

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ НА ИНТРАВЕНТРИКУЛАРНА ХЕМОРАГИЈА ВО НЕОНАТОЛОГИЈА

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување на интравентрикуларна хеморагија во неонатологија.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување на интравентрикуларна хеморагија во неонатологијата е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување на интравентрикуларна хеморагија во неонатологија по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на медицинското згрижување, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Со денот на влегувањето во сила на ова упатство престанува да важи Упатството за начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на интравентрикуларна хеморагија кај новородено дете („Службен весник на Република Македонија“ бр. 168/10).

Член 5

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07- 5221/2
07 ноември 2012 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ИНТРАВЕНТРИКУЛАРНА ХЕМОРАГИЈА¹

- Вовед
- Зачестеност
- Ризик-фактори
- Дијагноза
- Компликации
- Превенција
- Интервенции
- Поврзани извори
- Референци

ВОВЕД

Во ова упатство поимот интравентрикуларна хеморагија има за цел да ги опфати оние мозочни лезии кои се опишуваат во литературата како хеморагија во герминалниот матрикс, интравентрикуларна хеморагија или перивентрикуларна хеморагија.

Интравентрикуларната хеморагија (ИВХ) е најчестиот тип на интракранијална хеморагија кај новородените деца. Најчесто се јавува кај недоносените деца, а поретко кај доносените деца.

ЗАЧЕСТЕНОСТ

Според податоците од неколку студии, зачестеноста на ИВХ кај новородените деца е со тенденција да опаѓа. Така, во 1970 година за новородените деца со родилна маса (PM) <1500g изнесувала 40% (1), во 1980 година била <20%, (2), додека, пак, кај оние родени во 1990 година <32 гестациската недела (г.н.) изнесувала 13% (3), а за новородените деца родени <30 г.н. изнесувала 15% (3).

Патогенеза

Најчесто ИВХ настанува како резултат на хипоксично-исхемична реперфузија на повреда во герминалниот матрикс (4,5). Предиспонирачки фактори кои ги прават недоносените деца посклони на овој тип на мозочна повреда се:

- Вродена васкуларна фрагилност на герминативниот матрикс:
Незрелиот герминативен матрикс богато е снабден со фрагилни крвни садови кај коишто отсуствува мускулно и сврзно ткиво, што ги прави посебно чувствителни на повреда (6).
- Зголемениот ризик на герминативниот матрикс за хипоперфузиона повреда
Поради намалената до отсутна цереброваскуларна авторегулација кај болни новороденчиња (7,8) или постоењето на отворен ductus arteriosus кој едноставно ја краде крвта од церебралната циркулација.
- Експозиција на биохемиски нарушувања (респираторни и метаболични) како резултат на:

¹ Клиничките упатства во Royal Prince Alfred Hospital се развиени како дел на мултидисциплинарните напори на Комитетот за развој на упатства во неонаталната грижа наречен GRIP (Getting research into Practice), кој ги користи најновите информации во литературата (Cochrane Library, CENTRAL Library, MEDLINE, PREMEDLINE и други) за да се синтетизираат препораките базирани на докази во неонаталната грижа. Структурата на сите упатства е стандардна, со презентирање на клучни точки кои вклучуваат ниво на доказ (ннд) и користена литература, како составен дел на препораките за нега и терапија на новородените деца.

Флуктуација на цереброваскуларниот крвен проток
Нарушена ауторегулација (9)

- Јатрогено нарушување во интраваскуларниот волумен
Брзо ординирање на интравенска терапија во болус кај прематурните новороденчиња често е придружена со ИВХ (10,11,12)
- Вродени нарушувања во коагулацијата
Нарушувањата во коагулацијата се чести кај недоносените новороденчиња и може да се придружени со почеста застапеност на полесните степени на ИВХ, но не постојат докази дека се поврзани со масивен тип на хеморагија (13).

