

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

**У П А Т С Т В О**  
**ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ**  
**ПРИ МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ НА ПЕРЗИСТЕНТНИОТ DUCTUS**  
**ARTERIOSUS**

**Член 1**

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување на перзистентниот ductus arteriosus.

**Член 2**

Начинот на медицинското згрижување на перзистентниот ductus arteriosus е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување на перзистентниот ductus arteriosus 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 на перзистентниот ductus arteriosus, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

**Член 4**

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

Бр. 07-8965/2  
30 ноември 2013 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Тодоров**

---

## ПЕРЗИСТЕНТЕН DUCTUS ARTERIOSUS

- Вовед
- Инциденца и ризик фактори
- Дијагноза
- Терапија
- Поврзани извори
- Референци

### ВОВЕД

Доминантен во традиционалното сфаќање на претерминската дуктална хемодинамика беше моделот на “пулмонална хипертензија“ кај хијалино-мембранската болест, кој потекнува од студиите на Chi во доцните 60-ти години на минатиот век(1). Според овој модел, дуктусот на недоносено новородено дете не се контрахира во раниот постнатален период. Хемодинамските ефекти на зголемениот пулмонален артериски притисок се или незначителни или десно-лево шантирање со последователно влошување на хипоксијата.(2)

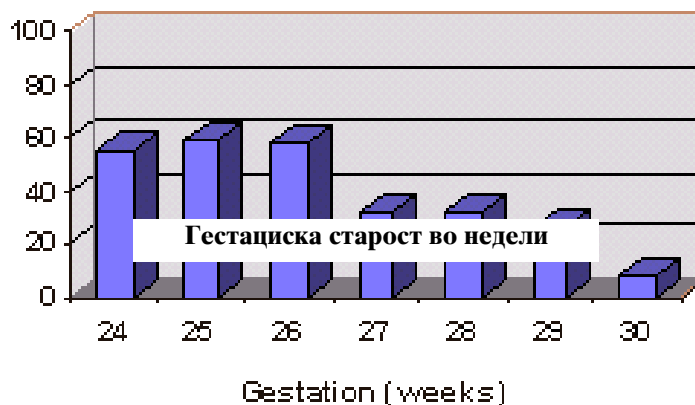
Развојот на доплер-ехокардиографијата отвори нов поглед кон физиологијата на претерминскиот дуктус кој ја доведува во прашање актуелната важност на претходното размислување.

### ИНЦИДЕНЦА И РИЗИК ФАТОРИ

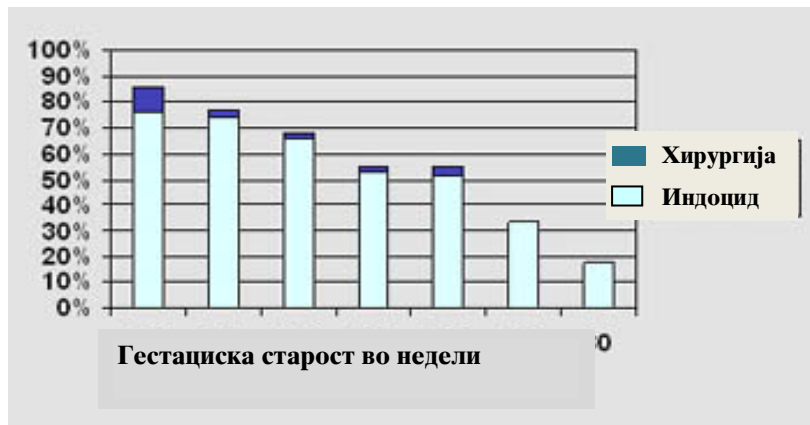
Најзначајната детерминанта на инциденцата на перзистентниот ductus arteriosus (ПДА) е гестациската возраст. Кај недоносени новородени деца со помала гестациска старост, инциденцата на ПДА е поголема. Освен гестацијата, други ризик фактори за ПДА се недостаток на антенатална стероидна превенција и потреба за вентилација кај новороденчето (3,4).

На Слика 1 се покажани инциденцата на симптоматскиот и клинички видлив ПДА, во однос на гестациската возраст за новородените деца кои биле примени во РПАН во периодот 1996/1997год., додека на Слика 2 е прикажана инциденцата на медицински и хируршки лекуваниот ПДА.

**Слика 1. Инциденца на симптоматски и клинички видлив ПДА во 1996-1997 година**



Слика 2. Инциденца на хируршкиот и медицинскиот третман на ПДА



Сликата број 2 ја покажува инциденцата на медицинскиот и на хируршкиот третман во однос на гестациската возраст во периодот 2004-2008 год.. Повисоката инциденца е одраз на раниот ехокардиографски целен (таргетиран) третман кој се користел во овој период. Во студијата DETECT, која е во тек, се споредуваат двете споменати стратегии.

## ДИЈАГНОЗА

### 1.Клиничка дијагноза

Базирајќи се на клиничките знаци, како на пример активен прекордиум, полнет пулс или систолен шум, може да се постави дијагнозата на ПДА, но само откако лево-десниот шант низ дуктусот ќе добие свое хемодинамско значење. Слепото споредување на овие клинички знаци со ехокардиографските критериуми за дуктална хемодинамска сигнификантност (дискутирани подолу), покажала дека е нормално за хемодинамски сигнификантен дуктус да биде клинички нем во текот на првите 2 до 3 дена од животот (5).

