

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ινδομεθακίνη και σύγκλιση του ανοικτού αρτηριακού πόρου στα πρόωρα νεογνά

Σ. Αντωνιάδης¹
Ο. Μάνη¹
Μ. Τομαρά¹
Γ. Μπαρούτης²
Π. Κλεάνθους²
Χ. Γεωργατζόγλου³
Γ. Ιατράκης¹
Ε. Διονυσοπούλου¹
Μ. Αποστόλου²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Υπό φυσιολογικές συνθήκες η σύγκλιση του αρτηριακού πόρου (ΑΠ) γίνεται μέσα στις πρώτες ώρες ή εβδομάδες της ζωής. Η μη σύγκλισή του, δηλαδή η παραμονή ανοικτού του ΑΠ, συνήθως δεν συνοδεύεται από άλλα προβλήματα ενίοτε, όμως, συνδυάζεται με παθήσεις του κυκλοφορικού, του αναπνευστικού κ.λπ. Στις περιπτώσεις αυτές είναι δυνατόν να επιβαρυνθεί η γενική κατάσταση του νεογνού και να υπάρξουν σοβαρές επιπτώσεις. Σκοπός της εργασίας μας ήταν να διερευνήσουμε τη σχέση του ανοικτού ΑΠ με την προωρότητα, τα διάφορα προβλήματα που μπορεί να προκύψουν, αλλά κυρίως το βαθμό επιτυχίας της σύγκλισής του με Ινδομεθακίνη.

Υλικό και μέθοδος: Κατά τη διάρκεια ενός έτους μελετήσαμε προοπτικά βάσει πρωτοκόλλου, 384 πρόωρα νεογνά που γεννήθηκαν σε δύο κρατικά μαιευτήρια της Αθήνας.

Αποτελέσματα: Από τα αποτελέσματά μας φάνηκε ότι από τα 384 πρόωρα νεογνά, τα 86 (22,4%) είχαν ανοικτό ΑΠ. Σε όλα υπήρχαν συνοδά προβλήματα, όπως σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (72 νεογνά - 83,7%), άπνοιες (18 νεογνά - 20,9%), πνευμοθώρακας (12 νεογνά - 13,9%), βρογχοπνευμονική δυσπλασία (2 νεογνά - 2,3%), λοιμώξεις (48 νεογνά - 55,8%), σπασμοί (22 νεογνά - 25,5%) κ.λπ. Το κυκλοφορικό επιβαρύνθηκε σε 18 περιστατικά (20,9%), σε 16 από τα οποία συνυπήρχαν και άλλες συγγενείς ανωμαλίες του κυκλοφορικού. Η αντιμετώπιση του ανοικτού ΑΠ σε 70 (81,4%) νεογνά έγινε με τη χορήγηση Ινδομεθακίνης. Σε 18 περιστατικά το φάρμακο είχε χορηγηθεί χωρίς να προηγηθεί καρδιολογικός έλεγχος, ενώ σε 52 περιπτώσεις (74,3%) ο καρδιολογικός έλεγχος δεν είχε γίνει από παιδο-καρδιολόγο. Σε 68 νεογνά (97%) η χορήγηση Ινδομεθακίνης είχε ως αποτέλεσμα τη σύγκλιση του πόρου.

Συμπέρασμα: Ο ΑΠ παραμένει ανοικτός σε περισσότερα από 1 στα 5 πρόωρα νεογνά. Η αντιμετώπισή του με Ινδομεθακίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική. **(Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2007, 54(1):75-78)**

Λέξεις ευρετηριασμού: Ινδομεθακίνη, Αρτηριακός Πόρος, πρόωρο νεογνό.

