

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

**У П А Т С Т В О**  
**ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ПЕРЗИСТЕНТЕН ДУЦТУС**  
**АРТЕРИОСУС ВО НЕОНАТОЛОГИЈАТА**

**Член 1**

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при перзистентен дуцтус артериосус во неонатологијата.

**Член 2**

Начинот на медицинското згрижување при перзистентен дуцтус артериосус 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 медицинското згрижување при перзистентен дуцтус артериосус во неонатологијата 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 згрижувањето, 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 практикување на медицина заснована на докази при медицинското згрижување на перзистентниот ductus arteriosus („Службен весник на Република Македонија“ бр. 49/14).

**Член 5**

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

Бр. 17-2576/1  
27 февруари 2015 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Тодоров**

---

## ПЕРЗИСТЕНТЕН ДУКТУС АРТЕРИОСУС

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

### ВОВЕД

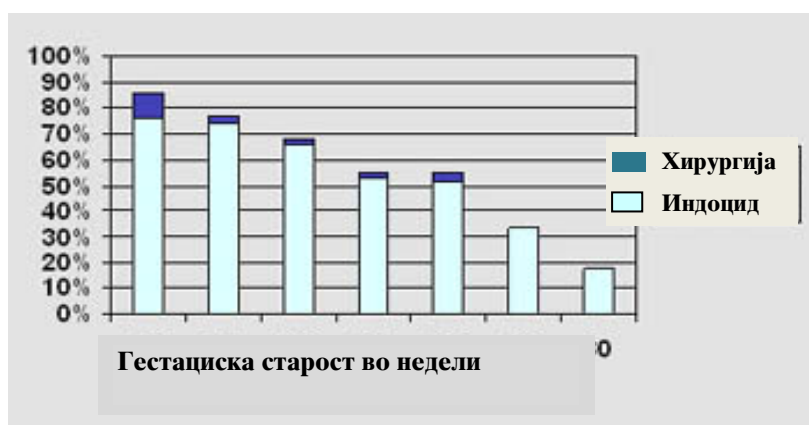
Традиционалното сфаќање на преттерминското дуктално шантирање е тоа дека кај недоносеното дете дуктусот не се контрахира во раниот постнатален период, но поради покачениот пулмонален артериски притисок, како хемодинамскиот ефект се јавува незначително или десно-лево шантирање со последователно влошување на хипоксијата (1,2). Развојот на доплер-ехокардиографијата отвори нов поглед кон природниот тек на преттерминскиот дуктус кој ја доведува во прашање актуелната важност на претходното размислување.

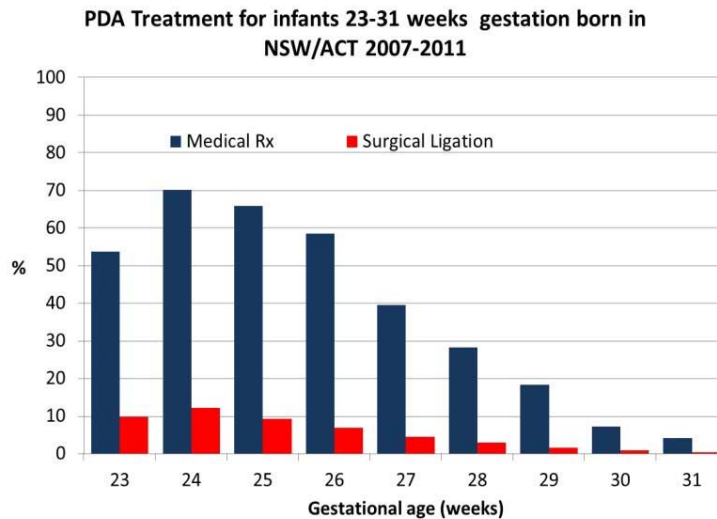
### ЗАЧЕСТЕНОСТ И РИЗИК ФАТОРИ

Најзначајната детерминанта на инциденцата на перзистентниот ductus arteriosus (ПДА) е гестациската возраст. Освен гестацијата, други ризик фактори за ПДА се недостаток на антенатална стероидна превенција и потреба за вентилација кај новороденчето (3,4).

На Слика 1 е прикажана зачестеноста на медицински и хируршки лекуваниот ПДА, согласно со гестациската возраст на раѓањето во Нов Јужен Велс и мрежата на Австралиската главна територија од 10 неонатални интензивни единици за периодот 2007-2011.

**Слика 1. Зачестеност на хируршкиот и медицинскиот третман на ПДА**





## ДИЈАГНОЗА

Литературата за дијагнозата на ПДА е конфузна поради лошото дефинирање на терминологијата со термини како „симптоматска“, „клинички видлива“ или „хемодинамски сигнификантна“, кои често се користат низменично. Нема стандардни дефиниции, но подолу е нашат интерпретација на значењето на овие термини.