Од 4-от ден па понатаму, физикалните знаци, особено шумот, стануваат попрецизни, но, сепак, постои одредена непрецизност дури до 7-от ден на животот(6). Широкиот пулсен притисок исто така не ја дава прецизно дијагнозата на перзистентниот дуктус во првите недели од животот. Во овој период сигнификантниот перзистентен дуктус ги редуцира, како систолниот, така и дијастолниот крвен притисок, така што пулсниот притисок останува ист(7). Во една слепа студија, средното доцнење на клиничката, во однос на ехокардиографската дијагноза, била 2 дена (5). Според тоа, прецизната и рана дијагностика на сигнификантно дуктално шантирање се базира на ехокардиографијата.

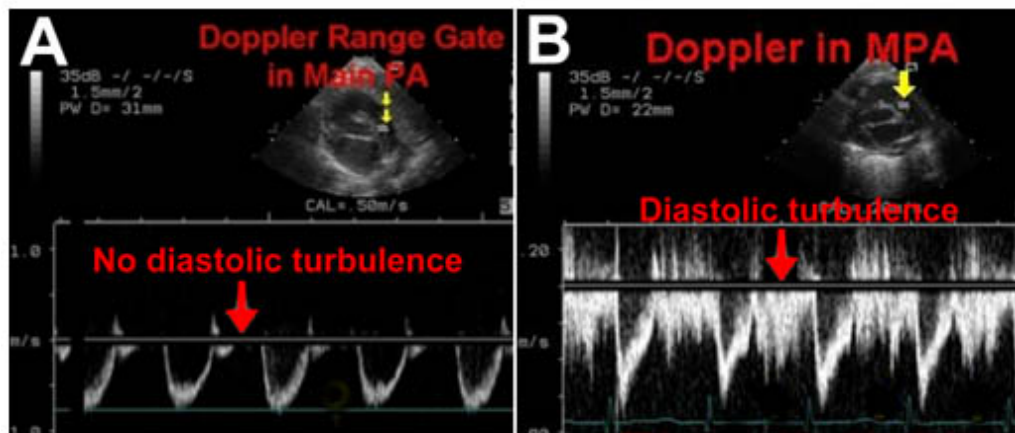
Клиничките симптоми на ПДА се многу неспецифични, па не корелираат секогаш со ПДА. Можните симптоми вклучуваат перзистентна зависност од респиратор, влошување на респираторниот статус, рекурентни апнеи, пулмонална хеморагија и хипотензија. Дури и понеспецифичните симптоми на ПДА можат да вклучат редуциран уринарен аутпут и перзистентна интолеранција кон храна.

### 2.Ехокардиографска дијагноза (8)

Прецизната дијагноза на ПДА се поставува со ехокардиографски преглед. Перзистентноста може да се потврди со дијастолна турбуленција во пулмоналната артерија видена на Доплер. Сликата подолу (Слика број 3) прикажува нормален Доплер наод на пулмоналната артерија (А), споредено со турбулентниот проток кој се забележува кај

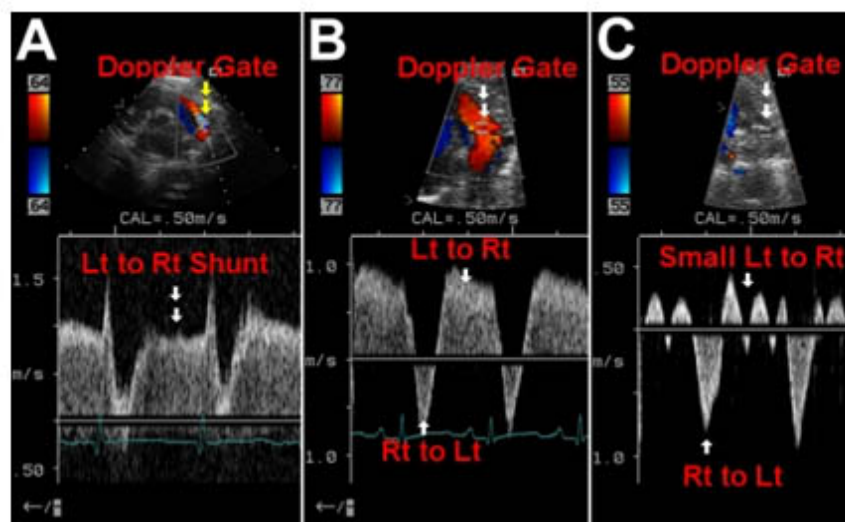
перзистентниот дуктус (Б). Ова е високо прецизен метод за дијагноза на перзистентен дуктус, но кажува малку за хемодинамската сигнификантност.