Класификација на ИВХ

Проширеноста на хеморагијата, придруженоста на хеморагијата со проширување на мозочните комори и засегнатоста на паренхимот со хеморагија се основни постулати на кои се базира класификацијата на ИВХ по Papille (1) табела број 1

Табела бр.1. Степени на интравентрикуларна хеморагија по Papille

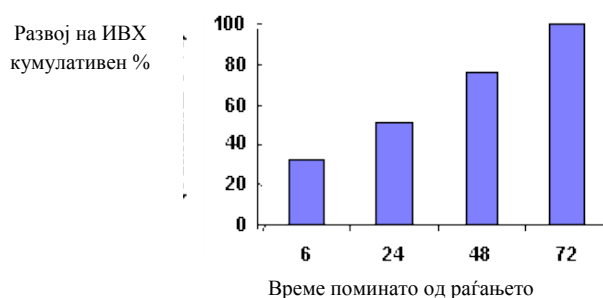
Степен	Опис
I	Изолирана хеморагија во герминативниот матрикс
II	Интравентрикуларна хеморагија со нормални коморни димензии
III	Масивна интравентрикуларна хеморагија која ги дилатира коморите
IV	Интрапаренхимна хеморагија

IV степен на ИВХ

Четвртиот степен на ИВХ вообичаено е придружен со масивна интравентрикуларна хеморагија. Се претпоставува дека поголеми крвни коагулуми во герминативниот матрикс и во коморите го нарушуваат крвниот проток во медуларните вени кои ја дренираат крвта од белата мозочна супстанција преку терминалните вени (8). Ваквото нарушување на крвниот проток може да доведе до венски инфаркт, па како и другите венски инфаркти е со склоност кон крвање.

Време на настанување на ИВХ

Слика 1. Кумулативно време на појава на интравентрикуларната хеморагија



Речиси кај сите новородени деца, ИВХ се јавува во текот на првите 72 часа, додека помасивните се јавуваат во текот на првите 48 часа од животот (5). Повеќето можат да се јават во текот на првиот ден (14,15,16), а околу 30% се јавуваат во рамките на првите 6 часа од животот. Ова рано пројавување на ИВХ, веројатно, е резултат на антенатална/ интрапартална повреда (5,17).(слика 1)

Ризик-фактори

Зачестеноста на појавата на ИВХ е обратнопропорционална со гестациската возраст и родилната маса на новородени деца, бидејќи герминативниот матрикс спонтано инволуира во текот на второто тромесечие од бременоста и би требало да е комплетен до 32 г.н., кога и ризикот за ИВХ речиси и не постои.

Ризик-факторите за ИВХ може да се рани и доцни. (Табели број 2 и број 3)

Табела бр.2. Рани ризик-фактори за појава на ИВХ

Недостаток на пренатално дадени кортикостероиди	ннд-1 (18)
Породување надвор од терциерен перинатален центар	ннд-3 (11,19)
Хориоамнионит	ннд-3 (12,20,21)
Низок Апгар скор во првата минута	ннд-3 (22)
Родилна траума	ннд-3 (16,17)
Начин на породување: царскиот рез е со протективна улога	ннд-3 (5,17)
Низок артериски умбиликлен рН (со III/IV степен на ИВХ)	ннд-3 (22)

Табела бр. 3. Доцни ризик-фактори за појава на ИВХ

Хијалиномембранска болест	ннд-3(16,23)
Перзистентен ductus arteriosus (ДАП)	ннд-3(24)
Пневмоторакс	ннд-3(16)

ДИЈАГНОЗА

Поставувањето на дијагнозата за постоење на ИВХ е преку клиничката слика и ултразвучната евалуација.

Клинички знаци:

ИВХ најчесто се јавува асимптоматски, но можни клинички знаци се:

- Напната голема фонтанела
- Бледило придружено со пад во вредноста на хематокритот на крвта
- Млитаво, нереактибилно новородено дете
- Децеребрациона положба на новороденото дете со тонични конвулзии

Ултразвучен скрининг

Потврдувањето на дијагнозата за ИВХ е со помош на кранијален ултразвук.

Кај сите новородени деца на возраст <30 г.н. потребно е да бидат направени барем два кранијални ултразвучни прегледа.

- Прв ултразвучен преглед - рутински треба да се направи во периодот од 5 до 7 дена по раѓањето на новороденото дете. Ова е оптимален период за првичен ултразвучен преглед за сите случаи на ИВХ и кога во >90% случаите се видливи ИВХ придружени со паренхимална хеморагија (8). Сепак, повеќето хеморагии се јавуваат во текот на првиот ден од раѓањето, а помасивните во текот на првите 48 часа, според што, ран ултразвучен преглед би можел да се направи врз база на клиничката слика, постојните ризик-фактори или, пак, како дел од протоколот на одделението.

