

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ RECOMMENDATIONS FOR THE IMPLEMENTATION OF NEONATOLOGY

УДК: 616.131.3-092-07-08-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.10

*С.О. Поцюрко, Д.О. Добрянський,
Л.Б. Секретар*

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

ТАКТИКА ДОПОМОГИ ЗНАЧНО
НЕДОНОШЕНИМ НОВОНАРОДЖЕНИМ
З ВІДКРИТОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ
ПРОТОКОЮ: СУЧАСНІ КОНТРОВЕРСІЇ
І РЕКОМЕНДАЦІЇ

Резюме. Згідно з даними численних досліджень персистенція відкритої артеріальної протоки (ВАП) асоціюється з підвищеними захворюваністю та смертністю значно недоношених немовлят. Профілактичне призначення ліків, які запобігають виникненню або зменшують гемодинамічну значущість ВАП у недоношених новонароджених, має декілька короткотривалих переваг, серед яких зменшення частоти симптоматичної ВАП, важких внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) та потреби у додатковому медикаментозному або хірургічному лікуванні. Водночас, цей підхід до надання допомоги не покращує довгострокових результатів виходжування таких пацієнтів. Раннє лікування інгібіторами циклооксигенази до моменту появи клінічних симптомів ВАП не впливає на смертність, проте суттєво знижує частоту симптоматичної ВАП і потребу у фармакологічній терапії та хірургічних втручаннях. Раннє лікування ВАП може бути доцільним у надзвичайно недоношених немовлят з терміном гестації 23-25 тиж., враховуючи високу ймовірність формування у них гемодинамічно значущої ВАП (гзВАП), яка в подальшому буде потребувати лікування. Найчастіше лікують клінічно явну ВАП, що мінімізує кількість «необгрунтовано» застосованих ліків з небажаною побічною дією. Водночас, недоліками пізнішого втручання є менша ефективність та підвищений ризик ускладнень, асоційованих з гзВАП. Тим не менше, очікувальна тактика допомоги недоношеним немовлятам з ВАП набуває все більшого поширення, оскільки у значній частині таких пацієнтів ВАП закривається спонтанно, а доказів на користь нехірургічного лікування недостатньо. Крім того, такий підхід не асоціюється з вищим ризиком смерті, некротизуючого ентероколіту (НЕК) або ВШК порівняно з будь-якою іншою тактикою лікування. Консервативні неспецифічні лікувальні заходи, спрямовані на закриття ВАП (обмеження рідини, призначення сечогінних ліків тощо), дозволяють уникнути медикаментозних та хірургічних втручань та їх потенційних побічних ефектів лише у частині значно недоношених новонароджених з терміном гестації > 26 тиж., не впливаючи на смертність та якість виживання. Проте, така терапія асоціюється з високим ризиком зневоднення, розвитком гіпонатріємії і підвищенням рівня креатиніну у сироватці крові, а тому рутинно не рекомендується.

Ключові слова: відкрита артеріальна протока; ВАП; лікування; індометацин; ібупрофен; парацетамол; очікувальна тактика; консервативна тактика; значно недоношені новонароджені.

Артеріальна протока (АП) відіграє важливу роль у фетальному кровообігу, проте у доношених дітей перестає функціонувати невдовзі після народження. Водночас, ця судина залишається відкритою приблизно у 70 % передчасно народжених немовлят з терміном гестації < 30 тиж. в одномісячному віці [1, 2]. За таких умов через АП відбувається постійний скид крові з аорти у легеневу артерію, що може призводити до значних порушень гемодинаміки, спричинюючи мезентеріальну, ниркову та церебральну гіперперфузію, а також набряк легень [2-4].

Відомо, що в передчасно народжених дітей наявність відкритої артеріальної протоки (ВАП) асоціюється з вищими частотою ранньої артеріальної гіпотензії, внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК), некротизуючого ентероколіту (НЕК), ретинопатії недоношених (РН), легневих кровотеч, бронхолегеневої дисплазії (БЛД), а також смертністю [5]. Проте, існуючі методи лікування ВАП не зменшують частоти зазначених захворювань. Досі залишається чимало суперечливих та невирішених питань стосовно потреби і тактики лікування ВАП, а саме, кому і в якому віці розпочинати лікування,

яким препаратом та чи необхідне втручання взагалі. На сьогодні розрізняють п'ять можливих варіантів допомоги передчасно народженим немовлятам з ВАП: 1) профілактичне призначення інгібіторів ЦОГ/ПГС незалежно від наявності ВАП; 2) лікування ВАП до появи її клінічних ознак; 3) лікування ВАП після появи клінічних симптомів; 4) очікувальну тактику і 5) консервативну допомогу. Метою цього огляду є обговорення наявних наукових доказів щодо переваг і недоліків кожного з варіантів із практичними рекомендаціями щодо їх можливого застосування.