„Клинички видлив ПДА“ се однесува на присуството на физичките знаци кои се соодветни на ПДА, како шум, активен прекордиум или полни пулсеви, и подобро е да бидат потврдени со ултразвук.

„Симптоматски ПДА“ упатува дека ПДА има клинички одраз на состојбата на новороденчето. Навистина е тешко да се дефинира, затоа што најголем број од клиничките знаци на ПДА се неспецифични и можат но не мора да се однесуваат на постоечки ПДА. Најверојатно респираторните и циркулаторните ефекти на ПДА се најлесни за дефинирање, како апнеа, белодробно крварење, и хипотензија. Најверојатно најголемиот број на најспецифични знаци би биле белодробното крварење (8), особено ако тоа се појавува во тек на првата недела од животот и е поврзано со респираторно влошување.

„Хемодинамски сигнификантен ПДА“ се однесува на ултразвучни наоди кои се конзистентни со голем волумен на шантирање. Повторно, нема стандардни дефиниции но ова често е базирано на дукталниот дијаметар заедно со опсегот на индиректни маркери на големината на шантот како што е дискутирано подолу.

### 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) (5), покажала дека е нормално за хемодинамски сигнификантен дуктус да биде клинички нем во текот на првите 2 до 3 дена од животот. 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 (7). Според тоа, прецизната и рана дијагностика на сигнификантно дуктално шантирање се базира на ехокардиографијата.

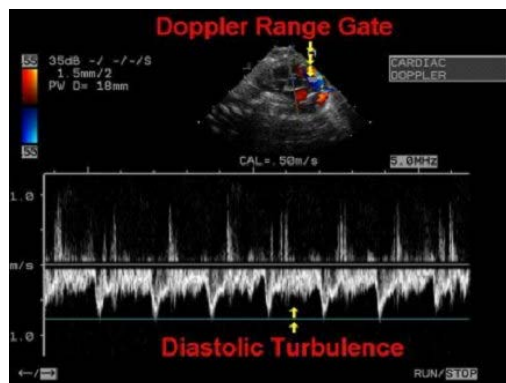
Клиничките симптоми на ПДА се многу неспецифични, па не корелираат секогаш со ПДА. Дури и понеспецифичните симптоми на ПДА можат да вклучат редуциран уринарен аутпут и перзистентна интолеранција кон храна.

## 2.Ехокардиографска дијагноза (9)

Прецизната дијагноза на ПДА се поставува со ехокардиографски преглед.

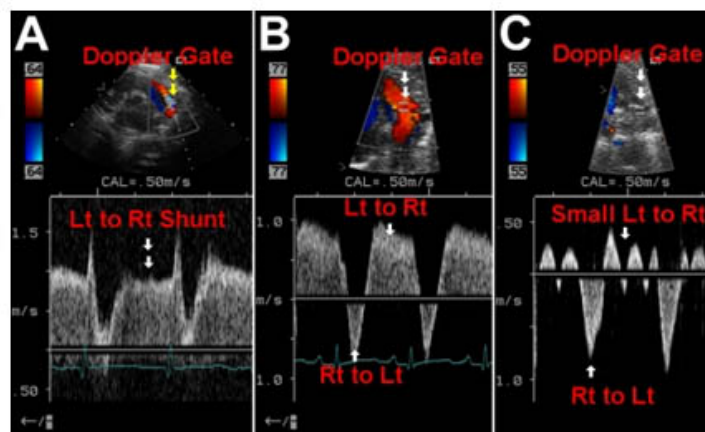
Перзистентноста може да се потврди со дијастолна турбуленција во пулмоналната артерија видена на Доплер. Сликата подолу (Слика број 2) прикажува турбулентниот проток кој се забележува кај перзистентниот дуктус. Ова е високо прецизен метод за дијагноза на перзистентен дуктус, но кажува малку за хемодинамската сигнификантност.

Слика 2. Турбулентен проток на a.pulmonalis 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 3), 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. Предоминантно десно-левото шантирање е невообичаено.

