη σύγκλισης. Ισορροπημένη όμως αριστερο-δεξιά διαφυγή ή δεξιο-αριστερά τοιαύτη δια μέσω του PDA αποτελεί αντένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση.

Η χειρουργική σύγκλιση του ανοικτού Βοταλείου σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, ασβεστοποίηση του τοιχώματος του ή με «κοντό» και ευρύ πόρο, απαιτεί την χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (εξωσωματικής κυκλοφορίας) για ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη σύγκλιση.

Ενδοπερικαρδιακή απολίνωση του Βοταλείου γίνεται επίσης σε όλες τις επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς που υπάρχει ανοικτός πόρος έστω και επί υποψίας.

Ο ανοικτός Βοτάλειος σήμερα μπορεί να κλείσει και με θωρακοσκοπική επέμβαση. Περιορισμοί της μεθόδου αποτελούν η μεγάλη καμπύλη εκμάθησης και η χρήση διοισοφαγίας υπερηχογραφίας σε νεογνά και βρέφει ενώ πλεονέκτημα είναι η σύντομη νοσοκομειακή παραμονή και τα λιγότερα μετεγχειρητικά ενοχλήματα του ασθενούς.

Συγκρίνοντας τέλος την χειρουργική με την επεμβατική μέθοδο σύγκλισης, παρατηρείται ένα μικρότερο ποσοστό πλήρους σύγκλισης με τις διαδερμικές συσκευές καθώς και ένα μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών (2,7% με 0,2%) σε σχέση με την χειρουργική επέμβαση.

Τα σύγχρονα Κέντρα αντιμετώπισης συγγενών καρδιοπαθειών έχουν πρωτόκολλα για τον τρόπο αντιμετώπισης του PDA τείνουν δε να προτιμούν την διαδερμική μέθοδο για μικρούς προς μέτριους Βοταλείους και την χειρουργική για μέτριους προς μεγάλους πόρους.

Ατενίζοντας το μέλλον, ο ανοικτός Βοτάλειος μπορεί να γίνει η πρώτη συγγενής καρδιοπάθεια που θα αντιμετωπιστεί με γενετική τροποποίηση.

## Δ' ΣΥΝΕΔΡΙΑ/SESSION D

### ΕΧΟΥΝ ΘΕΣΗ ΤΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΣΗΜΕΡΑ ΣΤΗ ΜΕΝΝ; DO STEROIDS HAVE A PLACE IN THE NICU?

#### ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: ΝΑΙ / CONTROVERSY: YES

##### Η θετική άποψη

Ιωάννης Σιγάλας

Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Νεογνολογικό Τμήμα και Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Τα στεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί σχεδόν για κάθε ανθρώπινη νόσο για την οποία δεν έχει βρεθεί αποτελεσματική θεραπεία. Στην περιγεννητική ιατρική δεν υπάρχει άλλη φαρμακευτική ουσία που να έχει δημιουργήσει τόσο αντιπαράθεση, και για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα, όσο η χρήση των στεροειδών στα έμβρυα και νεογνά.

Οι σπουδαιότερες χρήσεις τους είναι η προγεννητική τους χορήγηση για την ωρίμανση των εμβρυϊκών πνευμόνων και μετά τη γέννηση για την θεραπεία ή και για την πρόληψη της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας. Προγεννητικά περισσότερο συχνά χρησιμοποιείται η βηταμεθαζόνη, ενώ μετά τη γέννηση η δεξαμεθαζόνη. Δεν έχουν καταγραφεί πρώιμες ή αψώτερες, μετά από 31 χρόνια, ανεπιθύμητες παρενέργειες μετά από τη χορήγηση ενός σχήματος βηταμεθαζόνης προγεννητικά. Η χορήγηση ενός σχήματος περιλαμβάνεται στα πρωτόκολλα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Περιγεννητικής Ιατρικής (European Consensus Guidelines 2010 Update)

Η χορήγηση κορτικοειδών στη νεογνική ηλικία είχε αρχικά σαν στόχο την θεραπεία του ΣΑΔ. Στη συνέχεια μελετήθηκε η αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία ή και πρόληψη της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ). Έτσι βρέθηκε ότι η χορήγησή τους βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία των νεογνών με ΒΠΔ, με αποτέλεσμα την ταχύτερη αποδιασώληση, και προκαλεί ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης της χρόνιας πνευμονοπάθειας των νεογνών. Κορτικοστεροειδή επίσης χρησιμοποιούνται για στην αντιμετώπιση της υπότασης των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρων νεογνών που μπορεί να έχουν πλήρη ή σχετική ανεπάρκεια των επινεφριδίων η παρουσιάζουν ανθεκτική υπόταση σε ογκωτικά και ινότροπα. Στεροειδή χρησιμοποιούνται επίσης και μετά την αποσώληση για την πρόληψη υπογλωττιδικής στένωσης.