Відомо, що одним з механізмів підтримання АП відкритою є збільшення вмісту простагландинів у крові, що обгрунтовує відповідні фармакологічні втручання [6]. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (індометацин та ібупрофен) гальмують перетворення арахідонової кислоти у простагландин G2 (PGG2), пригнічуючи функції циклооксигеназної (ЦОГ) ділянки простагландинсинтезуючого (PGHS) комплексу. На відміну від ібупрофену й індометацину парацетамол діє на пероксидазну (РОХ) ділянку PGHS-комплексу, блокуючи синтез простагландину H2 (PGH2), який є основним

попередником простагландинів з вазоактивною дією (рис. 1) [6].

Підхід до надання допомоги передчасно народженим немовлятам з ВАП історично відрізнявся у різних країнах і регіонах світу, змінюючись із плином часу. Так, наприкінці

90-х років минулого століття 89 % канадських неонатологів для закриття ВАП обмежували рідину та призначали індометацин, тоді як хірургічну перев'язку АП застосовували лише у немовлят, які не реагували на таке лікування або в яких були протипоказання до застосування індометацину. Майже через десятиліття у США чверть лікарів-респондентів застосовувати індометацин профілактично для зменшення частоти ВШК, а 9 % використовували цей препарат для лікування ВАП до появи її клінічних ознак [7]. У випадках стійкої ВАП близько 75 % немовлят отримували більше одного курсу індометацину, з них майже половині призначали два або три курси. Більшість центрів у США у цей час розпочинали лікування в перші 2 тиж. життя і використовували ехокардіографічні критерії для визначення показань і контролю ефективності терапії.

Результати опитування 19 європейських асоціацій неонатології та перинатології у 2009 р. [8] засвідчили, що більшість неонатальних центрів Європи (71 %) застосовували індометацин внутрішньовенно, 36 % використовували системний ібупрофен, а 29 % призначали цей препарат внутрішньо. Приблизно у половині медичних закладів у випадках стійкої ВАП призначали другий курс, а у чверті – третій курс фармакотерапії. Майже всі (96 %) неонатологічні центри в Європі лікували гемодинамічно значущу ВАП (гзВАП), однак 25 % могли лікувати навіть гемодинамічно незначущу ВАП. За даними опитування лише в одній лікарні

застосовували хірургічну перев'язку ВАП як початкове втручання.

İgmesі та співавт. [9] нещодавно порівняли дані рандомізованих досліджень, які вивчали ефективність різних варіантів допомоги передчасно народженим немовлятам з ВАП. Автори дійшли висновку, що фармакологічне лікування ВАП індометацином та ібупрофеном найчастіше застосовували у США та Канаді, тоді як у Європі препаратом вибору був ібупрофен. За даними останнього міжнародного опитування, проведеного у 2017 р. [10], від 11 до 87 % медичних центрів лікували ВАП незалежно від наявності клінічних ознак, беручи до уваги лише дані ЕхоКГ (11 % в Канаді; 13 % в Іллінойсі; 20 % в Ізраїлі; 33 % у Швеції; 41 % в Іспанії; 50 % у Швейцарії; 58 % в Австралії та Новій Зеландії; 75 % у Фінляндії; 75 % в Італії і 87 % в Японії). Парацетамол використовували як препарат першої лінії лише в дев'яти центрах (по одному в Австралії/Новій Зеландії та Канаді, два центри в Іллінойсі і п'ять в Ізраїлі).

Отже, найважливішими сучасними тенденціями у наданні допомоги значно недоношеним новонародженим з ВАП є частіше застосування ібупрофену порівняно з індометацином [11], стале зменшення загальної частки дітей, яких лікували з приводу ВАП [12], а також зменшення частки хірургічних втручань [13] з відповідним зростанням відсоткової кількості немовлят, у яких застосовували очікувальну тактику або консервативні заходи. Сучасний відсоток новонароджених ≤ 31 тиж. гестації, які отримують лікування з приводу ВАП у країнах Євросоюзу, коливається від 10 до 39 % і не залежить від перинатальних особливостей пацієнтів. Водночас, відмінності у підходах до лікування ВАП не асоціюються з кінцевими результатами виходжування таких новонароджених [14].