¹Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας

²Νεογνικό Τμήμα Μαιευτηρίου Αλεξάνδρα

³Νεογνικό Τμήμα Μαιευτηρίου Μαρίκα Ηλιάδων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λειτουργική σύγκλιση του αρτηριακού πόρου (ΑΠ), όπως είναι γνωστό, γίνεται μέσα στις πρώτες ώρες μετά τη γέννηση, για να ακολουθήσει αργότερα μέσα στις επόμενες ημέρες ή εβδομάδες η ανατομική του σύγκλιση¹. Ο μηχανισμός της αυτόματης σύγκλισης είναι μια διαδικασία που επηρεάζεται από τα επίπεδα οξυγόνου του αρτηριακού αίματος, τις προσταγλανδίνες που κυκλοφορούν στο αίμα, από γενετικούς καθώς και άλλους άγνωστους παράγοντες². Η παραμονή ανοικτού αρτηριακού (Βοτάλειου) πόρου συνήθως δεν συνοδεύεται από άλλες καρδιαγγειακές ανωμαλίες μπορεί, όμως, να συνυπάρχει με άλλες συγγενείς καρδιοπάθειες καθώς επίσης και να συνοδεύει διάφορα προβλήματα, όπως αναπνευστικά, λοιμώξεις, κ.α. Τα προβλήματα αυτά σε συνδυασμό με τον ανοικτό ΑΠ, σε πολλές περιπτώσεις, μπορεί να επιβαρύνουν τη γενική κατάσταση του νεογνού³⁻¹³. Σκοπός της εργασίας μας ήταν να διερευνήσουμε τη σχέση της προωρότητας και της παραμονής ανοικτού ΑΠ, τα διάφορα προβλήματα που μπορεί να προκύψουν, καθώς και το βαθμό επιτυχίας της σύγκλισής του με Ινδομεθακίνη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια ενός έτους μελετήσαμε 384 πρόωρα νεογνά που νοσηλεύτηκαν σε δύο από τα κρατικά μαιευτήρια της Αθήνας. Η εργασία μας ήταν προοπτική βάσει πρωτοκόλλου.

Από τα 384 πρόωρα νεογνά, τα 86 (22,4%) είχαν ανοικτό ΑΠ. Από τα νεογνά αυτά 32 (37,2%) είχαν γεννηθεί μεταξύ 31^{ης} και 37^{ης} εβδομάδας κύησης και 54 (62,87%) μεταξύ 24^{ης} και 30^{ης} εβδομάδας. Σε 40 νεογνά (46,5%) το βάρος γέννησης ήταν μεταξύ 500 και 1.000gr, σε 24 (27,9%) μεταξύ 1.000 και 1.500, σε 16 (18,6%) μεταξύ 1.500gr και 2.000gr, ενώ 6 νεογνά (6,9%) είχαν βάρος γέννησης μεταξύ 2.000gr και 2.500 g. Δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς το φύλο (52% με ανοικτό ΑΠ ήταν αγόρια και 48% κορίτσια). Ως προς την αξιολόγηση κατά Apgar, 284 νεογνά (73,9%) είχαν αξιολογηθεί με 8-10, 78 (20,3%) με 6-7, ενώ τα υπόλοιπα 22 (5,8%) από 0-5.

Σε όλα τα νεογνά με ανοικτό ΑΠ παρουσιάστηκαν συνοδά προβλήματα, όπως σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας - σε 72 νεογνά (83,7%), άπνοιες - σε 18 νεογνά (20,9%), πνευμοθώρακας - σε 12 νεογνά (13,9%) και βρογχοπνευμονική δυσπλασία - σε 2 νεογνά (2,3%). Άλλα συχνά προβλήματα αποτελούσαν οι λοιμώξεις - σε 48 νεογνά (55,8%), ο ίκτερος - σε 24 (27,9%), οι σπασμοί - σε 22 (25,5%), οι μεταβολικές διαταραχές - σε 28 (32,5%), όπως