Η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική επιλογή των ασθενών, και επιλογή του χρόνου που θα τα χορηγούμε λαμβάνοντας υπ' όψιν μας τις σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειές τους.

#### ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: ΟΧΙ / CONTROVERSY: NO

##### Γεώργιος Μητσιάκος

Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Επιμελητής Β' Νεογνολογική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης "Παπαγεωργίου"

Τα γλυκοκορτικοειδή (ΓΚ) έχουν ευρεία χρήση στην ιατρική, κυρίως λόγω της ισχυρής αντιφλεγμονώδους δράσης τους. Στη νεογνική ηλικία δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί η χορήγησή τους παρότι η πρώτη δημοσίευση έγινε το 1956 από τον Haddad και τους συν σε νεογνά διαβητικών μητέρων για την αντιμετώπιση αναπνευστικών προβλημάτων. Στη συνέχεια η 1η τυχαίοποιημένη μελέτη χορήγησης τους σε πρόωρα νεογνά για την αντιμετώπιση του ΣΑΔ δημοσιεύθηκε το 1972 από τον Baden και τους συν χωρίς όχι μόνο καμία βελτίωση αλλά αντίθετα αυξήθηκε ο κίνδυνος ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και κακής νευρολογικής έκβασης. Την ίδια χρονιά παρόμοια αποτελέσματα ανακοίνωσε και ο Ewerbeck και οι συν. Στα μέσα της δεκαετίας του '80 δημοσιεύονται δύο εργασίες η 1η από τον Mammel και τους συν (1983) και η 2η από την Avery και τους συν (1985) όπου περιγράφεται η χορήγηση Δεξαμεθαζόνης (ΔΞΜ) στα νεογνά για τη θεραπεία της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) που απαιτούνταν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Παρατήρησαν βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και γρηγορότερη απεξάρτηση από τον αναπνευστήρα χωρίς όμως καμία βελτίωση στην επιβίωση. Απέδωσαν στη ΔΞΜ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τη δεκαετία του '90 στα εξαρτώμενα από τον αναπνευστήρα νεογνά η χρήση ΔΞΜ για την αντιμετώπιση της ΒΠΔ είχε αυξανόμενο ρυθμό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπεργλυκαιμία, υπέρταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ήταν παροδικές και υποχωρούσαν με την διακοπή της αγωγής. Ενώ το 1990 – 1992 η συχνότητα χορήγησης ΔΞΜ στα νεογνά με ΒΓ <750g ήταν 43%, κατά την τριετία 1993 – 1995 αυξήθηκε στο 84%. Μέχρι το 1998 η χρήση της ΔΞΜ είχε γίνει ρουτίνα στις ΜΕΝΝ. Τη χρονιά αυτή ο ΥεΗ και οι συν δημοσιεύουν τα αποτελέσματα μελέτης όπου αποδεικνύεται στατιστικά σημαντική αύξηση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα νεογνά που τους χορηγήθηκε ΔΞΜ έναντι των νεογνών της ομάδας ελέγχου. Έκτοτε πολλές ανασκοπήσεις έχουν δημοσιευθεί για τη χορήγηση ΓΚ στα νεογνά, και την έκβασή τους. Οι πιο πρόσφατες ανασκοπήσεις που έχουν δημοσιευθεί αναφέρονται στην πρώιμη (<8h HZ) καθώς και στην όψιμη (>7h HZ) ενδοφλέβια χορήγηση ΓΚ κυρίως για την πρόληψη και θεραπεία της ΒΠΔ άλλα και για την αντιμετώπιση της υπότασης. Η πρώιμη χορήγηση αν και διευκολύνει την αποσωλήνωση και μειώνει τον κίνδυνο ΒΠΔ και ανοικτού αρτηριακού πόρου (ΑΑΠ), προκαλεί βραχυπρόθεσμες παρενέργειες, όπως αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ), διάτρηση του εντέρου, υπεργλυκαιμία, υπέρταση και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Μακροπρόθεσμες μελέτες παρακολούθησης αυτών των νεογνών αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο παθολογικής νευρολογικής εξέτασης και εγκεφαλικής παράλυσης. Συμπερασματικά αναφέρεται ότι τα οφέλη της πρώιμης χορήγησης ΓΚ, και ιδίως ΔΞΜ, δεν μπορεί να αντισταθμίζουν τις γνωστές ή τις πιθανές παρενέργειες αυτής της θεραπείας. Παρόμοια και η Υδροκορτιζόνη (ΥΚ) στις δόσεις και στα δοσολογικά σχήματα που αναφέρονται στις μελέτες δεν αποδεικνύεται να είναι αποτελεσματική και δεν συστήνεται για την πρόληψη της ΒΠΔ. Σχετικά με την όψιμη χορήγηση ΓΚ για τη θεραπεία ΒΠΔ αποδεικνύεται ότι τα νεογνά παραμένουν για συντομότερο χρονικό διάστημα στον μηχανικό αερισμό, μπορεί να μειώσει την νεογνική θνησιμότητα την 28h HZ αλλά όχι κατά την έξοδο, αλλά εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις και αιμορραγίας από το ΓΕΣ. Επιπλέον αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ΑΤΠ) και πιθανόν μακροπρόθεσμα τον κίνδυνο παθολογικής νευρολογικής εξέτασης.