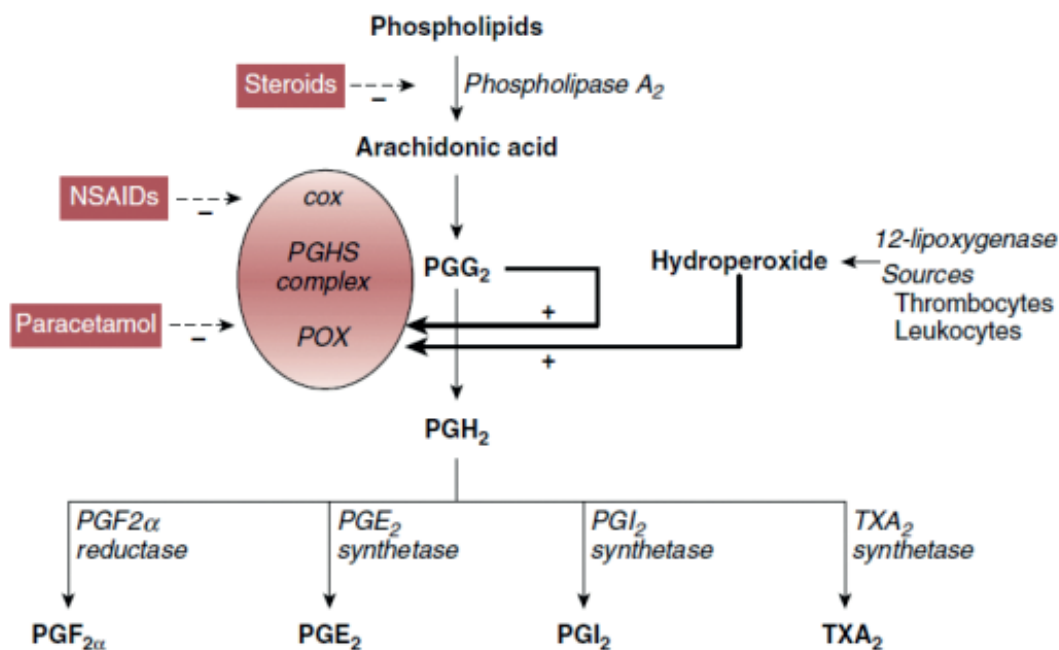


Рис. 1. Вплив нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), парацетамолу й ендогенних сполук на метаболізм арахідонової кислоти [6]

Примітки: ЦОГ, циклооксигеназа; PG, простагландин (PG підтипів G2, H2, F2α та I2); PGHS комплекс, простагландинсинтезний комплекс; ПО, пероксидаза; TX, тромбосан (TX підтип A2)

Застосування ліків для фармакологічного закриття ВАП

Індометацин є неселективним інгібітором ЦОГ і найбільш вивченим фармакологічним препаратом, який використовувався для закриття ВАП [15]. Найпоширенішим шляхом уведення індометацину є внутрішньовенний, хоча можливими є також внутрішнє, ректальне або внутрішньоартеріальне введення. Однак, ці шляхи є менш дослідженими і майже не використовуються у клінічній практиці, насамперед, через ймовірний негативний вплив індометацину на цілість слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, особливо клубової кишки. У більшості проведених досліджень індометацин призначали з розрахунку від 0,1 до 0,2 мг/кг/дозу через 12 і 24 год. відповідно [6]. Стандартна тривалість одного курсу лікування ВАП індометацином становить від 48 до 72 год.. Частота закриття АП після першого курсу індометацину у недоношених новонароджених коливається від 48 % до 98,5 % залежно від дози, тривалості та шляху введення. У випадках неефективності першого курсу терапії або повторного відкриття АП показаний другий курс, ефективність якого становить приблизно 40-50 % [16]. Застосування третього курсу лікування ВАП індометацином не рекомендується, оскільки це асоціюється з високим ризиком розвитку ПВЛ. Невідомо, які патологічні механізми відіграють провідну роль у цій асоціації, проте може мати значення тривале зниження мозкового кровообігу, спричинене уведенням індометацину [17]. Залежно від концентрації у крові індометацин може порушувати мозковий, нирковий та мезентеріальний кровообіг і зменшувати агрегацію тромбоцитів [6]. Одночасне введення індометацину та стероїдів асоціюється зі збільшенням частоти самовільної кишкової перфорації і НЕК [18]. Однак, незважаючи на найгірший профіль безпеки цього препарату порівняно з ібупрофеном і парацетамолом, будь-які порушення функції нирок, пов'язані з призначенням індометацину, є тимчасовими, а вплив на ризик виникнення НЕК або клінічно важливих кровотеч залишається теоретичним.