Слика 3. А-нормален Доплер проток на а. pulmonalis; Б-турбулентен проток кај ПДА



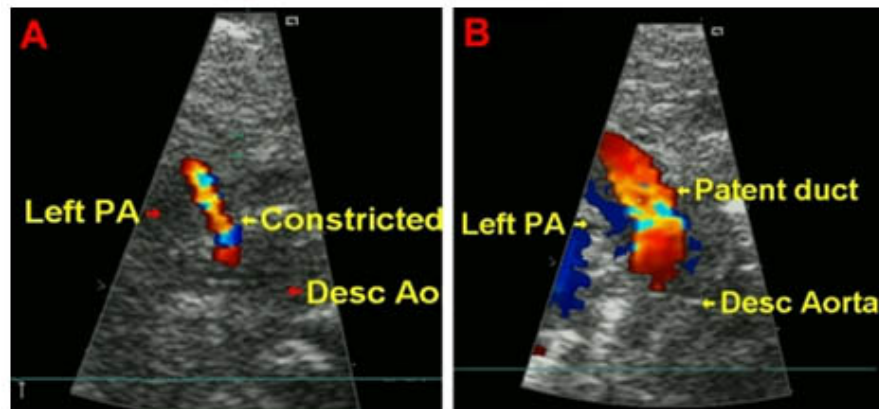
Насоката на шантот се прикажува со пулсен бран и колор Доплер. Постојат, главно, три насоки на шантирање на крвта низ дуктусот кои се прикажани подолу (Слика број 4), лево-десна (А), бидирекционална (Б) и десно-лева (Ц). Повеќето новородени деца, дури и во првите часови по раѓањето, имаат лево-десна или бидирекционална насока со доминантна лево-десна компонента. Преодоминантно десно-лево шантирање е невообичаено.

Слика 4. А-лево-десен шант, Б-бидирекционален шант, Ц-десно-лев шант



**Хемодинамска сигнификантност:** во студии, направени во РПАН, најдобрите маркери за хемодинамска сигнификантност биле наодите на колор Доплер дијаметарот ( $>1,5$  mm) и отсутен или ретрограден дијастолен проток во постдукталната аорта (9). Сликата број 5 дава споредбен приказ на два дуктуса кај недоносени деца во првите часови по раѓањето. (А) прикажува добро контрахиран дуктус на дијаметар помал од 1,0 mm, слично како кај доносено новороденче. (Б) прикажува неуспешна констрикција на дуктус кој има дијаметар од 2,0 mm и веќе постои голем лево-десен шант кој ја дренира крвта од системската циркулација.

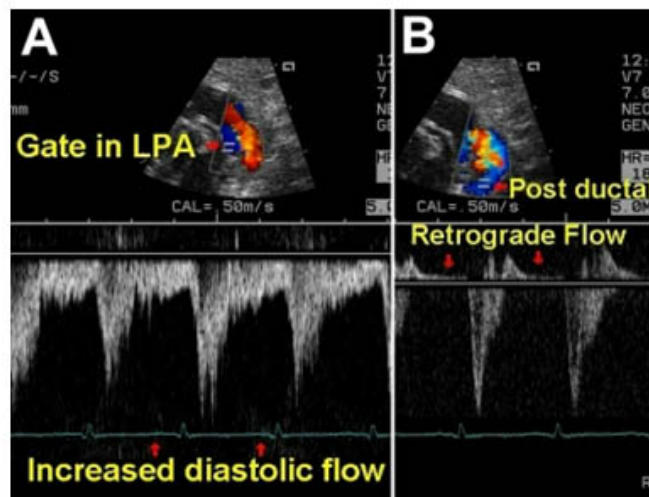
Слика 5. Компаративен приказ на големина на 2 дуктуса кај недоносени деца



Друг корисен маркер, кој е опишан во една студија, е густината на протокот во левата пулмонална артерија-ЛПА (9). Ова е одраз на зголемените проточни волумени во пулмоналната циркулација. Во оваа студија, средната густина на протокот (велоцитет) во ЛПА повеќе од 0,42 m/sec и/или енд-дијастолен велоцитет на ЛПА над 0,2 m/sec претскажува хемодинамска сигнификантност со над 90% специфичност и сензитивност.

Слика број 6, (А) покажува пораст на дијастолното прогредирање на протокот, видено во ЛПА, а (Б) покажува ретрограден дијастолен проток во постдукталната десцендентна аорта. И двете се видени кај недоносени деца со хемодинамски сигнификантен ПДА.

Слика 6. Дијастолна прогресија во левата пулмонална артерија (ЛПА)



Во РПАН примарните детерминанти на хемодинамска сигнификантност се одредуваат со минималниот дијаметар на дуктусот, одреден со колор Доплер, но проценката вклучува други секундарни детерминанти, па така, хемодинамската сигнификантност на ехокардиографскиот наод треба да вклучува:

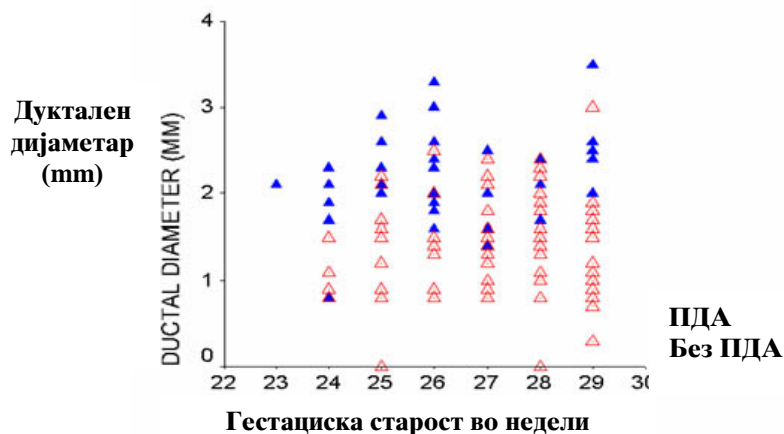
- Минимален колор Доплер дијаметар поголем >1,5 mm со преобладајќо лево-десен шант **И**
- Ретрограден дијастолен проток во постдукталната десцендентна аорта **ИЛИ**
- Средна дијастолна густина на протокот (велоцитет) во левата пулмонална артерија над 0,42 m/sec или енд-дијастолен велоцитет над 0,2 m/sec.