Η τοξική δράση των ΓΚ στον εγκέφαλο πιθανόν να ασκείται είτε άμεσα στους νευρώνες, είτε έμμεσα μέσω των αυξητικών παραγόντων, των αλλαγών που επιφέρουν στους νευρώνες (καθιστώντας αυτούς περισσότερο ευάλωτους στο φυσιολογικό stress) και της εξασθένησης της μυελίνωσης (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής).

Προκειμένου να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της συστηματικής χορήγησης των ΓΚ σχεδιάστηκαν μελέτες με εισπνεόμενα στεροειδή για την πρόληψη της ΒΠΔ. Επίσης τα εισπνεόμενα στεροειδή δεν αποδεικνύεται να υπερτερούν της συστηματικής χορήγησης για την αντιμετώπιση της ΒΠΔ. Με τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα δεν συστήνεται η χορήγησή τους και απαιτείται ο σχεδιασμός μελετών τόσο για την αποτελεσματικότητά τους όσο και για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σχετικά με την πρώιμη ενδοφλέβια χορήγηση ΓΚ υπάρχει επιτακτική ανάγκη για μελέτες με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της νευρολογικής έκβασης των νεογνών που έλαβαν αυτή την αγωγή, συμπεριλαμβανομένου της αδρής κινητικότητας, της γνωστικής λειτουργίας, της ακοής και της όρασης. Η όψιμη ενδοφλέβια χορήγηση των ΓΚ πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη φειδώ και να προσμετράτε ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων ενεργειών και μόνο σε εκείνες τις περιπτώσεις που η αναπνευστική λειτουργία του νεογνού είναι εξαρτώμενη από τον αναπνευστήρα και επιπλέον πρέπει να ελαχιστοποιείται και η δόση και το δοσολογικό σχήμα της θεραπείας.

## Βιβλιογραφία

1. HL Halliday, RA Ehrenkranz, LW Doyle. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD001146
2. Henry L. Halliday Postnatal steroids and chronic lung disease in the newborn. Paediatric Respiratory Reviews (2004) 5(Suppl A), S245–S248
3. Lex W. Doyle, Richard A. Ehrenkranz, Henry L. Halliday. Postnatal Hydrocortisone for Preventing or Treating Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. Neonatology 2010;98:111–117
4. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD001969. Review
5. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD002057. Review.
6. HL Halliday, RA Ehrenkranz, LW Doyle. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD001145.