Ібупрофен також є неселективним інгібітором ЦОГ, який не впливає на мозковий та мезентеріальний кровообіг і, порівняно з індометацином, значно менше порушує перфузію нирок [19]. Ібупрофен можна призначати внутрішньо, внутрішньовенно або ректально. Внутрішній шлях уведення ібупрофену такий же ефективний, як і довенний [6]. Кокрейнівський огляд 39 рандомізованих контрольованих досліджень (n=2842) [20] продемонстрував, що ібупрофен не менш ефективний, ніж індометацин, і на сьогодні є препаратом вибору, оскільки має значно кращий профіль безпеки й асоціюється зі зниженням ризику виникнення НЕК, олігурії та підвищеного рівня креатиніну сироватки. Рекомендована стандартна початкова доза ібупрофену становить 10 мг/кг з наступним уведенням 5 мг/кг на 2-й й 3-й день. Нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз рандомізованих досліджень [21] засвідчив, що застосування вищих внутрішніх доз ібупрофену (20/10/10 мг/кг) асоціюється з вищою ймовірністю закриття гЗВАП порівняно з використанням

стандартних внутрішньовенних доз ібупрофену, індометацину або парацетамолу. Загальна частота успішного закриття ВАП ібупрофеном після першого та другого курсу істотно не відрізняється від індометацину, - 70 та 50% відповідно [6]. Основними побічними ефектами застосування ібупрофену є олігурія, підвищення рівня білірубину, виникнення шлунково-кишкових кровотеч та легеневої гіпертензії. Відповідно протипоказаннями до призначення інгібіторів ЦОГ вважають клінічно явні кровотечі, особливо шлунково-кишкові, внутрішньочерепні крововиливи (насамперед, ВШК), тромбоцитопенію (< 50 x 10⁹/л) та/або порушення зсідання крові, НЕК, порушення функції нирок (підвищення рівня креатиніну > 120 мкмоль/л або наявність олігурії < 0,5 мл/кг/год) тощо [22].

Як зазначалось вище, парацетамол діє на пероксидазу (POX) ділянку PGHS-комплексу, блокуючи синтез простагландину H₂ (PGH₂), який є основним попередником простагландинів з вазоактивною дією [6]. Цей препарат не впливає на тонус периферичних судин, через що має перевагу над інгібіторами ЦОГ та може бути ефективною й безпечною альтернативою індометацину та ібупрофену у спробі фармакологічного закриття ВАП, особливо якщо є протипоказання до застосування інгібіторів ЦОГ [6]. Фармакокінетика парацетамолу у лікуванні ВАП, включаючи спосіб та дозу введення, залишається недостатньо вивченою порівняно з індометацином та ібупрофеном. У більшості проведених досліджень використовували внутрішню форму парацетамолу, однак його також можна вводити парентерально і ректально. Рекомендована доза парацетамолу становить 15 мг/кг кожні 6 год. протягом 3 днів [6]. Кокрейнівський огляд 8 рандомізованих досліджень (n = 916) [23] засвідчив, що парацетамол настільки ж ефективний у закритті ВАП, як ібупрофен та індометацин. Загальна частота успішного закриття ВАП парацетамолом коливається від 70,5 % до 100 %, однак у більшості досліджень цей препарат використовували у новонароджених з терміном гестації > 28 тиж., тому ефективність та побічні ефекти парацетамолу у популяції екстремально недоношених немовлят залишаються невідомими. Автори іншого нещодавнього мета-аналізу 7 рандомізованих контрольованих досліджень (n= 861) [24] продемонстрували, що загальна частота успішного закриття ВАП після першого курсу фармакологічного лікування не відрізнялась між групами немовлят, які отримали інгібітори ЦОГ та парацетамол (ВР – 0,90; 95% ДІ: 0,72-1,13). Між групами також не виявлено статистично істотних відмінностей за смертністю, потребою у хірургічному закритті протоки, частотою НЕК, БЛД, РН та легневих кровотеч. Натомість, лікування ВАП парацетамолом асоціювалось з тенденцією до зниження ризику розвитку ниркової недостатності (ВР – 0,20; p = 0,07) та шлунково-кишкової кровотечі (ВР – 0,28; p = 0,009). Водночас, у групі парацетамолу, порівняно з групою ібупрофену, діагностували значно вищі показники тромбоцитів і добового об'єму сечі [24]. До побічних ефектів парацетамолу відносять гепатотоксичність, а також гемодинамічні і термодинамічні ефекти. Отже, парацетамол може бути ефективною і безпечною

альтернативою інгібіторам ЦОГ, тому потрібно більше рандомізованих досліджень, які би оцінили ефективність і безпеку цього препарату в екстремально недоношених новонароджених, включаючи віддалені наслідки у віці 18-24 міс. через можливий зв'язок антенатального застосування парацетамолу та розвитку аутизму у дітей [23].