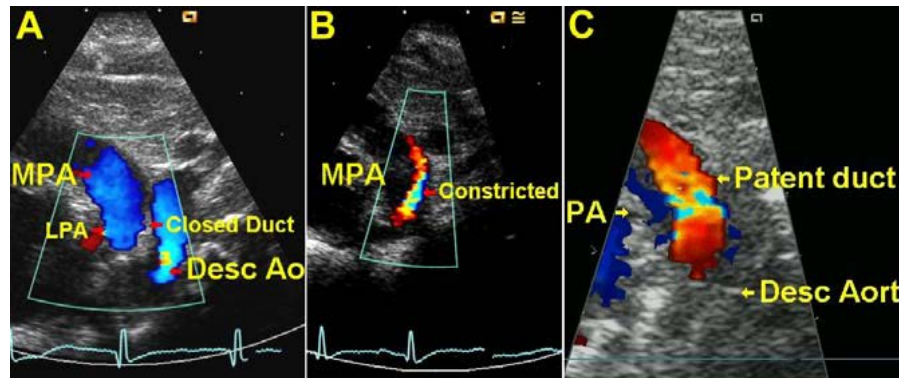
Слика 3. А-лево-десен шант, Б-бидирекционален шант, Ц-десно-лев шант



**Хемодинамска сигнификантност:** во студии, направени во овие групи, најдобрите маркери за хемодинамска сигнификантност биле наодите на колор Доплер за дијаметарот и отсутен или ретрограден дијастолен проток во постдукталната аорта (10). Сликата број 4 дава споредбен приказ на три дуктуса кај недоносени деца во првите часови по раѓањето. (А) прикажува добро контрахиран дуктус без дуктален шант видлив на колор Доплер. Слика (Б) прикажува добро контрахиран дуктус со-дијаметар помал од 1,0 mm. (Ц) прикажува неуспешна констрикција на

дуктус кој има дијаметар поголем од 2,0 mm и веќе постои голем лево-десен шант кој ја дренира крвта од системската циркулација.

**Слика 4. Компаративен приказ на големина на 3 дуктуса кај недоносени деца**

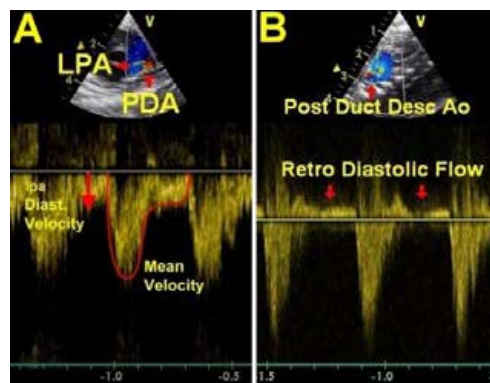


Овие студии биле направено главно во тек на првата недела од животот и густината на шантот ќе расте секогаш со возраста, така што после седмиот ден важно е да се земе предвид густината на лево-десниот шант.

Друг корисен маркер, кој е опишан во една студија, е густината на протокот во левата пулмонална артерија-ЛПА (11). 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 (апроксимативно  $Q_p:Q_s > 2:1$ ) со над 90% специфичност и сензитивност.

Слика број 5, (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 5. Дијастолна прогресија во левата пулмонална артерија (ЛПА)**



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 биде категоризирана примарно базирана на дијаметарот:

- Широк ПДА: минималниот дијаметарот на дуктусот гледан со колор Доплер изнесува најмалку 2,0 mm со преодминатно лево-десен шант. Со голем ПДА вообичаено би имало ретрограден дијастолен проток во пост-дукталниот дел на десцендентната аорта и средна

дијастолна густина на протокот во левата белодробна артерија повеќе од 0,43 м/сец или енд-дијастолен велоцитет повеќе од 0,2 м/сец, но тие треба да бидат проверени како заднински мерки за потврда на точноста на мерењата на дијаметарот. ПДА од оваа големина вообичаено е поврзан со  $Q_p:Q_s > 2:1$ .

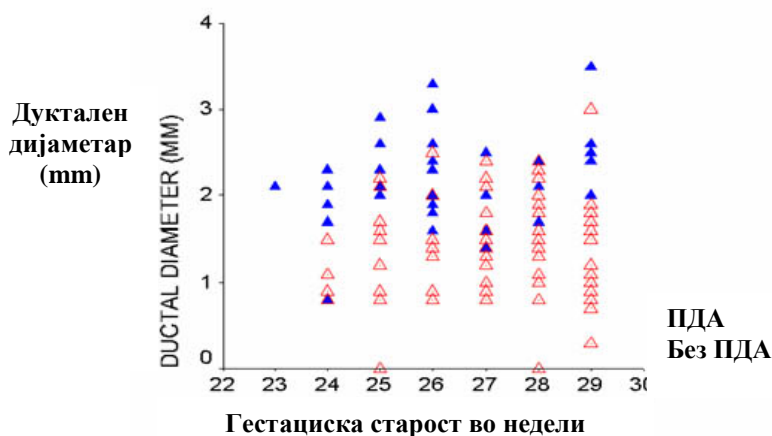
- Средно голем ПДА: минималниот дијаметарот на дуктусот гледан со колор Доплер изнесува помеѓу 1,5 и 2,0 мм со преодоминатно лево-десен шант. Со средно голем ПДА, мерките на десцендентната аорта и левата белодробна артерија ќе бидат поваријабилни, но треба да бидат проценети. ПДА од оваа големина вообичаено е поврзан со  $Q_p:Q_s > 1,5:1$ .
- Мал ПДА: минималниот дијаметарот на дуктусот гледан со колор Доплер изнесува помалку од 1,5 мм со преодоминатно лево-десен шант. Со мал ПДА, дијастолниот проток на десцендентната аорта веројатно ќе биде антеграден и велоцитетот на левата белодробна артерија ќе биде под граничните вредности дефинирани погоре. Ако тоа не е случај, точноста на мерките на дијаметарот треба да се препровери.
- Затворен ПДА: нема шант во склоп на дуктусот кој е видлив на колор Доплер.