## Ε' ΣΥΝΕΔΡΙΑ/SESSION E

### ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΑΠΟΦΥΓΟΥΜΕ ΤΗ ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΣΗ ΣΤΑ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΤΙΣ ΠΡΩΤΕΣ ΩΡΕΣ ΖΩΗΣ;

### CAN WE AVOID INTUBATION OF ELBW NEONATES WITHIN THE FIRST HOURS OF LIFE?

#### ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: ΝΑΙ / CONTROVERSY: YES

Δημήτρης Κωνσταντίνου

Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Διευθυντής, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Μαιευτήριο ΙΑΣΩ, Αθήνα

Παρά τη σημαντική αύξηση της επιβίωσης των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών (ΕΠΝ) κατά την τελευταία 20ετία, η συχνότητα της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) δεν έχει μεταβληθεί ουσιαστικά και παραμένει ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα με αποτέλεσμα αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα. Από τους πολλούς παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόκληση ΒΠΔ, η διασωλήνωση (Δ) και ο μηχανικός αερισμός (ΜΑ) είναι οι σημαντικότεροι<sup>1</sup>. Πως είναι λοιπόν δυνατό, να αποφύγουμε την πνευμονική βλάβη που προκαλούν η Δ/ΜΑ στα ΕΠΝ;

#### Α. Μέτρα για την μείωση της πνευμονικής βλάβης κατά την ανάνηψη

Με την εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης (PEEP – CPAP) στο ΕΠΝ - αμέσως μετά τη γέννηση, δηλαδή πριν από την απορρόφηση του πνευμονικού υγρού και την επακόλουθη σύμπτωση των κυψελίδων, εγκαθίσταται μια επαρκής λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) και η οξυγόνωση αυξάνεται δραματικά. Επειδή το 80% των <1000gr νεογνών θα αρχίσουν να αναπνέουν από μόνα τους 1-2 λεπτά μετά τη γέννηση<sup>2</sup>, δεν χρειάζεται να τα διασωληνώνουμε αμέσως γιατί εκείνη τη στιγμή, μια επίθεση με έντονους χειρισμούς μπορεί να τα χειροτερέψει. Όχι αναρρόφηση. Η μόνη βοήθεια που έχουν ανάγκη είναι η εδραίωση ικανοποιητικού αερισμού των πνευμόνων τους, δηλαδή επίτευξη μιας καλής FRC και οξυγόνωσης. Αυτά δεν επιτυγχάνονται με την ambu, αλλά με το Neoruff ή το ρινικό CPAP (NCPAP) που δίνουν σταθερές πιέσεις. Χρειάζονται λοιπόν Σταθεροποίηση όχι Ανάνηψη. Εάν ο καρδιακός ρυθμός είναι πάνω από 100/1' και καθόλου να μην αναπνέει το νεογνό, ο αερισμός θεωρείται επαρκής. Κατά την ανάνηψη επιβάλλεται παρακολούθηση με οξύμετρο. Η σταθεροποίηση των ΕΠΝ πρέπει να αρχίζει με FiO<sub>2</sub>: 0.30 που αυξομειώνεται ανάλογα με την πορεία του SpO<sub>2</sub> στο οξύμετρο. Δεν χρειάζεται να έχουμε από την πρώτη στιγμή SpO<sub>2</sub> 90%. Η σύσταση είναι να ξεκινούμε την ανάνηψη με SpO<sub>2</sub> 60%, να φθάνουμε στα 5 λεπτά 80% και στα 10 λεπτά 90%<sup>2</sup>.

#### Β. Μέτρα για την πρόληψη της πνευμονικής βλάβης κατά την θεραπεία του ΣΑΔ

Οι κλινικές μελέτες πριν το 2005 έδειξαν ότι η πρώιμη εφαρμογή του early nasal CPAP (ENCPAP) σε ΕΠΝ με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), μπορούσε να μειώσει την συχνότητα του ΜΑ χωρίς να αυξάνεται η νοσηρότητα και χωρίς να δίδεται Σ. Οι Sahni και Wung από το Columbia<sup>3</sup> θεραπεύοντας το ΣΑΔ με ENCPAP, σε νεογνά <1250gr, είχαν συχνότητα ΒΠΔ 7.4%, όταν διεθνώς την ίδια εποχή η ΒΠΔ σε νεογνά <1500gr ήταν 22-28%. Οι τυχαίοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες (ΤΠΚΜ) που έγιναν τελευταία (2008-COIN Trial, 2010-SUPPORT Trial, 2010-VON Trial, 2010-CURPAP Trial), με σκοπό την αναζήτηση αποδείξεων για την ασφάλεια της χορήγησής του ENCPAP και την ενδεχόμενη υπεροχή του έναντι του ΜΑ, έδειξαν ότι μπορεί το ENCPAP να αποτελεί εναλλακτική θεραπεία με τον ΜΑ/Σ διότι είναι ασφαλές, μειώνει τις ημέρες παραμονής στον αναπνευστήρα και κοστίζει φθηνότερα. Το ότι δεν παρατηρήθηκε μείωση της ΒΠΔ στα νεογνά του ENCPAP των ΤΠΚΜ, οφείλεται στον διαφορετικό τρόπο εφαρμογής του από κάθε μονάδα, στην ποικιλία των συσκευών χορήγησης - αφού όλες οι συσκευές CPAP δεν είναι ίδιες, στον διαφορετικό βαθμό εκπαίδευσης και εμπειρίας κάθε μονάδας που συμμετείχε και στο γεγονός ότι σε όλες τις μελέτες η θεραπεία με CPAP σταματούσε νωρίς και έτσι τα νεογνά αυτά δεν είχαν το πλεονέκτημα της αύξησης του πνευμονικού ιστού που προκαλεί η μακροχρόνια χορήγησή του<sup>4</sup>.