και οφθαλμολογικά προβλήματα - σε 14 νεογνά (16,2%), αναιμία - σε 10 (11,6%). Σε 40 πρόωρα νεογνά (46,6%) ο ΑΠ ήταν ανοικτός από τη γέννηση, σε 46 (53,4%) άνοιξε αργότερα, ενώ υπήρχαν και 8 περιπτώσεις (17,3%) στις οποίες ανοιγόκλεινε. Σε 16 νεογνά (18,6%) συνυπήρχαν συγγενείς ανωμαλίες του κυκλοφορικού. Το κυκλοφορικό σύστημα επιβαρύνθηκε σε 18 περιστατικά. Η επιβάρυνση αυτή στα 16 νεογνά οφειλόταν στη συγγενή καρδιοπάθεια που παρουσίαζαν και μόνο σε 2 περιπτώσεις (1,7%) η επιβάρυνση οφειλόταν αποκλειστικά στον ανοικτό αρτηριακό πόρο. Από τα 86 πρόωρα με ανοικτό ΑΠ, σε 10 υπήρξε αυτόματη σύγκλιση του ΑΠ. Σε 6 επιπλέον νεογνά η διατήρηση ανοικτού του ΑΠ θεωρήθηκε επιβεβλημένη λόγω της ύπαρξης υποκείμενης συγγενούς κυανωτικής καρδιοπάθειας για την οποία ο ανοικτός ΑΠ είναι ευεργετικός.

Στα υπόλοιπα 70 πρόωρα νεογνά χορηγήθηκε Ινδομεθακίνη για τη σύγκλιση του ΑΠ. Από τις 70 αυτές περιπτώσεις, στις 52 (74,3%) είχε προηγηθεί καρδιολογικός έλεγχος (όχι, όμως, από εξειδικευμένο παιδο-καρδιολόγο στη συντριπτική πλειοψηφία των περιστατικών), ενώ στις 18 (25,7%) το φάρμακο είχε χορηγηθεί χωρίς καν καρδιολογικό έλεγχο. Παιδιατρικός έλεγχος από εξειδικευμένο παιδίατρο-νεογνολόγο είχε γίνει σε όλα τα παιδιά. Επίσης είχε γίνει πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, ο οποίος περιελάμβανε γενική ούρων, ουρία, κρεατινίνη, χολερυθρίνη, γενική αίματος, έλεγχο αιμοπεταλίων, ανίχνευση αίματος στα κόπρανα, έλεγχο ηλεκτρολυτών καθώς και αίματος στα κόπρανα. Οι εξετάσεις αυτές θεωρήθηκαν απαραίτητες πριν από τη χορήγηση της Ινδομεθακίνης, διότι όπως είναι γνωστό το φάρμακο αντενδείκνυται σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, υπερχολερυθριναιμίας, γαστρεντερικής αιμορραγίας, θρομβοπενίας ή σε υποψία νεκρωτικής εντεροκολίτιδας.

Σύγκλιση του ΑΠ επιτεύχθηκε σε 68 από τα 70 νεογνά (97%) που χορηγήθηκε Ινδομεθακίνη. Σε 32 πρόωρα χρειάστηκε να χορηγηθούν τρεις δόσεις του φαρμάκου (ανά οκτώωρο με 0,2 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος ανά δόση), ενώ στα υπόλοιπα, οι δύο δόσεις (22,8%), ή και η μία (11,4%) ήταν επαρκείς²¹⁻²⁴. Σε έναν αριθμό περιστατικών (20%) χρειάστηκε να χορηγηθούν περισσότερες από τρεις δόσεις. Η διάγνωση της σύγκλισης στηρίχτηκε σε κλινικά κριτήρια, όπως η εξάλειψη του φυσιόματός και η βελτίωση της γενικής κατάστασης του παιδιού. Κανένα νεογνό δεν απεβίωσε λόγω του ανοικτού αρτηριακού πόρου. Απεβίωσαν 4 νεογνά, τα οποία έπασχαν