## 1. Природна историја на предвремената дуктална констрикција

Често е погрешно мислењето дека дуктусот кај предвременно родени деца не се контрахира во раниот постнатален период. Мислењето не може да се прифати за точно, затоа што кај многу недоносени новородени деца констриктивните механизми функционираат многу добро (види ја сликата број 5). Дуктусот кај некомплицирани недоносени новородени деца се затвора во ист временски интервал како и кај доносените новородени деца (10,11). Но, кај значителен број на новородени има различен степен на неуспешна постнаталната констрикција и тие се новородени со висок ризик за тежок морбидитет.

Раната неуспешна констрикција често перзистира и предвидува со голема точност доцна појавен симптоматски ПДА. Ова оригинално било опишано во ехокардиограмите, направени на возраст од 20 часа(12), но поновите податоци покажуваат иста прецизност на возраст од 5 часа (13). Дуктален дијаметар, поголем од средната вредност на возраст од 5 часа (1,6 mm), предвидува подоцна појавен симптоматски ПДА со 67% специфичност и 89% сензитивност.

Новородените деца кај кои ова не важи се нешто постари бебиња (>27 г.н.) кај кои раната констрикција е неуспешна, но подоцна се воспоставува спонтано со подобрување на белодробната функција или се многу незрели новородени деца (<28 г.н.) кај кои раната констрикција функционира добро, а потоа се губи. Типично, овие новородени деца манифестираат подоцна (<7 дена) знаци за дуктална перзистентност (отвореност).



## 2. Природна историја на предвременото дуктално шантирање

Другото традиционално погрешно мислење за дуктусот кај недоносени деца е тоа дека поради високиот пулмонален притисок насоката на раното дуктално шантирање е или незначителна или десно-лева. Се разбира, шантот ќе биде незначителен кај оние со добра рана констрикција, меѓутоа и кај некои од новородените кај кои констрикцијата е неуспешна и пулмоналниот притисок останува висок. Но, кај повеќето новородени кај кои констрикцијата е неуспешна, насоката на шантот е претежно лево-десна и шантот може да биде со голем волумен дури и во првите часови по раѓањето (14). Овие големи дуктални шантови го зголемуваат пулмоналниот крвен проток, а можат да го редуцираат и системскиот крвен проток.

Дуктуси со голем дијаметар се сигнификантно поврзани со низок системски крвен проток, мерено според десниот вентрикуларен аутпут и протокот во *vena cava superior* (15,16). Овие состојби на низок системски проток се случуваат во првите 12 часа по раѓањето кога е најсилна поврзаноста на големината на дуктусот и нискиот проток. Ваквата состојба може да сугерира дека, спротивно на популарното верување, во раниот период по раѓањето дуктусот има најизразен негативен ефект на системскиот крвен проток. Инаку, овие состојби на низок системски проток се силно поврзани со различни морбидни состојби. Новородените со многу низок ран проток имаат висок ризик за развој на интравентрикуларна хеморагија (ИВХ) откако ќе се подобри протокот, сугерирајќи циклус на хипоперфузија-реперфузија во патогенезата на ИВХ (15).

Во согласност со традиционалното размислување, ефектот врз пулмоналниот крвен проток перзистира и по овој временски период. Исто така, постои силна асоцијација помеѓу пулмоналната хеморагија и високиот пулмонален крвен проток, во повеќето случаи како резултат на дуктално шантирање. Овие високи пулмонални крвни протоци се детектирани блиску до времето на хеморагијата кое е вообичаено на вториот ден од животот (13).

#### **Заклучок:**

- Раното дуктално шантирање е варијабилно, но може да биде клинички значајно.
- Дукталниот шант има негативен ефект на системскиот крвен проток, што е забележливо многу рано.
- Дукталниот шант може драматично да го зголеми пулмоналниот крвен проток, ефект кој перзистира и по затворањето.
- Овие хемодинамски ефекти се силно асоцирани со интравентрикуларна и пулмонална хеморагија (13,15).

## **ТЕРАПИЈА**

### **Како да се затвори отворениот (перзистентен) дуктус кај недоносените деца?**

- **Индометацин или ибупрофен?**

Двата медикамента предизвикуваат општа инхибиција на простагландинската синтеза. Индометацинот е користен многу години и го затвора дуктусот во повеќето случаи, но предизвикува загрижувачки несакани ефекти, вклучувајќи редуција на церебралниот крвен проток (17), олигурија, хипонатремија и гастроинтестинални компликации. Инфундирање на дозата за 20 до 30 минути може да го редуцира, но не го елиминира ефектот врз мозочниот крвен проток (18).

Поради несаканите ефекти, Ибупрофенот бил предложен како алтернатива на Индометацинот. Рандомизирани студии покажале дека тој има слична ефикасност во затворање на дуктусот, но со пониска стапка на несакани ефекти (19-21). Понатаму, студиите за проценка на крвниот проток покажале дека Ибупрофенот има помалку негативни ефекти на церебралниот крвен проток (22). Има некои теоретски грижи во врска со потенцијалот на Ибупрофенот да биде компетитивен со билирубинот на истите врзувачки места за албуминот. Понатаму, студијата на профилактички дадениот Ибупрофен била рано стопирана поради три новороденчиња кои направиле пулмонални хипертензивни кризи набргу по давањето на Ибупрофен (23). Сè уште не може да се каже со точност дали тоа се негативните ефекти на Ибупрофенот или е појава на преегзистирачка супклиничка форма на пулмонална хипертензија. Нема сигнификантна разлика помеѓу Индометацинот и Ибупрофенот.