Εναλλακτικός τρόπος της αποκλειστικής θεραπείας του ΣΑΔ με ENCPAP, είναι ο μη επεμβατικός αερισμός -

Non Invasive Ventilation (NIV) ο οποίος συγκρινόμενος με το ENCPAP μειώνει την ανάγκη για διασωλήνωση, επαυξάνει τα οφέλη του ENCPAP στα πρόωρα μετά την αποσωλήνωση και σε νεογνά 500-750 γρ μειώνει την ΒΠΔ και τις νευροαναπτυξιακές βλάβες<sup>5</sup>. Ο συνδυασμός της μεθόδου INSURE (Intubation SURfactant Extubation) με τον επακόλουθο NIV κερδίζει έδαφος, αφού με τον τρόπο αυτό παίρνουν έγκαιρα Σ όλα τα ΕΠΝ με ΣΑΔ και αποφεύγεται η παρατεταμένη Δ. Αναμφίβολα, όλα τα ΕΠΝ με ΣΑΔ δεν είναι υποψήφια για ENCPAP, ούτε όλα όσα θα μπου σε ENCPAP θα τα καταφέρουν, γι αυτό το βασικό ενδιαφέρον της έρευνας σήμερα είναι: α) η βάσει κριτηρίων ανίχνευση των νεογνών που θα αποτύχουν στο CPAP ώστε να διασωληνωθούν και να πάρουν έγκαιρα Σ, β) οι νέες μελέτες που θα συγκρίνουν το ENCPAP με την χορήγηση Σ/ΜΑ να γίνουν με πιο αυστηρά πρωτόκολλα μεθοδολογίας δηλ όλες οι μονάδες να εφαρμόζουν τον ίδιο τύπο CPAP πχ bubble CPAP και γ) να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των υπό μορφήν aerosol Σ, που θα χορηγούνται ενώ το νεογνό θα είναι σε NCPAP για να αποφεύγεται εντελώς ακόμη και η βραχυχρόνια διασωλήνωση.

Φαίνεται πλέον καθαρά πως η περίοδος που ο τραυματικός ΜΑ ήταν ο αποκλειστικός τρόπος αντιμετώπισης του νεογνού με αναπνευστικά προβλήματα, τελειώνει. Χωρίς να είναι δυνατόν να τον καταργήσουμε εντελώς, πρέπει να περιορίσουμε την χρήση του μόνον εκεί όπου δεν είναι δυνατόν να θεραπεύσουμε το ΣΑΔ μόνο με CPAP ή με INSURE και NIV. Και γυρίζοντας μερικές δεκαετίες πίσω - αναζητώντας την χαμένη ευκαιρία, πρέπει να γίνουμε experts στο CPAP όπως γίναμε όλα αυτά τα χρόνια experts με τον αναπνευστήρα. Η άποψη ότι μια μέθοδος μπορεί να είναι η καλύτερη για όλα τα νεογνά σε όλες τις περιπτώσεις δεν είναι ρεαλιστική. Γι αυτό, ο επιτυχημένος χειρισμός ενός προώρου είναι η τέχνη να μπορούμε να αποφασίζουμε να αποφασίζουμε να αποφασίζουμε τη μια ή την άλλη θεραπεία. Γενικά, πρέπει να είμαστε πιο απλοί και λιγότερο επεμβατικοί όταν τα πράγματα το επιτρέπουν και να εστιάζουμε τις μελέτες μας σε πρωτόκολλα που θα βασίζονται στην φυσιολογία και θα έχουν την καλύτερη δυνατή απόδειξη ώστε να έχουμε και το καλύτερο πρακτικό αποτέλεσμα<sup>6</sup>.