Профілактичне призначення інгібіторів ЦОГ/ПГС

Щоб уникнути відкриття або персистенції артеріальної протоки у значно недоношених новонароджених, інгібітори ЦОГ (індометацин або ібупрофен) або інгібітор ПГС (парацетамол) можна призначати профілактично в перші 12-24 год. життя дитини незалежно від наявності ВАП [6].

Профілактичне використання індометацину вивчено найкраще, оскільки його застосовували у найбільшій кількості рандомізованих контрольованих досліджень – 19, в які було залучено 2872 немовлят [25]. Мета-аналіз цих досліджень засвідчив декілька короткострокових переваг профілактичного призначення індометацину передчасно народженим немовлятам, зокрема, зменшення частоти розвитку симптоматичної ВАП, виникнення важких і будь-яких ВШК, потреби у хірургічній перев'язці протоки тощо [25].

Мета-аналіз 2 масштабних сучасних обсерваційних досліджень (n=11289) продемонстрував, що профілактичне застосування індометацину у популяції новонароджених з терміном гестації < 29 тиж. не впливало на сумарну частоту БЛД/смерті (контрольований коефіцієнт співвідношення шансів [кКСШ] – 0,93; 95 % ДІ: 0,76-1,13) та частоту БЛД серед тих, хто вижив (кКСШ – 0,94; 95% ДІ: 0,78-1,12), проте, могло супроводжуватись зменшенням смертності (кКСШ – 0,81; 95% ДІ: 0,66-0,98) [26]. На думку авторів цього мета-аналізу, залишається невідомим, чи цей результат є наслідком невизначеної помилки, випадковості або свідчить про дійсну користь. Щоб підтвердити позитивний вплив профілактичного призначення індометацину на смертність значно недоношених немовлят у сучасних умовах, потрібно залучити у дослідження понад 3500 таких дітей [26].

Водночас, незважаючи на зменшення частоти ВШК, профілактичне застосування індометацину не покращувало довгострокових неврологічних результатів [27]. Ці дані стали підґрунтям для формування різних підходів до профілактичного застосування індометацину в реальній клінічній практиці. Окремі підгрупи пацієнтів, як-от значно недоношені хлопчики і новонароджені з гестацією менше 27 тиж., могли бути потенційними кандидатами для профілактичного застосування індометацину. Крім того, відділення з вищою частотою ВШК могли використовувати цей підхід, оскільки за таких умов переваги, ймовірно, переважали ризики, пов'язані з профілактичним призначенням індометацину [6].

Кокрейнівський огляд 2019 р. [19] включив 9 рандомізованих контрольованих випробувань (n = 1070) профілактичного застосування ібупрофену у порівнянні із плацебо або профілактичним застосуванням індометацину. За даними мета-аналізу профілактичне призначення ібупрофену зменшувало частоту ВАП, потребу у додатковому лікуванні

інгібіторами ЦОГ і хірургічному закритті протоки. Проте, у групі ібупрофену порівняно із групою плацебо або групою без утручань значно частіше виявляли олігурію і підвищення рівня креатиніну в сироватці крові. Внутрішнє застосування ібупрофену значно частіше супроводжувалось шлунково-кишковою кровотечею. Водночас, профілактичне призначення ібупрофену достовірно зменшувало ризик виникнення важких ВШК без статистично істотних відмінностей за смертністю і частотою БЛД у хронологічному віці 28 днів або постменструальному віці 36 тиж., частотою НЕК або віком на момент досягнення повного об'єму ентерального харчування. Частота самовільного закриття протоки на 3-4 день життя в контрольній групі становила 58 % [19].

Останній Кокрейнівський систематичний огляд [23] двох невеликих рандомізованих контрольованих досліджень (n=80) засвідчив, що профілактичне призначення парацетамолу тривалістю 4-5 днів зменшувало частоту ВАП порівняно із групою плацебо або групою без утручань. Проте, профілактичне застосування цього препарату у популяції новонароджених з терміном гестації < 27 тиж. суттєво не впливало на закриття ВАП (p = 0,63) і половина з цих немовлят потребували подальшого лікування ВАП. Результати ретроспективного дослідження [28] із залученням 190 значно недоношених новонароджених продемонстрували, що профілактичне застосування парацетамолу зменшувало частоту ВАП із 31 % (27/88) до 15 % (15/102) (p = 0,008) та потребу подальшого лікування ібупрофеном без збільшення частоти несприятливих віддалених наслідків.