Недостатокот на комерцијално достапен парентерален препарат на Ибупрофен е една од најголемите пречки за негова поширока примена и поради ова продолжува употребата на Индометацинот. Со овој факт и со недостатокот на јасен бенефит во однос на важните клинички исходи, не може да се види предноста во употребата на Ибупрофен како префериран лек во однос на Индометацинот. Ибупрофенот би се користел доколку нема достапен интравенски Индометацин. Кога ќе се појави парентерална форма на овој препарат, расположливите докази ќе ја поддржат употребата на Ибупрофенот во однос на Индометацинот.

- **Кој е режимот на давање на Индометацинот?**

Во инфузија се става дозата во период од 20-30 минути. Може да го редуцира, но не и да го елиминира ефектот врз церебралниот крвен проток (18). Три рандомизирани студии покажале дека доза од 0,1 mg/kg дневно во текот на 6 дена е ефективна исто како и традиционалната доза од 0,2 mg/kg на секои 12 часа во три дози, но причинува помалку несакани ефекти (24-26). Но, понова студија, каде е користено 0,2 mg/kg следени од две пониски дози од 0,1 mg/kg, покажала дека оваа шема нема предност во однос на подолгиот курс (27). Бидејќи

Индометацинот има долг полуживот кај недоносено новородено дете, има фармакокинетска логика за повисоки иницијални воведни (ударни) дози.

Мета-анализа на студии кои споредувале кратки курсеви (3 дози) во однос на долги (6 дози) со Индометацин ја потврдува сличната ефикасност со помалку несакани ефекти, но покажува повисок ризик од НЕК со подолгиот курс. Како резултат на ова, авторите на овој преглед предупредуваат за рутинската употреба на подолгите курсеви (28).

- **Колку долго да се продолжи со Индометацинот?**

Новородените деца често ќе го затворат својот дуктус многу бргу по една или две дози на Индометацин. Кај овие деца се појавуваат прашања дали има потреба од цел курс на лекување. Рандомизираните податоци сугерираат дека продолжениот 6-дневен курс е поврзан со помалку случаи на повторно отворање на дуктусот за кратко време, но има добри докази од ехокардиографските студии дека дуктусите за кои се претпоставувало дека се “повторно отворени” всушност никогаш и не биле комплетно затворени (29). Во неодамна публикувана РКС, рандомизирани се новородени деца 24 часа по првата доза, со тоа што едните го продолжувале целиот курс на лекување од 3 дози, а другите продолжувале со цел курс само ако дуктусот сè уште се одржувал повеќе од 1,6 mm во дијаметар, следено ехокардиографски. Втората група примиле сигнификантно помалку Индометацин и евентуалната стапка на затворање и стапката на хируршка лигатура не биле сигнификантно различни меѓу двете групи (30). Новородените деца во оваа студија, главно, биле третирани во текот на првите 12 часа врз основа на ехокардиографски одредена големина на дуктусот.

- **Пациенти кои не даваат одговор на Индометацин и дуктално повторно отворање**

Нема докази од клинички студии кои би биле упатство за справување со овој проблем. Се работи за две клинички состојби:

- Прва, дуктусот кој се затвора во текот на првиот курс и потоа повторно се отвора и
- втора, дуктус кој не успева да се затвори со првиот курс.

Сè додека не се следи ехокардиографски, овие две сценарија можат да се појават многу слично едно на друго, затоа што шумот многу често исчезнува и потоа повторно може да се појави и во двете сценарија. Во студијата на Sangem и сор (31), која не користела ехокардиографија, затворањето било постигнато кај 42% од тие кои примиле втор курс. Keller и Clyman (32) користеле ехокардиографија и покажале дека вториот курс затворил 39% (n=32) од тие чиј дуктус се отворил повторно по ехокардиографското затворање, додека ниедно од деветте деца каде што дуктусот никогаш не се затворил комплетно претходно, не постигнало затворање со вториот курс.

- **Медикаментозно или хируршко затворање?**

Некои единици даваат предност на хируршко лигирање во однос на медикаментозното затворање на дуктусот, меѓутоа можноста да се спроведе хируршка интервенција на ЕНИТ со минимално вознемирување на новороденото дете често е фактор кој ја одредува оваа постапка. Националната колаборативна студија е единствена рандомизирана студија која е посветена на ова прашање (33). Во оваа студија, новородените деца кои биле рандомизирани за хируршка лигација покажале повисока инциденца на пнеумоторакс и ретинопатија, но во поглед на останатите исходи немало разлика. Има една студија каде новороденчињата биле рандомизирани кон профилатичка хируршка лигација во текот на првите 24 часа. Немало разлика во исходите меѓу двете групи, освен кај децата со профилатичка лигација кај коишто била најдена пониска инциденца на НЕК (34). Овој пристап се смета за многу инвазивен за да влезе во рутинската клиничка пракса и има малку докази за поддршка на хируршкиот пристап како прва линија на третман (35).