στα 4 υπήρχαν συνοδές βλάβες που έκαναν, όπως φαίνεται, την αντιμετώπισή τους ανέφικτη ακόμα και στα εξειδικευμένα παιδο-καρδιολογικά κέντρα που παραπέμφθηκαν.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, ο αρτηριακός πόρος παραμένει ανοικτός σε περισσότερα από ένα στα πέντε πρόωρα νεογνά. Ο βαθμός προωρότητας επηρεάζει τη συχνότητά του, ενώ το φύλο δεν φαίνεται να έχει σχέση. Από τα άλλα προβλήματα των πρόωρων συχνότερα ήταν τα αναπνευστικά, τα οποία έχουν ιδιαίτερη σχέση με τον ανοικτό ΑΠ αφού το οξυγόνο που συνήθως χρειάζεται να χορηγηθεί έχει ως αποτέλεσμα τη διάνοιξή του, είτε τη διατήρηση του ανοικτού. Επίσης εντυπωσιακά αυξημένα βρέθηκαν τα ποσοστά των λοιμώξεων. Η συχνή συνύπαρξη συγγενών καρδιοπαθειών συνέβαλε ιδιαίτερα στην επιβάρυνση της γενικής κατάστασης των παιδιών. Η αντιμετώπιση με Ινδομεθακίνη στις διεθνώς γνωστές δόσεις φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική¹⁴⁻¹⁷. Παρόλο που για την ασφαλή χορήγηση του φαρμάκου είχε προηγηθεί πλήρης παιδιατρικός έλεγχος σε όλα τα παιδιά¹⁸⁻²⁹, εντύπωση προκαλεί το ότι δεν είχε γίνει παιδο-καρδιολογικός έλεγχος, η έλλειψη του οποίου θα μπορούσε να βάλει σε μεγάλο κίνδυνο τη ζωή των μικρών ασθενών^{18,30}. Άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικία των γονέων, ο τόκος, κ.α., δεν φάνηκε να έχουν ιδιαίτερα επιβαρυντική για τον ανοικτό αρτηριακό πόρο σχέση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μπορούμε να πούμε ως συμπέρασμα ότι η παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου έχει άμεση σχέση με την προωρότητα και τα προβλήματα που συνήθως τη συνοδεύουν. Η χορήγηση Ινδομεθακίνης έχει πολύ καλά αποτελέσματα, η θεραπεία όμως θα πρέπει πάντα να γίνεται μετά από πλήρη παιδο-καρδιολογικό έλεγχο, ο οποίος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται και μετά το τέλος της. Το ότι δεν υπήρξε θάνατος (εκτός από τα παιδιά με σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες) δείχνει το υψηλό επίπεδο των μονάδων εντατικής νοσηλείας νεογνών στις οποίες πραγματοποιήθηκε η εργασία.

Indomethacin and closure of an open ductus arteriosus in premature neonates

S. Antoniadis, O. Mani, M. Tomara, G. Baroutis, P. Kleanthous, C. Georgatzoglou, G. Iatrakis, E. Dionisopoulou, M. Apostolou
(*Ann Clin Paediatr* 2005, 54(1):75-78)

The purpose of this paper was to study the relation of the Patent Ductus Arteriosus (PDA) with prematurity, the various problems that it may cause and, especially, the efficacy of Indomethacin in the closure of PDA.

During an one-year period we studied prospectively, according to protocol, a group of 384 premature newborns, born in two state maternity hospitals of Athens. We found that 86 (22,4%) of these prematures had a PDA. All these babies with PDA had several other problems such as respiratory distress syndrome (72 newborns - 83,7%), apneic episodes (18 babies - 20,9%), pneumothorax (12 babies - 13,9%) and bronchopneumonic dysplasia (2 babies - 2,3%). 18 newborns (20,9%) developed circulatory problems, 16 (18,6%) of whom had also congenital heart diseases. For the closure of the PDA in 70 babies (81,4%) Indomethacin was used. In 18 cases (25,7%) the drug was given without previous cardiologic examination, whereas in 52 cases (74,3%) the cardiac examination hadn't been conducted by a pediatric cardiologist. In 68 newborns (97%) the closure of the ductus was successful. In conclusion, Ductus Arteriosus remains open in more than 1 in 5 premature newborns. The management with Indomethacin is particularly successful.

Key words: Indomethacin, Patent Ductus Arteriosus, prematurity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Παιδιατρική. Nelson (ed). Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2002.
2. Αντωνιάδης Σ. Παιδιατρική Καρδιολογία. Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2005.
3. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr* 2004; 16:146-51.
4. Distefano G. The pharmacological manipulation of Botallo's duct in the duct-dependent congenital cardiopathies and in the preterm infants with respiratory distress. *Minerva Pediatr* 2005; 57:21-34.
5. Zafar N, Wallace CM, Kieffer P, Schroeder P, Schootman M, Hamvas A. Improving survival of vulnerable infants increases neonatal intensive care unit nosocomial infection rate. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:1098-104.
6. Patel D, Piotrowski ZH, Nelson MR, Sabich R. Effect of a statewide neonatal resuscitation training program on Apgar scores among high-risk neonates in Illinois. *Pediatrics* 2001; 107:648-55.
7. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Com-

- parisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr* 2004; 8:4-9.
8. Κώσταλος Χ. Βρογχοπνευμονική δυσπλασία. Νέες προοπτικές θεραπείας. *Ιατρική* 1998, 73:119-123.
 9. Lin YJ, Lin CH, Wu JM, Tsai WH, Yeh TF. The effects of early postnatal dexamethasone therapy on pulmonary outcome in premature infants with respiratory distress syndrome: a two-year follow-up study. *Acta Paediatr* 2005; 94:303-9.
 10. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow and pulmonary hemorrhage. *J Pediatrics* 2000; 137:68-72.
 11. Halliday HL. History of surfactant from 1980. *Biol Neonate* 2005; 87:317-22.
 12. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatrics* 1995; 127:466-471.
 13. Su BH, Peng CT, Tsai CH. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F197-F200.
 14. Smyth JM, Collier PS, Darwish M, Millership JS, Halliday HL, Petersen S, McElroy JC. Intravenous indomethacin in preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. A population pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:249-58.
 15. de Vries NK, Jagroep FK, Jaarsma AS, Elzenga NJ, Bos AF. Continuous indomethacin infusion may be less effective than bolus infusions for ductal closure in very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 2005; 22:71-5.
 16. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005; 164:135-40.
 17. Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: A role for prolonged Indomethacin therapy. *Pediatrics* 2002; 110:e10.
 18. Ugruhart DS, Nicholl RM. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Arch Dis Child* 2003; 88:85-86.
 19. Dollberg S, Luskay A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:184-8.
 20. Leonhardt A, Strehl R, Barth H, Seyberth HW. High efficacy and mirror renal effects of indomethacin treatment during individualized fluid intake in premature infants with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr* 2004; 93:233-40.
 21. Satar M, Yapicioglu H, Narli N, Ozbarlas N, Kucukosmanoglu O, Tutak E. Is oral indomethacin effective in treatment of preterm infants with patent ductus arteriosus? *Turk J Pediatr* 2004; 46:137-41.
 22. O'Donovan DJ, Fernandes CJ, Nguyen NY, Adams K, Adams JM. Indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: efficacy of a dosing strategy based on a second-dose peak plasma indomethacin levels. *Am J Perinatol* 2004; 21:191-7.
 23. Okah FA, Mundy DC, Ekekezie II. Combining Phenobarbital and indomethacin to improve early neonatal outcomes in the extremely low birth weight infant. *Am J Perinatol* 2005; 22:11-7.
 24. Narayan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: Factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatrics* 2000; 136:330-337.
 25. Robertson DA, Solveman NH. Color Doppler flow mapping of the patent ductus arteriosus in very low birthweight neonates: echocardiographic and clinical findings. *Pediatr Cardiol* 1994; 15:219-224.
 26. Αντωνιάδης Σ. Διλήμματα στην αντιμετώπιση των συγγενών καρδιοπαθειών. *Παιδιατρική* 2004, 67:384-390.
 27. Waleh N, Kajino H, Marrache AM, Ginzinger D, Roman C, Seidner SR, Moss TJ, Fouron JC, Vazquez-Tello A, Chemtob S, Clyman RI. Prostaglandin E2-mediated relaxation of the ductus arteriosus: effects of gestational age on G protein-coupled receptor expression, signalling and vasomotor control. *Circulation* 2004; 110:2326-32.
 28. Kecskes Z, Cartwright DW. Poor outcome of very low birthweight babies with serious congenital heart disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87:F31-F33.
 29. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR. Pediatric Prevention Network. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. *Am J Infect Control* 2001; 29:152-7.
 30. Lubetzky R, Mandel D, Mimouni FB, Diamant S, Birger A, Barak M, Dollberg S. Indomethacin-induced early patent ductus arteriosus closure cannot be predicted by a decrease in pulse pressure. *Am J Perinatol* 2004; 21:257-61.