### 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 4). Дуктусот кај некомплицирани недоносени новородени деца се затвора во ист временски интервал како и кај доносените новородени деца (12,13). Но, кај значителен број на новородени има различен степен на неуспешна постнатална констрикција и тие се новородени со висок ризик за тежок морбидитет, што ќе биде дискутирано понатаму. Раната неуспешна констрикција често перзистира и предвидува со голема точност доцна појавен симптоматски ПДА (8,14). Дуктален дијаметар, поголем од средната вредност на возраст од 5 часа (1,6 мм), 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). Слика број 6.

Слика број 6. ДАП и големина на дијаметарот на дуктусот кај деца со различна гестациска старост



На Слика број 7 е прикажан постдуктален дијаметар на возраст од 5 часа кај 124 новородени деца родени пред 30 гестациски недели. Затворени триаголници ги означуваат децата кои подоцна бараат третман за клинички присутен ДАП.

Средниот дијаметар на дуктусот варира со постнаталната старост. Во графикот даден погоре, дукталниот дијаметар е ставен во споредба со постнаталната старост во часови кај 417 деца со просечна гестациска старост од 26 недели. Линијата на регресија го покажува ефектот на постнаталната возраст врз дијаметарот.

Слика број 7.

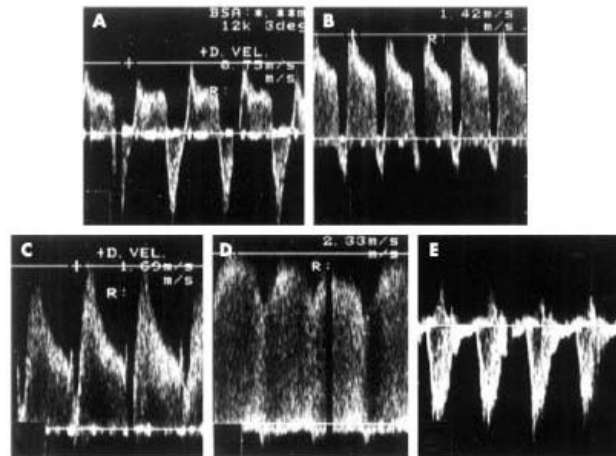


Figure 1 Echocardiographic patent ductus arteriosus flow patterns. (A) pulmonary hypertension pattern; (B) growing pattern; (C) pulsatile pattern; (D) closing pattern; (E) closed pattern. Reproduced from Su et al,<sup>9</sup> courtesy of the *Archives of Disease in Childhood*.

Модели на дуктален проток и предвидување на затворањето: Су и соработниците (15) опишале различни модели на проток при ПДА, пулмонална хипертензија, раст, пулсатилност, затворање и петтиот модел е затворањето. Тие покажале дека ПДА кој станал клинички видлив имал тенденција да прогредира преку растечките и пулсатилните форми, додека тие кои се затвориле, ги заобиколиле овие модели и отишле направо кон моделите на затворање. Прегледот на базите на податоци во оваа група сугерира дека овие модели многу блиску корелираат со дукталната големина, но тие можат да додадат вредност на податоците како дополние на мерките опишани погоре, особено во формата на затворање (16).

## 2. Природна историја на предвременото дуктално шантирање

Во најголем број на случаи кадешто дукталната констрикција била неуспешна, насоката на шантот преодоминантно е лево-десна, и шантот може да биде со голем волумен дури и во првите часови од животот (17). Овие големи дуктални шантови го зголемуваат пулмоналниот крвен проток, а можат да го редуцираат и системскиот крвен проток.

Дуктусите со голем дијаметар се сигнификантно поврзани со низок системски крвен проток, мерено според десниот вентрикуларен аутпут и протокот во *vena cava superior* (17,18). Понатаму, овие состојби на низок системски проток се силно поврзани со различни морбидни состојби, особено со интравентрикуларната хеморагија (ИВХ) откако ќе се подобри протокот, сугерирајќи циклус на хиперперфузија-реперфузија во патогенезата на ИВХ (17). Во слично дизајнирана студија, Гровес и сор нашле обратна поврзаност помеѓу понискиот системски крвен проток и дукталната големина која била сигнификантна при униваријантна анализа, но не и на мултиваријантна анализа (19).