Ова Упатство сугерира индицирање на хируршки третман доколку новороденото дете е зависно од респиратор, има ехокардиографски знаци за хемодинамска сигнификантност и медицинскиот третман немал успех (вообичаено по два курса) или, пак, е контраиндициран. Стапката на лигација на ПДА во РПАН е ниска, 8% од новородените деца, породени со тежина помала од 1000 грама.



### **Кога да се третира перзистентен ductus arteriosus?**

Општо земено, има три пристапи за третман на перзистентен дуктус. Најмалку агресивен пристап е да се третира дуктусот дури откако ќе стане клинички јасен. Најагресивен пристап е профилатичката апликација на Индометацин кај сите високоризични новородени деца. Помеѓу овие два пристапа има разновидни стратегии за поставување на тераписки цели во пресимптоматскиот период. За ниту една од овие стратегии не е недвосмислено докажано дека го подобрува исходот.

#### **1. Третирање на клинички јасен перзистентен дуктус**

Иако е широко користен, за овој третман не постојат докази дека го подобрува исходот. Користејќи го овој пристап, околу третина од новородените деца, родени пред 30 г.н. имаат потреба од третман. Во сите рандомизирани студии кај контролните групи, т.е. новородени рандомизирани со плацебо, дуктусите покажале тенденција за затворање само кратко време по третирањето групи (36). Национална колаборативна студија покажала дека нема корист од третман на дуктусот веднаш штом ќе стане клинички манифестен, наспроти одложување за ден или два (33).

#### **2. Третман во пресимптоматскиот период**

Овој пристап вклучува употреба на различни дијагностички методи, клинички и ехокардиографски, за детекција на дуктусот во пресимптоматскиот период и негово затворање исто така во овој период. Времето на интервенции во студии кои го користеле овој пристап било меѓу 24 часа и 5-от ден од животот. Повторно, без разлика на тоа дали се работи за група или за индивидуално испитување, има малку сигурни докази за подобрен исход (36,37). Кохрејнов систематичен преглед покажал сигнификантна редукција во подоцнежниот симптоматски отворен артериски дуктус и мала, но сигнификантна редукција во времетраењето на дополнителниот кислород (37).

Најголемата од овие студии е студијата на Overmeire и соработниците (38), каде што новороденчињата биле рандомизирани со ехокардиографски отворен дуктус третиот ден кон итен третман со Индометацин споредено со плацебо. Сите деца биле повторно следени ехокардиографски седмиот ден и дуктусот бил повторно третиран ако сè уште бил отворен. Немало разлика во индивидуалните клинички исходи, но комбинираниите несакани исходи биле повисоки и потешки во групата која била третирана третиот ден.

#### **3. Профилатички третман**

Вклучува администрација на Индометацин кај сите високоризични новороденчиња првиот ден, вообичаено во текот на првите 6 часа. Постојат неколку рандомизирани студии кои се однесуваат на овој период, при што Индометацин е даден кај 2872 недоносени новородени деца, рандомизирани за терапија. Мета-анализата на овие студии покажала значајна редукција на интравентрикуларната хеморагија и подоцнежниот симптоматски ПДА, но мал ефект на други морбидни состојби, особено на респираторниот исход (39). И покрај овие докази, овој период не е широко прифатен, главно, поради загриженост околу ефектот на Индометацинот во редукцијата на церебралниот крвен проток (17,18). Студиите со следење од двете најголеми истражувања не покажале некаков сигнификантен ефект врз развојот на исходите (40,41). Студијата на Ment и сор. сега следи дел од пациентите до 8-годишна возраст (42), големата TIPP студија ги следела до 18 месеци и според сознанијата нема планови да се продолжи и по таа возраст.

Исто така, има неколку студии за профилатичко давање на Ибупрофен кај 869 новородени деца, вклучени и рандомизирани за терапија. Мета-анализата на овие студии покажала редуцирана стапка по Ибупрофенот во подоцна појавен симптоматски ПДА и редуцирана стапка на лигација, но нема разлика во кој било друг клинички исход, вклучувајќи ги големите ИВХ (43).

#### **4. Кога да се лекува: Насоките за истражувања во иднината**

Ова е едно од големите неодоговорени прашања во неонатологијата. Симптоматската терапија обезбедува минимално изложување на терапија, но нема доволно докази да ја покаже користа. Целна терапија на третиот ден значи дека повеќе новородени деца ќе бидат лекувани, но пак доказите се слаби за ефикасноста на ваквата терапија. Профилактичниот Индометацин ја максимизира изложеноста на дозите и има некои докази за бенефит во однос на краткорочните исходи, но нема докази за долгорочна корист. Ова довело до тоа некои автори да сугерираат дека ПДА е физиолошки кај недоносено новородено дете и дека не треба да се третира воопшто (44). Студиите кои го тестирале комплетниот неинтервенциски пристап кон ПДА покажале тешкотии да докажат нешто повеќе.

Моментално се тестира алтернативен пристап кој претставува рана постнатална целна терапија. Опсервациите за хемодинамиката се опишани погоре и јасно ги покажуваат импликациите за логичниот пристап во лекувањето на ПДА. Предиктивните квалитети на раната дуктална констрикција нудат потенцијал за таргетирање на раниот третман кај децата со највисок ризик од последователен морбидитет. Во кохорта од новороденчиња кои се студирани проспективно, ако се лекуваат 50% од новородените деца на возраст до 5 часа со дуктален дијаметар над средната вредност, би требало да се третираат 11 од 14 (79%) од децата кои имале ИВХ (степен 2 до 4), 33 од 37 (89%) деца кои барале подоцнежен третман за ПДА и 11 од 12 (92%) од децата кои развиле белодробна хеморагија.