- Втор ултразвучен преглед - рутински би требало да се направи на возраст од 28 дена. До оваа возраст би биле манифестни паренхимните абнормалности и/или венрикуломегалијата со што би се обезбедиле важни прогностички информации и насоки за понатамошен менаџмент на новороденото дете (25).
- Дополнителен ултразвучен преглед - е индициран во следните случаи:
- Кај недоносени деца на возраст >29 г.н. кои се со влошена клиничка слика и имаат значителни ризик-фактори.
- Обемот на главата отстапува од нормалната крива за интраутерин раст. Ова е најчесто во состојби кои се придружени со трет и четврт степен на ИВХ и укажува на постојан прогресивен хидроцефалус
- При наод на венрикуломегалија при рутински ултразвучен преглед на возраст од 28 дена, доколку наодот е поврзан со подоцнежн абнормален пораст на обемот на главата, потребно е зачестена ултразвучна контрола за проценка на потребата од хируршки третман при постоење на хидроцефалус како компликација на ИВХ.

КОМПЛИКАЦИИ

ИВХ може да биде асимптоматска и без долготрајни последици. Меѓутоа, можни последици од ИВХ се:

- Смрт на новороденото дете - постои силна поврзаност на раниот неонатален морталитет и масивната ИВХ со повисоката стапка кај опсежните паренхимални хеморагии (8).
- Нарушување во невролошкиот развој - ИВХ е придружена со нарушен невролошки развој. Повеќето опсервациски студии покажале дека потешкиот степен на хеморагија бил поврзан со повисока зачестеност на нарушен невролошки развој (25, 26, 27, 28, 29).
- Постхеморагичен хидроцефалус.

Смрт

Има силна асоцијација меѓу раниот неонатален морталитет и екстензивната ИВХ со високите стапки кои го одразуваат поекстензивното паренхимно вовлекување (8).

Следната табела број 4 ја покажува асоцијацијата меѓу смртноста и степенот на ИВХ во Неонаталното одделение на РПАН од 1995 до 1997 година.

Табела бр. 4. Степени на ИВХ и асоцираниот морталитет

Степен на ИВХ	Асоциран морталитет
I	6 %
II	33 %
III	60 %
IV	93 %

Во овие резултати се вклучени и тие деца од РПАН кај кои е прекината терапијата после вклучувањето на родителите во донесувањето на одлуката.

Невроразвијни нарушувања

ИВХ е асоцирана со невроразвијни нарушувања. Најголем број од истражувачите се согласуваат дека најтешките степени на хеморагија се поврзани со повисока инциденца на невроразвијни пречки (25,26,27,28,29).

Поврзаноста меѓу ИВХ и невроразвијниот исход на 1 и 3-годишна возраст кај децата во РПАН во периодот од 1992 до 1994 година е прикажана на табела број 5.

Табела бр. 5. Следење до 1 година: попреченост (CP или Griffiths DQ <70) за деца <30 г.н.

Степен на ИВХ	Број на попречени/број на прегледани/%	Odds ratio за попреченост на 1 година	Сигнификантна разлика со децата без ИВХ
Без ИВХ	17/152 (11%)	1	
I	3/17 (18%)	1,7	несигнификантно
II	4/11 (36%)	4,5	p<0,05
III и IV	6/8 (75%)	23,8	p<0,01

Табела бр. 5. Следење до 1 година: попреченост (CP или Griffiths DQ <70) за деца <30 г.н.

Степен на ИВХ	Број на попречени / број на прегледани / %	Odds ratio за попреченост на 3 години	Сигнификантна разлика со децата без ИВХ
Без ИВХ	28/146 (19%)	1	
I	5/12 (42%)	3	несигнификантно
II	7/9 (78%)	14,8	p<0,01
III и IV	6/8 (75%)	12,6	p<0,01

Бројот на случаи со хеморагија е мал, но овие табели ја покажуваат асоцијацијата помеѓу растечкиот степен на ИВХ и сигнификантно абнормалниот невноразвоен исход. Тие, исто така, покажуваат потреба од долгорочно следење на сите деца вклучувајќи ги и оние без екстензивна хеморагија во оваа многу незрела (прематурна) популација.