Во согласност со традиционалното размислување, ефектот врз пулмоналниот крвен проток перзистира и по овој временски период. Исто така е најдена силна асоцијација помеѓу пулмоналната хеморагија, високиот пулмонален крвен проток и дукталното шантирање. Овие високи пулмонални крвни протоци се детектирани блиску до времето на хеморагијата кое е вообичаено на вториот ден од животот (8).

#### **Заклучок:**

- Раното дуктално шантирање е варијабилно, но може да биде клинички високо сигнификантно.
- Дукталниот шант има негативен ефект на системскиот крвен проток, што е најзабележливо во првите часови од животот.
- Дукталниот шант може драматично да го зголеми пулмоналниот крвен проток, ефект кој перзистира се до затворањето.
- Овие хемодинамски ефекти се силно асоцирани со интравентрикуларната и пулмоналната хеморагија (8,17).

## **ТЕРАПИЈА**

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

Постојано расте бројот на информации и мислења кои предлагаат дека предвремените ДАП-ови треба да се третираат само ако има јасни знаци на срцева слабост или компромитирање кое единствено може да се објасни со присуството на значителен ПДА. Ова мислење е базирано на систематичен преглед на клинички студии на различни терапевски стратегии на ПДА кои не успеале да покажат било каква долгорочна корист (20, 21).

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 терапевски цели во пресимптоматскиот период.

За ниту една од овие стратегии не е недвосмислено докажано дека го подобрува долгорочниот исход, како што ќе биде образложено понатаму. Постојат докази за подобрен краткотраен исход за раното целно третирање и профилатичниот третман.

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

Користејќи го овој пристап, околу третина од новородените деца, родени пред 30 г.н. имаат потреба од третман. Иако е широко користен, за овој третман не постојат докази дека го подобрува исходот. Оваа обсервација бара да биде интерпретирана во однос на квалитетот и бројот на вклучените клинички студии. Во сите клинички студии кај контролните групи, т.е. новородени рандомизирани со плацебо, дуктусите покажале тенденција за затворање само кратко време по третираните групи (22). Национална колаборативна студија покажала дека нема корист од третман на дуктусот веднаш штом ќе стане клинички манифестен, наспроти одложување за ден или два (23).

### **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 (22,24). Кохрејнов систематичен преглед покажал сигнификантна редукција во подоцнежниот симптоматски отворен артериски дуктус и мала, но сигнификантна редукција во



времетраењето на дополнителниот кислород (24). Има уште три понови студии кои не се вклучени во систематичниот преглед.

Овермеире и соработниците (25), објавиле студија 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.

Аранда и сор (26) рандомизирале 136 новороденчиња (под 1 кг и под 30 г.н.) кон Ибупрофен или плацебо, ако тие имале ултрасонографски сигнификантен ПДА во ек на 72 часа од раѓањето. Децата биле третирани просечно на возраст од 1,5 дена. Децата кои примале ибупрофен имале сигнификантно подобар вкупен примарен исход во однос на потребата од давање на ибупрофен според индикација, смрт или испаѓање од понатамошното слеене, 31% наспроти 53%,  $p$  помало од 0,005. Немало сигнификантна разлика во индивидуалните исходи, освен трендот кон пониски стапки на перивентрикуларна леукомалација (ПВЛ) со рано дадениот ибупрофен (0% наспроти 6%,  $p=0,057$ ).

ДЕТЕЦТ студијата (27) спроведена во болниците РПАХ, Royal North Shore Hospital во Sydney и King Edward Memorial Hospital во Perth, морале да ги запрат рано поради недостатокот на индометацин, што е опишано подолу. Во оваа студија, новородените деца родени пред 29 гестациски недели биле прегледани ултрасонографски од неонатолог во првите 12 часа и биле рандомизирани на индометацин или плацебо ако дукталниот дијаметар бил над медијаната за таа возраст. Децата под медијаната не биле третирани. Од нив, 42 деца биле рандомизирани на индометацин и 44 на плацебо. Немало разлика во примарниот исход како смрт или тешка перивентрикуларна/ИВХ или ПВЛ. Децата кои биле рандомизирани на индометацин имале сигнификантно помалку потреба за понатамошен третман за ПДА (20% наспроти 40%,  $p=0,04$ ) и клинички интересен тренд кон полесна пулмонална хеморагија (9% наспроти 23%,  $p=0,06$ ), што било сигнификантно различно за тешката пулмонална хеморагија која се појавила во првите 72 часа.