#### Βιβλιογραφία:

- Bancalari E et al. Bronchopulmonary Displasia : Changes in Pathogenesis, Epidemiology and Definition. Semin Neonatol 2003;8:63-71.
- Morley CJ. Stabilisation of Very Immature Infants: Have We Succeeded? Proceedings of Recent Advances in Neonatal Medicin. Neonatology2008;94:215-216.
- Sahni R, Ammari A, Wung JT, Polin RA et al. Is the new definition of Bronchopulmonary Displasia More Useful? J Perinatol 2005;25:41-46.
- Wung JT. CPAP for Premature Infants. 2010 - Υπό δημοσίευση.
- Bhandari V, Finer NN et al. Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation and Neonatal Outcomes. Pediatrics 2009;124:517-526.
- Aly H. Ventilation Without Tracheal Intubation. Pediatrics 2009;124,2:786-789.

#### ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ: OXI / CONTROVERSY: NO

Κοσμάς Σαραφίδης

Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Επίκ. Καθηγητής Νεογνολογίας, Α' Νεογνολογική Κλινική & Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΑΓΠΘ, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Η αναπνευστική υποστήριξη των εξαιρετικά ανώριμων νεογνών στη γέννηση και τις πρώτες ημέρες της ζωής αποτελεί πραγματική πρόκληση για τον Νεογνολόγο καθώς η διασωλήνωση της τραχείας και η εφαρμογή μηχανικού αερισμού έχει συσχετιστεί με σοβαρές επιπλοκές, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Μπορούμε, όμως, να αποφύγουμε τη διασωλήνωση και κατά συνέπεια να ελαττώσουμε τον τραυματισμό του πνεύμονα στα νεογνά της ομάδας αυτής; Μελέτη του δικτύου NICHD στις ΗΠΑ έδειξε ότι σημαντικός αριθμός (περισσότερο από το 70%) από τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά με διάρκεια κύηση μικρότερη από τις 26 εβδομάδες χρειάζεται διασωλήνωση στην αίθουσα τοκετών είτε γιατί απαιτείται αναζωογόνηση είτε γιατί εκδηλώνουν νωρίς σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), ενώ πολύ λίγα θα αποφύγουν τη διασωλήνωση, αργότερα (1). Εναλλακτικά, στα νεογνά με ΣΑΔ έχει δοκιμαστεί η πρώιμη χρήση ρινικής συνεχούς θετικής πίεσης των αεροφόρων οδών (nCPAP). Ωστόσο, η τάση εφαρμογής nCPAP βασίζεται περισσότερο στα ευνοϊκά αποτελέσματα ορισμένων κλινικών μελετών παρατήρησης ή αναδρομικών μελετών χωρίς να υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις από τυχαίοποιημένες μελέτες που

να υποστηρίζουν ή να απορρίπτουν τη διασωλήνωση και εφαρμογή μηχανικού αερισμού στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά (2, 3).

Επαρκώς τεκμηριωμένη απάντηση (Επίπεδο 1) ως προς το αν μπορούμε να αποφύγουμε τη διασωλήνωση στη γέννηση και αργότερα στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών και κατά συνέπεια να μειώσουμε τη βροχοπνευμονική δυσπλασία (ΒΠΔ) που αποτελεί και τον τελικό στόχο όλων των προσπαθειών, σήμερα, επιχειρήσαν να δώσουν δύο μελέτες που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα (4, 5). Και πάλι, οι μελέτες αυτές απέτυχαν να αποδείξουν υπεροχή της nCPAP έναντι του συμβατικού μηχανικού αερισμού ως προς την ελάττωση της ΒΠΔ. Είναι, πάντως, εντυπωσιακό το γεγονός ότι οι μελέτες αυτές δεν μπόρεσαν να επιτύχουν τα πολύ χαμηλά ποσοστά ΒΠΔ που αναφέρουν ορισμένα κέντρα στα οποία η nCPAP αποτελεί τον κυρίαρχο τρόπο αναπνευστικής υποστήριξης στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά (6).

Χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα (ΕΔΠ) λόγω ΣΑΔ και μάλιστα πρώιμα, απαιτείται σε σημαντικό αριθμό πρόωρων νεογνών και ιδιαίτερα σε αυτά που είναι μικρότερα από τις 28 εβδομάδες κύησης (38%-76%) (1, 4). Ενδιάμεση προσέγγιση της διασωλήνωσης - εφαρμογής μηχανικού αερισμού (με την οποία είναι δυνατή η χορήγηση ΕΔΠ) και της εφαρμογής nCPAP είναι η τεχνική InSurE (διασωλήνωση - χορήγηση ΕΔΠ, γρήγορη αποσωλήνωση σε nCPAP). Μετα-ανάλυση των μελετών στις οποίες χορηγήθηκε πρώιμα ΕΔΠ με τη τεχνική αυτή συγκριτικά με τη εκλεκτική χορήγηση ΕΔΠ -όταν πλέον επιδεινώνεται το ΣΑΔ και απαιτείται μηχανικός αερισμός- έδειξε σημαντική μείωση της συχνότητας εφαρμογής μηχανικού αερισμού, των συνδρόμων διαφυγής αέρα και της ΒΠΔ. Στη μετα-ανάλυση αυτή, ωστόσο, ως ΒΠΔ ορίστηκε η ανάγκη χορήγησης οξυγόνου στις 28 ημέρες ζωής και όχι στις 36 εβδομάδες από τη σύλληψη που αποτελεί και το σύγχρονο ορισμό της νόσου λόγω έλλειψης δεδομένων από τις υπάρχουσες μελέτες (7). Επιπλέον, αν και με την τεχνική INSURE ο μηχανικός αερισμός είναι βραχείας διάρκειας, η διασωλήνωση αυτή καθεαυτή δεν αποφεύγεται, ενώ δεν είναι πάντοτε δυνατή η γρήγορη (<1 ώρα) αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα ή αυτή αποτυγχάνει και χρειάζεται ξανά μηχανικός αερισμός (8).

Με τα σημερινά δεδομένα, λοιπόν, δεν υπάρχει ξεκάθαρη απάντηση στο αν μπορούμε να αποφύγουμε τη διασωλήνωση στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά και σίγουρα δεν μπορεί να υποστηριχθεί η άποψη «όχι διασωλήνωση». Η απόφαση για την καλύτερη αντιμετώπιση πρέπει να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση, την ωριμότητα των νεογνών, την κατάστασή τους στη γέννηση και φυσικά την εμπειρία της κάθε μονάδας. Αναμφίβολα, κάποια νεογνά δεν χρειάζονται αναπνευστική υποστήριξη, κάποια θα τα καταφέρουν με nCPAP ή όχι ενώ ορισμένα που είναι βαριά από τη γέννηση θα χρειαστούν άμεσα διασωλήνωση της τραχείας και εφαρμογή μηχανικού αερισμού. Στην τελευταία περίπτωση, η γρήγορη αποσωλήνωση μετά τη χορήγηση ΕΔΠ μπορεί να αποτελεί λογική προσέγγιση ως προς τον καλύτερο τρόπο αναπνευστικής υποστήριξης των πολύ πρόωρων νεογνών. Ο ρόλος των μη επεμβατικών τρόπων μηχανικού αερισμού στην αίθουσα τοκετών και στην οξεία φάση του ΣΑΔ που αποσκοπούν, επίσης, στην ελάττωση της βλάβης του ανώριμου νεογνικού πνεύμονα χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση στα πλαίσια καλά ελεγχόμενων πολυκεντρικών μελετών.

#### Βιβλιογραφία

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010;126(3):443-56.
2. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. J Pediatr. 2005;147(3):341-7.
3. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? Pediatrics. 2005;115(6):1660-5.
4. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. N Engl J Med. 2008;358(7):700-8.
5. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010;362(21):1970-9.
6. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. Pediatrics. 1987;79(1):26-30
7. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD003063. Review.
8. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al; CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Pediatrics. 2010;125(6):e1402-9.

## IS THE ADMINISTRATION OF INHALED NITRIC OXIDE TO PRETERM NEONATES WITH RESPIRATORY FAILURE BENEFICIAL?

Manuel Sánchez Luna. MD, PhD

*Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Universidad Complutense, Madrid, Spain*

Nitric Oxide (NO) is a selective pulmonary vasodilator; can optimize V/Q mismatching; acts as an anti-inflammatory; inhibits platelet adhesion; and plays a role in angiogenesis and lung growth.