Во студијата DETECT која е во тек, новородените деца, родени пред 29 недели ќе имаат ехокардиограм во првите 12 часа, пожелно во првите 6 часа. Новородените деца со констриктивна ПДА нема да примаат терапија и не се рандомизирани. Новородените деца со големи ПДА се рандомизирани со двојно слеп начин на Индометацин (три дневни дози од 0, 2 mg, 0,1 mg и 0,1 mg) или плацебо. Отворениот третман во текот на 72 часа се дозволува само во случаи на белодробна хеморагија или перзистентна хипотензија. Отворениот третман по 72 часа се спроведува при тековни респираторни проблеми и клинички и ехокардиографски видлив дуктус. Во рандомизираните групи деца со слаба рана дуктална констрикција ќе се споредува раниот третман со очекуваниот симптоматски третман.

#### **Тековно,, Клиничко упатство за третман на ПДА во RPAH“**

Кај новородените деца, родени пред 29-та г.н., ПДА третманот ќе биде според насоките во протоколот на DETECT студијата.

Кај новородените деца, родени во 29-та недела или подоцна, терапијата треба да се разгледа во склад со критериумите, опишани подолу, но треба да се примени со повисок праг за интервенција, бидејќи ПДА во оваа гестациска возраст често се затвора спонтано.

Кај новородените деца, родени пред 29 г.н. кои не ги исполнуваат критериумите за да влезат во студијата DETECT или кај кои не е добиена писмена согласност од родителите, вообичаениот клинички протокол ќе биде конзистентен со контролната група на DETECT студијата. Тоа е терапија на клинички видлив дуктус со ехокардиографска потврда на хемодинамска сигнификантност.

#### **1. Во текот на првите 72 часа**

- ПДА ретко ќе развие знаци во првите 72 часа, но новороденчињата со белодробна хеморагија или резистентна хипотензија треба да бидат разгледани за ехокардиографија за да се процени присуството и сигнификантноста на дуктусот. Ако е дефиниран како сигнификантен, да се размисли за терапија.

#### **2. По 72 часа, новородените деца треба да се земат предвид за терапија доколку:**

- Има клинички знаци во насока на ПДА, односно систолен шум, активен прекордиум или полни пулсеви.
- Ехокардиографска потврда на сигнификантен ПДА, како што е дефинирано погоре.

- Има симптоми кои можат да се должат на лево-десен ПДА шант, односно влошување на респираторниот статус, рекурентна апнеа, перзистентна зависност од респиратор, белодробна хеморагија или хипотензија.
- 3. Терапијата би била со Индометацин**, со иницијална доза од 0,2 mg/kg, следено со 0,1 mg/kg по 24 и 48 часа потоа. Можните контраиндикации за Индометацин се: покачено ниво на креатинин и/или олигурија, низок број на тромбоцити, грижа поради исхемија во ГИТ или постнатална конкурентна употреба на кортикостероиди.  
Ако Индометацинот не е достапен, тогаш да се користи интравенски Ибупрофен во доза 10 mg/kg, следено од 5 mg/kg 24 и 48 часа подоцна.
- 4. Времетраење на третманот**
- Скратување на времетраењето на третманот: ехокардиограмот може да биде повторен 24 часа по првата доза на Индометацин и, ако дуктусот имал констрикција, со дијаметар од 1,6 mm гледано со колор Доплер, треба да се размисли да не се дава повеќе Индометацин.
  - Продолжителен третман: ако дуктусот сè уште е отворен 24 часа по третата доза, тогаш треба да се размисли да се дадат уште три дози од 0,1 mg/kg на растојание од 24 часа по првата. Колку што е пониска гестациската возраст и дијаметарот на дуктусот е поголем, поголема е веројатноста дека ПДА ќе продолжи да претставува проблем.
- 5. Ре-третман** (повторување на третманот): да се размисли за втор курс на Индометацин ако дуктусот стане клинички видлив (како што е погоре кажано) по првиот курс. Да се има предвид дека има мала веројатност овој обид да биде успешен во состојби каде што ехокардиографски е покажано дека дуктусот не се затворил со првиот курс на лекување.
- 6. Лигација:** да се размисли за хируршки третман само ако новороденото дете останува зависно од респираторот и има ехокардиографски знаци на хемодинамска сигнификантност и медицинскиот третман не бил успешен (вообичаено по два курса) или медицинскиот третман е контраиндициран.

## ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- Ризикот за ПДА се зголемува при пократко траење на гестацијата, при изостанок на антенатална стероидна превенција и хијалино-мембранска болест (Ннд-3).(3,4)
- Раната дијагноза бара ехокардиограм (Ннд-3).(5,6)
- Поширокиот дуктален дијаметар е поврзан со намален системски крвен проток во првите 8 часа при раѓањето (Ннд-3).(15)
- Индометацин или Ибупрофен се првата линија на третман, а потоа следува хируршки пристап, доколку медикаментите се неефикасни или контраиндицирани (Ннд-1).(33)
- Не постојат докази дека профилактичка употреба на Индометацин го подобрува долготрајниот невролошки развоен исход (Ннд-1).(39)
- Раното целно третирање на дуктуси кои не се контрахираат спонтано, моментално се испитува со ДЕТЕСТ студијата. Новородените деца кои не се вклучени во студијата ДЕТЕСТ, ќе се третираат како контролната група на оваа студија, а тоа значи како симптоматски клинички видлив ПДА (нема достапни докази).
- Ако дуктусот се затвори за 24 часа по првата доза, треба да се размислува за прекин на понатамошна терапија со Индометацин (Ннд-2).(30)

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Chu J, Clements JA, Cotton EK, Klaus MH, Sweet AY, Tooley WH,. Neonatal pulmonary ischemia. Pediatrics 1967; 40:709-766.
2. Walther FJ, Benders MJ, Leighton JO. Persistent pulmonary hypertension in premature infants with severe respiratory distress syndrome. Pediatrics 1992; 90:899-904.
3. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. Obstet Gynecol 1989; 73:721-6.