Таким чином, профілактичне призначення інгібіторів ЦОГ або парацетамолу в перші 12-24 год. життя всім значно недоношеним немовлятам фактично означає потенційно необґрунтоване застосування фармакологічних препаратів із серйозною побічною дією у більшості таких пацієнтів, оскільки таке втручання покращує лише деякі короткострокові результати, не впливаючи на смертність і хронічну або віддалену захворюваність. Отже, рутинне профілактичне призначення інгібіторів ЦОГ/ПГС на сьогодні не рекомендується [6, 26]. Водночас, зниження частоти ВШК, пов'язане з профілактичним застосуванням індометацину й ібупрофену, може обґрунтувати відповідну клінічну практику у відповідних ситуаціях високого ризику [6, 19, 25, 26].

Лікування ВАП до появи її клінічних ознак

Таке лікування, як правило, розпочинають в перші 3-5 днів життя. Кров може шунтуватися через протоку в перші дні після народження, але відповідні клінічні ознаки найчастіше виявляють пізніше, у середньому, через 2 дні [29, 30].

Кокрейнівський систематичний огляд 3 невеликих рандомізованих контрольованих досліджень (n=97) засвідчив, що призначення індометацину недоношеним немовлятам з ВАП, яка не мала клінічних ознак, не впливало на смертність (ВР – 1,32; 95 % ДІ: 0,45-3,86), частоту БЛД (ВР – 0,91; 95 % ДІ : 0,62-1,35), ВШК (ВР – 1,21; 95 % ДІ: 0,62-2,37) і РН (ВР – 0,68; 95 % ДІ: 0,26-1,78), а також тривалість штучної вентиляції легень (зважаючи на відмінності середніх показників (ЗВСП) –

(-7) днів; 95% ДІ: -17,33; 3,34) [31]. Проте, це утручання значно зменшувало частоту симптоматичної ВАП (ВР – 0,36; 95 % ДІ: 0,19-0,68) і тривалість кисневої терапії (ЗВСП – (-12,5); 95 % ДІ: -23,8; 1,26), особливо в немовлят з масою тіла при народженні < 1000 г [31, 32].

Нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз [33] 7 рандомізованих досліджень, у які було залучено 466 новонароджених з терміном гестації < 32 тиж. і масою тіла при народженні < 1500 г, підтвердив висновки згаданого вище кокрейнівського огляду, засвідчивши, що раннє лікування ВАП, яка не мала клінічних ознак, інгібіторами ЦОГ (індометацин або ібупрофен) не впливає на смертність (ВР – 0,85; 95 % ДІ: 0,50-1,43; 6 досліджень; 442 новонароджених). Водночас, призначення відповідних препаратів порівняно із групою плацебо істотно зменшувало загальну частоту симптоматичної ВАП (ВР – 0,39; 95 % ДІ: 0,21-0,73; 3 дослідження; 97 новонароджених), а також потребу застосовувати в подальшому фармакологічне та хірургічне лікування. Інші результати ефективності та безпеки суттєво не відрізнялись між групами. Це, ймовірно пов'язано з тим, що після раннього лікування АП стає менш гемодинамічно значущою [34, 35].

Отже, ця тактика теоретично може бути обґрунтованою у надзвичайно недоношених немовлят з терміном гестації 23-25 тиж., враховуючи високу ймовірність формування гзВАП, яка в подальшому буде потребувати лікування [36]. Тому доцільність і безпека раннього фармакологічного лікування немовлят з ВАП потребує подальших досліджень, оскільки існують потенційні ризики, пов'язані з таким утручанням.

Лікування ВАП після появи клінічних симптомів

У випадку симптоматичного лікування передбачається можливість спонтанного закриття протоки. Лікування розпочинають лише тоді, коли з'являються клінічні симптоми, ймовірно, пов'язані з розвитком ВАП. Цей клінічний підхід використовують найчастіше, оскільки він мінімізує ризики, пов'язані з умовно необґрунтованим лікуванням, внаслідок побічної дії насамперед інгібіторів ЦОГ. Проте, недоліками пізнішого втручання є менша ефективність щодо закриття ВАП та підвищений ризик ускладнень, пов'язаних з персистенцією гзВАП (легеневі кровотечі, важкі ВШК, БЛД, потенційні порушення мозкового кровообігу та серцева недостатність) [37], оскільки частина з цих ускладнень виникають в перші 24 год. життя дитини [38].