But the most exciting characteristic of NO, is that it is possible to be given inhaled (iNO), and has a very short half life, so it can reach the open alveoli, dilate the constricted vessel beneath to it and metabolized to Nitric derived substances in blood by reducing hemoglobin, so its action is limited to the pulmonary vascular bed.

During the early 90s, this drug demonstrated, when given inhaled to term and near term new born with severe hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension that can improve oxygenation and reduce the risk of needing.

Premature infants, are currently out of the approved label indication of iNO. In some circumstances, when pulmonary hypertension is associated to severe respiratory failure and there is no response to other therapy, iNO has been used in preterm infants with positive results, also there is enough experimental evidence for a potential role of iNO in preventing and treating bronchopulmonary dysplasia (BPD), based in its potential stimuli in lung growth.

Although experimental data support this potential role of iNO in preventing BPD, randomized clinical trials do not demonstrate a significant benefit but in a small population of preterm infant at risk of BPD.

The European Union Nitric Oxide (EUNO) trial, conducted in nine EU countries and involving 36 different centers, is finished and results are already published, and there was no effect in the combined end point of death or BPD at 36 weeks in a group of preterm infants with a mild to moderate respiratory. Much work is still to be done to know the best way to administrate iNO, the moment and the dose and duration of therapy, but probably the most difficult question to resolve is to find the target population where this therapy could have a clear benefit in decreasing BPD or its severity and being safe protect neurological complications. Until then iNO should not be recommend as a routinely used to prevent or treat BPD.



# Νέο S-26 GOLD



από τη χέννηση

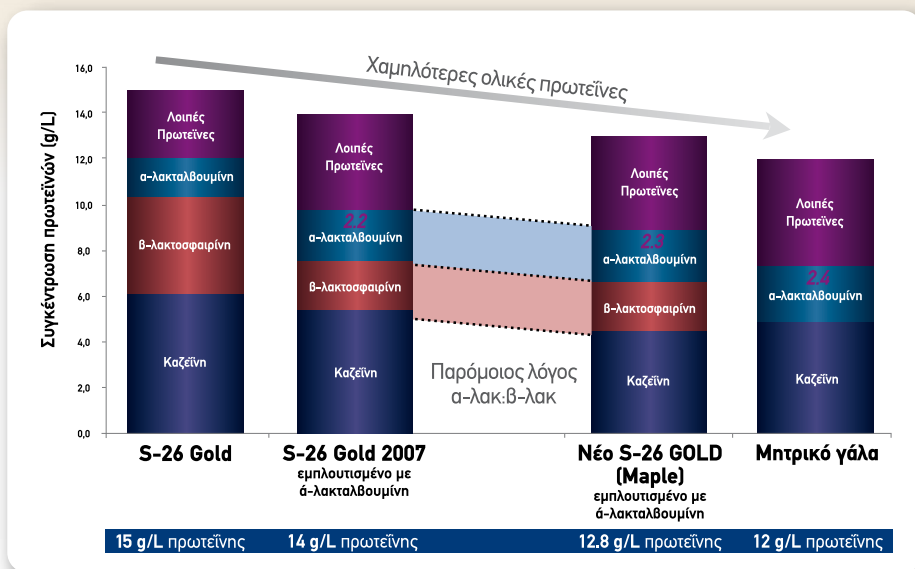


από τον 6ο μήνα



μετά τον 1ο χρόνο

Προσεγγίζοντας την ποιότητα και την ποσότητα πρωτεΐνης του μητρικού γάλακτος



**Pfizer Nutrition**

Pfizer Hellas A.E., Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό, Τηλ. 210 6785800

ΤΟ ΜΗΤΡΙΚΟ ΓΑΛΑ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΓΙΑ ΤΑ ΜΩΡΑ. Σε περίπτωση αδυναμίας μητρικού θηλασμού συμβουλευτείτε τον παιδίατρό σας για τη χρήση του S-26 GOLD. Οι οδηγίες ειδικών πρέπει να ακολουθούνται όσον αφορά την ανάγκη και σωστή μέθοδο χρήσης του γάλακτος για βρέφη και για όλα τα θήματα διατροφής βρεφών.