4. Evans N, Archer LNJ. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates. *Arch Dis Child* 1990; 65:24-6.
5. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paeds Child Health* 1994; 30:406-11.
6. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995 Oct; 149(10): 1136-41.
7. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992; 67:1169-1173.
8. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child* 1993; 68:58-61.
9. M El Hajjar, G Vaksmann, T Rakza, G Kongolo, L Storme. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F419-F422.
10. Evans N, Archer LNJ. Postnatal circulatory adaptation in term and healthy preterm newborns. *Arch Dis Child* 1990; 65:24-26.
11. Reller MD, Ziegler ML, Rice MJ, Solin RC, McDonald RW. Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: An echocardiographic study. *J Pediatr* 1988;112:441-446.
12. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127:774-779.
13. Kluckow M, Evans N. High pulmonary blood flow, the duct and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137:68-72.
14. Evans NJ, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunting in preterm infants requiring ventilation: Effect of inter-atrial shunting. *Journal of Pediatrics* 1994;125:778-785.
15. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child* 2000; 82:F188-F194.
16. Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular outputs in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child* 1996;74:F88-F94.
17. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT, Reynolds EOR. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990; 335:1491-5.
18. Colditz P, Murphy D, Rolfe P, Wilkinson AR. Effect of infusion rate of indomethacin on cerebrovascular responses in preterm neonates. *Arch Dis Child*. 1989; 64: 8-12.
19. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with Ibuprofen. *Arch Dis Child* 1997;76:179-84.
20. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early Ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA* 1996; 275:539-44.
21. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub3.
22. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997;131:549-54.
23. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359:1486-8.
24. Hammerman C, Aramburo MJ. Prolonged indomethacin therapy for the prevention of recurrences of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1990;117:771-6.
25. Rennie JM, Cooke RWI. Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity. *Arch Dis Child* 1991; 66:55-58.
26. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW, Wong KY, Wong EH, Leong JY. Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:345-50.
27. Tammela O, Ojala R, Iivainen T et al. Short vs Prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 1999;134:552-557.

28. Herrera CM, Holberton JR, Davis PG. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD003480. DOI:
29. Weiss H. Cooper B. Brook M. Schlueter M. Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin *Journal of Pediatrics* 1995; 127(3):466-71.
30. Browning-Carmo K, Evans N, Paradisis M. Duration of Indomethacin Treatment of the Preterm Patent Ductus Arteriosus as Directed by Echocardiography. *Journal of Pediatrics* 2009;155:819-822.
31. Sangem M. Asthana S. Amin S. Multiple courses of indomethacin and neonatal outcomes in premature infants. *Pediatric Cardiology*. 29(5):878-84, 2008 Sep.
32. Keller RL. Clyman RI. Persistent Doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 112(3 Pt 1):583-7, 2003 Sep.
33. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nada AS. Effects of indomethacin in premature infant with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative trial. *J Pediatr* 1983;102:895-906.
34. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *New England Journal of Medicine* 1989;320:1511-6.
35. Malviya, Manoj N, Ohlsson Arne, Shah, Sachin S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4, 2009 AN: 00075320-100000000-03059.
36. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomised trials. *Seminars in Neonatology* 2000; 6:63-74.
37. Cooke L, Steer PA, Woodgate PG. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003745. DOI: 10.1002/14651858.CD003745.
38. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van LAer P, Weyler J, Vanbaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature babies with respiratory distress syndrome. *Journal of Pediatrics* 2001;138:205-11.
39. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD000174. DOI: 10.1002/14651858.CD000174.
40. Schmidt B. Davis P. Moddemann D. Ohlsson A. Roberts RS. Saigal S. Solimano A. Vincer M. Wright LL. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine* 2001; 344:1966-72.
41. Ment LR, Vohr B, Oh W, Scott DT, Allan WC, Westerveld M, Duncan CC; Ehrenkranz RA, Katz KH, Schneider KC, Makuch RW. Neurodevelopmental outcome at 36 months' corrected age of preterm infants in the Multicenter Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial. *Pediatrics* 1996; 98: 714-8.
42. Vohr BR. Allan WC. Westerveld M. Schneider KC. Katz KH. Makuch RW. Ment LR. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular Hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2003;111:e340-6.
43. 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, Issue 1. Art. No.: CD004213. DOI: 10.1002/14651858.CD004213.pub2.
44. Laughon MM. Simmons MA. Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated?. *Current Opinion in Pediatrics*. 2004;16(2):146-51.

**1. Royal Prince Alfred Hospital, [www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal](http://www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal), 16.03.2010**

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

**3. Предвидено е следно ажурирање до март 2014 година.**