### 3. Профилактички третман

Оваа стратегија вклучува администрација на Индометацин кај сите високоризични новороденчиња првиот ден, вообичаено во текот на првите 6 часа. Направена е мета-анализа на повеќе рандомизирани студии кои се однесуваат на овој приод, и Индометацин е даден кај 2872 недоносени новородени деца, рандомизирани за терапија, при што е покажана значајна редукција на интравентрикуларната хеморагија и подоцнежниот симптоматски ПДА, но мал ефект е добиен на други морбидни состојби, особено на респираторниот исход (28). И покрај овие докази, овој приод не е широко прифатен, главно, поради загриженост околу ефектот на Индометацинот во редукцијата на церебралниот крвен проток (29,30). Студиите со следење од двете најголеми истражувања не покажале некаков сигнификантен ефект врз развојот на исходите (31,32).

Исто така, има неколку студии за профилактичко давање на Ибупрофен кај 931 новородено дете, вклучени и рандомизирани за терапија. Мета-анализата на овие студии покажала редуцирана стапка на подоцнежниот симптоматски ПДА и редуцирана стапка на лигација (подврзување), но нема разлика во кој било друг клинички исход, вклучувајќи ги големите ИВХ (33). Невроразвојните исходи од овие студии не се објавени.

Со доказите за некаква корист од раниот целно даден третман заедно со недостатокот на видливи штети од раниот профилактичен третман, во болницата се користи пристап на рано целно даден третман кај децата со највисок ризик, тие родени рпед 28 г.н. и се користи пристапот на третирање на клинички видливиот ПДА кај децата родени после овој период (да се види основното упатство).

## 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 редукција на церебралниот крвен проток (29), 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 (30).

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 (34-36). Во клинички студии, двата лека, индометацин и ибупрофен имале околу 75% стапка на успешност за затворање на дуктусот. Студиите за крвен проток покажале дека ибупрофенот има помалку несакани ефекти од индометацинот на церебралниот крвен проток (37). Една студија на профилатички ибупрофен била порано стопирана бидејќи три деца добиле пулмонална хипертензивна криза набрзо после дадениот ибупрофен (38). Сеуште со сигурност не се знае дали тоа било ефект на ибупрофенот, но во литературата има и други студии на оваа тема (60). Има мала редукција на ризикот за НЕК после ибупрофен споредено со индометацинот, но нема сигнификантна разлика во долгорочните клинички исходи помеѓу индометацинот и ибупрофенот (36).

За време на 2010, ИВ форма на индометацин бил повлечен од австралискиот пазар поради производствени проблеми. Не е сигурно дали и кога индометацинот во неонаталните препарати ќе стане достапен.

- **Кој режим на доза за Ибупрофенот?**

Вообичаениот режим за ибупрофен е 10 mg/kg како почетна доза слеено од две дози од по 5 mg/kg на 24 часовни интервали. Многу од доказите за ибупрофенот се базирани на употребата на лизин ибупрофен додека комерцијалните препарати з новородени се натриум ибупрофен и постои исто така многу поевтин аргинин ибупрофен. Не е познато дали составот на ибупрофенот прави разлика во ефикасноста иако De Carolis и сор опишале „пред и после промената“ од лизин ибупрофен кон натриум ибупрофен каде објавиле сигнификантна редукција во успешното медицинско затворање од 73% на 0%,  $p < 0.002$  после промената кон натриум ибупрофен (39).

Две неодамнешни студии сугерираат дека повисоките дози на ибупрофен можат да го подобрат затворањето. Hirt и сор (40) направиле фармакокинетичка студија која сугерира оптимизиран режим базиран на постнаталната возраст: 10, 5, 5 mg/kg за новородни деца помали од 70 часа, 14, 7, 7 mg/kg а новородени помеѓу 70 и 108 часа и 18, 9, 9 mg/kg за новородени деца родени помеѓу 108 и 180 часа. Dani и сор (41) имале поедноставен пристап на рандомизација на 70 деца родени пред 29 г.н, со РДС и ултразвучно сигнификантен ПДА помеѓу 12 и 24 часа кон Ибупрофен 10,5,5 mg/kg наспроти 20,10,10 mg/kg. Вториот режим постигнал значително подобри резултати во затворањето (63 vs 86%,  $p = 0.03$ ) со незначителна разлика во несаканите ефекти.

Податоците за безбедноста на повисоките дози се ограничени, но изгледа разумно да се дава режим на повисоки дози (20, 10,10 mg/kg) кај деца после петтиот ден, особено ако тие не одговориле на вообичаените дози.