Нещодавнє контрольоване мультицентрове рандомізоване дослідження (PDA-TOLERATE Trial) [39], яке включало 202 новонароджених немовлят з гестаційним віком < 28 тиж., порівняло раннє фармакологічне лікування (індометацином, ібупрофеном або парацетамолом) у немовлят із середнім або великим діаметром АП, які наприкінці першого тижня життя потребували «вище мінімального» рівня дихальної підтримки, з очікувальною тактикою, яка ґрунтувалась на попередньо визначених респіраторних та гемодинамічних показаннях для призначення лікування. Автори дослідження дійшли висновку,

що раннє фармакологічне лікування ВАП у надзвичайно недоношених новонароджених, які потребували дихальної підтримки у віці між 6 і 14 добою життя, не зменшувало частоти ВАП на момент виписки або потреби у її хірургічній перев'язці та не покращувало жодних із попередньо визначених вторинних показників ефективності (частота НЕК, БЛД, БЛД або смерті, смертність та тривалість дихальної підтримки). Натомість, таке лікування подовжувало період часу до досягнення повного об'єму ентерального харчування й асоціювалось з вищими частотою пізнього сепсису та смертністю у підгрупі немовлят з терміном гестації ≥ 26 тиж.. Водночас, у групі раннього фармакологічного лікування симптоматичної ВАП порівняно з очікувальною тактикою значно меншими були ризик розвитку гзВАП (ВР – 0,51; 95% ДІ: 0,40-0,66; $p < 0,001$) і потреба повторного лікування ВАП (ВР – 0,38; 95 % ДІ: 0,24-0,60; $p < 0,001$) [39].

У дослідженні Gudmundsdottir та співавт. [40] в когорті новонароджених з гестаційним віком < 27 тиж. порівнювали результати фармакологічного лікування ВАП у різному віці – в перші 2 дні життя, у віці 3-6 днів або пізніше (≥ 7 днів). Авторами не було встановлено відмінностей між віком дітей на момент початку фармакологічного закриття ВАП і ризиком наступного хірургічного втручання або смерті. В іншому дослідженні, яке залучало немовлят з гестаційним віком 23-32 тиж., призначення ібупрофену для закриття гзВАП у середньому віці 3 діб істотно не впливало на виникнення БЛД, ризик смерті, БЛД або смерті, частоту НЕК, важких ВШК і ПВЛ порівняно з відстроченим лікуванням у середньому віці 11 днів [41].

Нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз 68 рандомізованих досліджень ($n = 4802$) [21] порівняв ефективність фармакологічного закриття гзВАП (ібупрофен, індометацин або парацетамол) з використанням плацебо або відсутністю лікування. Загальна частота успішного закриття гзВАП становила 67,4 % (2867 із 4256 немовлят). Порівняно з використанням стандартних внутрішньовенних доз ібупрофену й індометацину, внутрішнє призначення більших доз ібупрофену (20/10/10 мг/кг) асоціювалось з істотно вищою ймовірністю закриття гзВАП (КСШ – 3,59; 95 % ДІ: 1,64-8,17 для ібупрофену і 2,35; 95 % ДІ: 1,08-5,31 для індометацину; абсолютна відмінність ризиків – на 199 (95 % ДІ: 95-258) і 124 (95 % ДІ: 14-188) більше випадків закриття протоки з розрахунку на 1000 немовлят відповідно).

Отже, лікування клінічно явної ВАП мінімізує кількість необґрунтовано застосованих ліків у недоношених немовлят і є достатньо ефективним. Водночас, недоліками такого втручання є підвищений ризик ускладнень, асоційованих з гзВАП, а тому безпека такого підходу потребує додаткових досліджень. Внутрішнє застосування високих доз ібупрофену є найефективнішим фармакологічним методом лікування гзВАП, який забезпечує найвищу ймовірність закриття протоки і достовірно зменшує потребу у хірургічному втручанні.

Очікувальна тактика

Очікувальна тактика полягає у динамічному спостереженні за дітьми з ВАП без застосування будь-яких специфічних лікувальних заходів. Такий

підхід до надання медичної допомоги передчасно народженим немовлятам з ВАП набуває все більшого поширення, оскільки у значній частині таких пацієнтів ВАП закривається спонтанно [1,2], а доказів на користь медичного лікування недостатньо [42, 43]. Лише у третини надзвичайно недоношених немовлят з гестаційним віком < 28 тиж. або масою тіла при народженні

< 1000 г АП закривається протягом першого тижня життя, однак, до кінця першого року протока закривається у 75 % дітей [44].