ПРЕВЕНЦИЈА НА ИВХ

Антенатални интервенции

- Трансфер на бремената жена во терциерен перинатален центар
И покрај предностите во неонаталниот трансфер, постои значајна разлика во неонаталниот морбидитет, вклучувајќи ја и појавата на трет и четврт степен на ИВХ, кај новороденчињата родени во терциерен перинатален центар или надвор од него (19).
- Антенатална администрација на кортикостероидна терапија
Ординирањето на кортикостероидна терапија кај бремената жена 48 часа пред породувањето сигнификантно ја намалува зачестеноста за ИВХ (18) и би требало да се ординира кај сите брени жени кои се со ризик за предвремено породување.
- Терапија на бремената жена со магнезиумсулфат
Опсервациските студии покажале намалување на зачестеноста за ИВХ кај недоносените деца од брени жени кои биле под терапија со магнезиумсулфат (30,31). Сепак, не сите студии го поддржуваат ова (32)
- Менаџмент на предвремено прскање на околуплодовите обвивки
Ординирањето на антибиотската терапија кај предвремено прскање на околуплодовите обвивки е придружено со значително намален број на породувања во период од една недела и со намалена зачестеност на хориоамнионит, неонатална сепса и ИВХ (33).

ТЕРАПИЈА

Соодветно спроведената реанимација и стабилизација е важна во превенцијата на ИВХ (11,16). (Упатство за примарна реанимација). Потребно е внимателно водење на новороденото дете на механичка вентилација со избегнување на хипокапнија и негова хемодинамска стабилизација.

Хемодинамската стабилизација опфаќа проценка и третман на срцевиот аутпут (output) и на ductus arteriosus. Студиите покажале дека постои јасна поврзаност на големината на дуктусот, мерењата на срцевиот аутпут (output) (протокот низ v.cava superior) и појавата на ИВХ кај новородените деца на возраст <30 г.н.(24).

Други потенцијални менаџмент стратегии

- Антенатална администрација на витамин К и на фенобарбитон
Ординирање на витамин К и на фенобарбитон во случаите на предвременно породување ја намалува зачестеноста на ИВХ, но овие наоди не се поддржани од соодветно рандомизирани, слепи студии (34, 35).
- Начин на раѓање
 1. Главичната презентација, вагиналното породување, тешките интрапартални повреди (17), нискиот Апгар скор (22) и наодот на ацидоза во гасните анализи на умбиликален примерок на крв (36) кај новородените деца со мала родилна маса се поврзани со рана појава на ИВХ.
 2. Породувањето со царски рез има заштитен ефект од ИВХ (14, 15, 37), но, сепак, не постојат доволно податоци кои би фаворизирале одреден тип на породување.
- Ординирање на свежо смрзната плазма
Постнатална корекција на коагулациони нарушувања кај недоносени деца со свежо смрзната плазма (ССП) се покажало дека може да ја намали инциденцијата на ИВХ (13, 38). Поголема рандомизирана студија не укажала на предностите од ординирањето на ССП (39). Сегашните податоци не ја поддржуваат корисноста од ординирање на ССП во превенција на ИВХ.
- Етамсилат
Етамсилатот има широка употреба во уролошката и гинеколошката хирургија во намалување на времето на капиларно крвање. Експериментално-анималните студии сугерираат за можно намалување на ризикот од ИВХ кај предвремените породувања (40). Податоците се конфликтни, иако единствената поголема соодветно слепо рандомизирана студија (41) покажала значително намалување во проширувањето на хеморагијата во групата третирана со етамсилат.
- Витамин Е
Се шпекуира дека витаминот Е, кој има улога на антиоксиданс, го намалува проширувањето на ИВХ предизвикано како резултат на хипоксична лезија во субепендималниот простор (42). Иако податоците во литературата се контрадикторни, рандомизирана студија со витамин Е кај новородените деца на возраст <32 г.н. покажала значително намалување на ИВХ во испитуваната група (42).
- Индометацин
Индометацинот ја намалува инциденцијата на ИВХ во експерименталните-анимални студии предизвикувајќи хипотензија и реперфузија (4). Постојат неколку рандомизирани студии со индометацин како профилакса од ИВХ кај недоносени деца. Метаанализата на овие студии (43) покажала значително намалување на трети и четврти степен на ИВХ кај третираните деца. Во повеќе одделенија за интензивен третман индометацинот рутински се ординира кај сите недоносени деца <30 г.н., но сè уште не постојат цврсти докази за неговата долготрајна корист. Се препорачува индометацинот да се ординира само кај оние новородени деца кај кои со методот на ехокардиографија е поставена дијагноза за постоење на значителен перзистентен ductus arteriosus. Перзистентен ductus arteriosus (ДАП).