## **Орален или интравенски ибупрофен?**

ИВ ибупрофен е скап, додека оралниот е евтин. Ова води до золемена употреба особено во земји со ограничени средства, да се користи орален ибупрофен за предвремено затворање на ПДА. Раните студии сугерираат дека оралниот ибупрофен бил исто ефективен како ИВ, но две неодамнешни РКС од истата турска група сугерираат дека оралниот препарат е подобар од ИВ. Gokmen и сор (42) рандомизирале 102 деца родени пред 32 недели и родилна тежина  $< 1500$  g кон орален и ИВ ибупрофен во доза од 10,5,5 mg/kg. Групата со орално даден лек имале сигнификантно подобра стапка на затворање од 85% наспроти 62% без разлика во несаканите

ефекти или другите исходи. Ја повториле студијата кај кохорта од понезрели 80 деца родени рпед 28 недели и РТ<1000 g и добиле слични резултати со стапка на затворање од 83% со орален наспроти 63% со ИВ лек(43). Двете овие студии ги рандомизирале децата помеѓу 48 и 96 часа возраст така што наодите не можат да се генерализираат за третман пред 48 часа.

- **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(30). Три рандомизирани студии покажале дека доза од 0,1 мг/кг дневно во текот на 6 дена е ефективна исто како и традиционалната доза од 0,2 мг/кг на секои 12 часа во три дози, но причинува помалку несакани ефекти (44-46). Но, понова студија, каде е користено 0,2 мг/кг следени од две пониски дози од 0,1 мг/кг, покажала дека оваа шема нема предност во однос на подолгиот курс (47). 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 (48).

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

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 (49). 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 мм во дијаметар, следено ехокардиографски. Вторава група примиле сигнификантно помалку Индометацин и евентуалната стапка на затворање и стапката на хируршка лигатура не биле сигнификантно различни меѓу двете групи (50). 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 (51), која не користела ехокардиографија, затворањето било постигнато кај 42% од тие кои примиле втор курс. Keller и Clyman (52) 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 (23). 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 (53). 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.

Неодамна е објавена загриженост во врска со подврзувањето на дуктусот кој може да даде состојба на срцево афтерлоад компромитирање во раниот постоперативен период. Ова веројатно се одразува на кардиоваскуларната нестабилност која често се јавува 24-48 часа после раѓањето (54,55). Исто така има и податоци од обсервациони студии кои покажуваат опсег на влошен среднорочен и долгорочен исход, вклучувајќи невросензорни нарушувања кај децата кои имале подврзување (56). Ова е интервенција која треба да се спроведува со внимание и се препорачува само кај деца кои се зависни од респиратор со јасен хемодинамски сигнификантен дуктус.

#### Парацетамол

Интересот за парацетамолот како лек за затворање на дуктусот доаѓа од мали обсервациони студии на Hammerman и сор (57). Тие направиле случајна обсервација на затворање на дуктусот кој бил отпорен на медицински третман кај дете на кое му било даден парацетамол за други потреби. Тоа го повториле уште кај 4 деца со резистентен ПДА и сите се затвориле за краток временски интервал. Другите податоци с епоткрепуваат на овие. Dang и сор (58) рандомизирале 160 деца родени прд 34 недели на орален ибупрофен наспроти орален парацетамол во неслепа студија. Вкупното затворање било слично (79% наспроти 81%) со помалку крварења од ГИТ и помалку жолтица во групата со парацетамол. Oncel и сор (59) рандомизирале 90 деца родени пред 30 неделу на возраст од 48 до 96 часа кон орален ибупрофен или парацетамол. Стапката на затворање била слична (77 наспроти 72% соодветно). Овие резултати с еохрабрувачки, но сепак е рано за да се користи парацетамол како лек од прва линија. Се спроведува една РКС која го споредува парацетамолот со плацбо кај деца кои с ерезистентни на медицинско затворање.

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

Ова е едно од големите неодговорени 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. Обсервациите 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 ДЕТЕСТ 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 констриктивирачки 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 мг, 0,1 мг и 0,1 мг) 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.

### ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

Oral ibuprofen appears to be as effective, and may be more effective, as intravenous ibuprofen in babies treated after 48 hrs of age. Level of Evidence II42,43 Grade of Recommendation B Oral paracetamol may be as effective as oral ibuprofen in the Level of Evidence II58,59

- 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-2).(5,6)
- Поширокиот дуктален дијаметар е поврзан со намален системски крвен проток во првите 12 часа при раѓањето (Ннд-2).(15)
- Индометацин или Ибупрофен се првата линија на третман, а потоа следува хируршки пристап, доколку медикаментите се неефикасни или контраиндицирани, и ако има перзистирачки кардиопулмонални симптоми кои веројатно се должат на дуктално шантирање. (Ннд-1).(33) Степен на препорака А
- Профилактиска употреба на Индометацин ја намалува зачестеноста на ИВХ, но не го подобрува невврозавојниот исход. (Ннд-1).(39)
- Раното профилактично или целно третирање на дуктуси може да го редуцира ризикот од рана белодробна хеморагија. (Ннд-2).(27,28) Степен на препорака Б
- Ако дуктусот се затвори за 24 часа по првата доза, треба да се размислува за прекин на понатамошна терапија со Индометацин (Ннд-2).(30) Степен на препорака Б
- Орално дадениот ибупрофен изгледа дека е исто ефективен дури и поефективен отколку ИВ кај деца третирани после 48 часа возраст. (Ннд-2).(42,43) Степен на препорака Б
- Орално даден парцетамол може да биде исто така ефективен како оралниот ибупрофен. (Ннд-2).(58,59)

### 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. Kluckow M, Evans N. High pulmonary blood flow, the duct and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137:68-72
9. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child* 1993;68:58- 61.
10. 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.
11. M El Hajjar, G Vaksman, 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
12. Evans N, Archer LNJ. Postnatal circulatory adaptation in term and healthy preterm newborns. *Arch Dis Child*1990;65:24-26.
13. 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.
14. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127:774-779.
15. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F36-F40
16. Condo M, Evans N, Bellu R, Kluckow M. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition*. 2012;97(1):F35-8,
17. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child* 2000;82:F188-F194
18. Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular outputs in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child* 1996;74:F88-F94.
19. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatric Research*. 2008;63(1):89-94,
20. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *Journal of Perinatology*. 2010;30(4):241-52
21. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition*. 2007;92(6):F498-502
22. 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
23. 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.
24. 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.
25. 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
26. Aranda JV, Clyman R, Cox B, Van Overmeire B, Wozniak P, Sosenko I, Carlo WA, Ward RM, Shalwitz R, Baggs G, Seth A, Darko L. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *American Journal of Perinatology*. 2009; 26(3):235-45
27. Kluckow, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:2 F99-F104
28. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD000174. DOI: 10.1002/14651858.CD000174.pub2.
29. 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;335:149-5.

30. 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.
31. 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
32. 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
33. 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* 2013, Issue 4. Art. No.: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub5.
34. 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.
35. 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
36. 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* 2010, Issue 4. Art. No.: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub4.
37. 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
38. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359:1486-8
39. De Carolis MP, Bersani I, De Rosa G, Cota F, Romagnoli C. Ibuprofen lysinate and sodium ibuprofen for prophylaxis of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Indian Pediatrics*.2012;49(1):47-9
40. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, Schepens P, Urien S. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 65(5):629-36
41. Dani C, Vangi V, Bertini G, Pratesi S, Lori I, Favelli F, Ciuti R, Bandinelli A, Martano C, Murru P, Messner H, Schena F, Mosca F. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012;91(4):590-6.
42. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics*. 2011;158(4):549-554.e1.
43. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, Oguz SS, Uras N. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition*. 2012;97(4):F279- 83.
44. Hammerman C, Aramburo MJ. Prolonged indomethacin therapy for the prevention of recurrences of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1990;117:771-6.
45. Rennie JM, Cooke RWI. Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity. *Arch Dis Child* 1991;66:55-58.
46. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW, Wong KY, Wong EH, Leong JY. Randomized trial of prolonged lowdose versus conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:345-50
47. 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.

48. 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: 10.1002/14651858.CD003480.pub3.
49. 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
50. 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
51. Sangem M. Asthana S. Amin S. Multiple courses of indomethacin and neonatal outcomes in premature infants. *Pediatric Cardiology*. 2008;29(5):878-84
52. 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*. 2003;112(3 Pt 1):583-7
53. 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
54. McNamara PJ. Stewart L. Shivananda SP. Stephens D. Sehgal A. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000 g. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 2010;140(1):150-7
55. Noori S. Friedlich P. Seri I. Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 2007;150(6):597-602
56. Kabra NS. Schmidt B. Roberts RS. Doyle LW. Papile L. Fanaroff A. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr* 2007;150(3):229-34, 234.e1
57. Hammerman C. Bin-Nun A. Markovitch E. Schimmel MS. Kaplan M. Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1618-21
58. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Wu H. Comparison of oral paracetamol vs ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: A Randomised controlled trial. *PLoS ONE* 8(11):e77888. doi:10.1371/journal.pone.0077888
59. Oncel MY, Yurttuta S, Erdeve O, et al. Oral paracetamol vs oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A randomised controlled trial. *J Pediatr* 2014;64:510-4
60. Bellini C. Campone F. Serra G. Pulmonary hypertension following L-lysine ibuprofen therapy in a preterm infant with patent ductus arteriosus. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2006;174(13):1843-4,

**1. Royal Prince Alfred Hospital, [www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal](http://www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal). Март 2014**

**2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 3 години.**

**3. Предвидено е следно ажурирање до март 2017 година.**

Упатството го ажурирала: вонр проф д-р Е. Зисовска

Координатор: Проф д-р К. Зафировска