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- Зачестеноста на ИВХ расте со намалување на гестациската возраст на новороденото дете (ннд-3) (16)
- Ризиците за ИВХ вклучуваат бројни акушерски и перинатални ризик-фактори. (ннд-3) (16,17,21)
- ИВХ вообичаено се појавува рано во постнаталниот период (кај 75% од случаите во склоп на првите 72 часа), но може да настане и интраутерино или интрапартално. (ннд-3) (8,16) (ннд-4) (24)
- ИВХ, како и нејзината масивност се сигнификантно поврзани со неповолниот невролошки исход. (ннд-3)(25,28,29) (ннд-5) (6)
- Патогенеза на ИВХ: хиперфузиска-реперфузиска повреда со венозен инфаркт. (ннд-4) (4,5) (ннд-5) (6)
- Антенатално ординирање на кортикостероидна терапија сигнификантно го намалува ризикот за ИВХ. (ннд-1) (18)
- Се препорачува породување во терциерен перинатален центар. (ннд-3) (19)
- Рано ординирање на индометацин ја редуцира појавата на ИВХ. (ннд-1) (43)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffier A (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage in premature infants: a study of infants < 1500gms. J Pediatr 92: 529-34.
2. Philip AGS, Allan WC, Tito AM and Wheeler LR (1989) Intraventricular haemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s Paediatrics 84: 797-801.
3. Harding D, Evans N and Castle C (1998) Should preterm infants born after 29 weeks gestation be screened for intraventricular haemorrhage? J Paediat Child Health 34:57-59.
4. Ment LR, Stewart WB, Scott DT and Duncan CC (1983) Beagle puppy model of intraventricular haemorrhage; randomised indomethacin prevention trial Neurology 33:179.
5. Evans N and Kluckow M(1998) publication pending. Abstract pediatric research May 1998
6. Volpe JJ (1995) Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premaure infant In: Neurology of the Newborn, 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia
7. Arnold WB, Martin CG, Alexander BJ, Chen T, Fleming LR (1991) Autoregulation of brain blood flow during hypotension and hypertension in infant lambs Pediatric Research 29 No 1:110-115.
8. Volpe JJ (1997) Brain injury in the premature infant - from pathogenesis to protection Brain Dev 19:519-534
9. Pryds O (1991) Control of the cerebral circulation in the high risk neonate Annals of neurology 30(3): 321-327
10. Goldberg RN, Chung D, Goldman SL, Bancalari E (1980) The association of rapid volume expansion and intraventricular haemorrhage in the preterm infant The Journal of Pediatrics Vol. 96 (6):1060-1063
11. Clark CE, Clyman RI, Roth RS, Sniderman SH, Lane B and Ballard RA (1981) Risk factor analysis of intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants J Pediatr 99:625-628
12. Salafia CM, Minior VK, Rosencrantz TS, Pezzulo JC, Popek EJ, Cusick W, Vintzileos AM (1995) Maternal, placental and neonatal associations with early germinal matrix /intraventricular haemorrhage in infants born before 32 weeks gestation Am-J-Perinatology 12(6): 429-36
13. Beverly DW (1985) Prevention of intraventricular haemorrhage by fresh frozen plasma Arch Dis Child 60:710
14. Perlman JM and Volpe JJ (1986) Intraventricular hemorrhage in extremely small premature infants Am J Dis Child 140:1122-1124

15. Beverly DW, Chance GW and Coates CF (1984) Intraventricular haemorrhage: timing of occurrence and relationship to perinatal events *Br J Obstet Gynaecol* 91: 1007-1013
16. Szymonowicz W, Yu VYH and Wilson FE (1984) Antecedents of periventricular haemorrhage in infants weighing 1250 g or less at birth *Arch Dis Child* 59:13-17
17. Ment LR, Oh W, Philip A, Ehrenkrantz R, Duncan C, Allan W, Taylor K, Schneider K, Katz K and Mauch R (1992) Risk factors for early intraventricular haemorrhage in low birth weight infants *J Pediatr* 121:776-783
18. Crowley P (1998) Corticosteroids prior to preterm delivery *Cochrane Library Issue* 1
19. Shlossman PA, Manley JS, Scisione AC and Colmorgen GHC (1997) An analysis of neonatal morbidity and mortality in maternal (in utero) and neonatal transports at 24-34 weeks gestation *Am J Perinatol* 14:449-456
20. Morales WJ, Washington SR, Lazar AJ(1987) The effect of chorioamnionitis on perinatal outcome in preterm gestation *J-Perinatol.Spring*; 7(2): 105-110
21. Verma U, Tejani N, Klein S, Reale MR, Beneck D, Figoeroa R and Visintainer P (1997) Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low birth weight neonate *Am J Obstet Gynecol* 176:275-281
22. Beeby PJ, Elliot EJ, Henderson-Smart DJ and Rieger ID (1994) Predictive value of umbilical artery pH in preterm infants *Arch Dis Child* 71:F93-F96
23. Trounce JQ, Shaw DE, Levene MI and Rutter N (1988) Clinical risk factors and periventricular leucomalacia *Arch Dis Child* 63:17-22
24. Evans N and Kluckow M (1996) Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in preterm infants *Arch Dis Child* 75:F183-F186
25. Whitaker AH, Feldman JF, Van Rossem R, Schonfield IS, Pinto-Martin JA, Torre C, Blumenthal SR, Paneth NS (1996) Neonatal cranial ultrasound abnormalities in lowbirth weight infants: relation to cognitive outcomes at six years of age. *Pediatrics* 98(4Pt 1): 719-729
26. Shankaran S, Slovis TL, Bedard MP and Poland RL (1982) Sonographic classification of intracranial hemorrhage: a prognostic indicator of mortality, morbidity and short term neurological outcome *J Pediatr* 100:469
27. Papile LA, Munsick Bruno G and Schaefer A (1983) Relationship of cerebral intraventricular hemorrhages and early childhood neurological handicaps *J Pediatr* 103:273
28. Allan WC, Dransfield DA and Tito AM (1984) Ventricular dilatation following periventricular/intraventricular hemorrhage: outcome at one year *Pediatrics* 73: 158-62
29. Pinto-Martin JA, Riolo S, Cnaan A, Holzman C, Susser MW, Paneth N. Cerebral ultrasound prediction of disabling and non disabling cerebral palsy at age two in a low birth weight population(1995) *pediatrics* 95(2):249-254
30. Kuban KC, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R and Wolff M (1992) Maternal toxemia is associated with a reduced incidence of germinal matrix haemorrhage in premature babies *J Child Neurol* 7: 70-76
31. Nelson KB and Grether JK (1995) Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Pediatrics* 95:
32. Leviton A, Paneth N, Susser M, Reuss ML, Allred EN, Kuban K, Sanocka U, Hegyi T, Hiatt M, Shahrivar F and Vanmarter LJ (1997) Maternal receipt of magnesium sulfate does not seem to reduce the risk of neonatal white matter damage *Pediatrics* 99: E21-E25
33. Mercer BM, Arheart KL (1995)Antimicrobial therapy in expectant management of peterm premature rupture of the membranes *Lancet* Nov 11: 1271-1279
34. Thorpe J (1994) Antepartum vitamin K and phenobarbitol for preventing intraventricular hemorrhage in the premature newborn; a randomised, double-blind, placebo- controlled trial *Obstet Gynecol* 83:70-76
35. Shankaran S, Cepede E, Muran G, Mariona F, Johnson S, Kazzi N, Poland R and Bedard M (1996) Antenatal phenobarbitol therapy and neonatal outcome: effect on intracranial haemorrhage *Pediatrics* 97:644-648
36. Berger R, Bender S, Sefkow S, Klingmuller V, Kunzel W and Jensen A (1997) Peri/intraventricular haemorrhage - a cranial ultrasound study on 5286 neonates *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 75:191-203

37. Tejani N, Rebold B, Tuck S, Ditroia D, Sutro W and Verma U (1984) Obstetric factors in the causation of early periventricular-intraventricular hemorrhage *Obstet Gynecol* 64:510-515
38. Van der Bor M (1986) Homeostasis and periventricular-intraventricular haemorrhage of the newborn *Am J Dis Child* 140:1131
39. Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group (1996) Randomised trial of prophylactic early fresh frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies *The Lancet* 348:July 27: 229-232
40. Ment LR, Stewart WB, Duncan CC. Beagle puppy model of intraventricular haemorrhage: ethamsylate studies.(1984) *Prostaglandins* 27:179-84
41. Benson J, Drayton M, Hayward C, Murphy J, Osborne J, Rennie J, Schulte J, Speidel B and Cooke R (1986) Multicentre trial of ethamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in very low birthweight infants *Lancet* ii:1297-1300
42. Sinha S, Davies J, Toner N, Bogle S, Chiswick M(1987) Vitamin E supplementation reduces frequency of periventricular haemorrhage in very preterm babies *The lancet* Feb 28 :466-471
43. Fowlie PW (1997) Prophylactic indomethacin: systemic review and meta- analysis *Cochrane Library*

1.Royal Prince Alfred Hospital, www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal, 24.8.2009

2.Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.

3.Предвидено е следно ажурирање до август 2013 година.