Багатоцентрове ретроспективне дослідження, яке залучило 28025 дітей з дуже малою масою тіла (<1500 г) при народженні, засвідчило, що щорічна кількість пацієнтів, які не отримували лікування щодо ВАП (n = 12002), збільшилась із 60,5 % у 2008 р. до 78,3 % у 2014 р., тоді як щорічна кількість немовлят, які отримували фармакологічне лікування ВАП, зменшилась із 30,5 % до 15,7 %, відповідно [45].

Нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз рандомізованих досліджень [21] засвідчив, що очікувальна тактика у наданні допомоги значно недоношеним немовлятам з ВАП (середня площа під кумулятивною кривою [SUCRA]: 0,50; SD – 0,19) асоціювалась з меншою частотою розвитку НЕК порівняно з використанням внутрішньовенних стандартних (SUCRA: 0,42; SD – 0,4) або високих (SUCRA: 0,30; SD – 0,31) доз ібупрофену та стандартних доз індометацину (SUCRA: 0,21; SD – 0,11). Автори дослідження також дійшли висновку, що відсутність лікування гзВАП порівняно з лікуванням ібупрофеном, індометацином та парацетамолом не асоціюється з вищою частотою ВШК та смертністю [21].

Rolland та співавт. [46] описали спонтанне закриття ВАП у середньому віці 61±37 днів у 60 % немовлят, народжених при терміні гестації від 24 до 25 тиж. й у 80 % дітей з гестаційним віком 26-27 тиж.. Дослідження Неггман та співавт. [47] продемонструвало, що у 86 % (18/21) немовлят з дуже малою масою тіла при народженні спостерігалась персистенція ВАП до моменту виписки, проте у більшості дітей ВАП закрилась до досягнення постменструального віку 48 тиж. і лише у двох випадках була потреба хірургічного втручання у віці 11 міс. Semberova та співавт. [48] навели дані про спонтанне закриття ВАП у 83 % передчасно народжених дітей з масою тіла при народженні < 1500 г в постменструальному віці 36 тиж. й у 85 % – на момент виписки.

Дослідження Sung та співавт. [49] засвідчило, що у 95 % надзвичайно недоношених немовлят (23-26 тиж. гестації) гзВАП спонтанно закрилась у середньому віці 44 ± 30,1 днів. Порівняно з фармакологічним та хірургічним закриттям у групі немовлят без лікування значно рідше діагностували БЛД, проте, як і в інших вище згаданих дослідженнях між групами не було виявлено відмінностей за смертністю, частотою ВШК та НЕК.

Результати контрольованого мультицентрового рандомізованого дослідження [39] не продемонстрували відмінностей між очікувальною тактикою та раннім фармакологічним лікуванням щодо частоти ВАП на момент виписки або потреби у її хірургічній перев'язці, частоти НЕК, БЛД, БЛД або смерті, смертності та тривалості дихальної

підтримки. Водночас, надзвичайно недоношені новонароджені, які не отримували лікування ВАП, значно швидше досягали повного об'єму ентерального харчування (120 мл/кг/добу), а також рідше хворіли на пізній сепсис та помирили, якщо мали термін гестації ≥ 26 тиж.

На сьогодні чимало рандомізованих досліджень [15, 20, 21, 23, 39] не продемонстрували статистично значущого зменшення смерті, частоти БЛД або неврологічної захворюваності у передчасно народжених дітей після фармакологічного або хірургічного закриття ВАП. Очікувальна тактика не асоціюється з вищим ризиком смерті, НЕК або ВШК порівняно з будь-якою іншою тактикою лікування [21, 39]. Отже, відповідь на запитання, чи дійсно активне фармакологічне закриття гзВАП покращує клінічні результати, залишається невідомою.

Консервативна допомога

Консервативна допомога немовлятам з ВАП передбачає застосування неспецифічних лікувальних заходів, які підвищують ймовірність закриття протоки. Такі заходи включають призначення менших об'ємів рідини, застосування діуретиків, за можливості мінімальне використання додаткового кисню, профілактику анемії, а також підтримку прийнятної гіперкапнії [50].

Мета-аналіз п'яти досліджень продемонстрував, що обмежене введення рідини (≤ 130 мл/кг/добу) недоношеним немовлятам супроводжувалось більшими втратами маси тіла, проте, значно знижувало частоту ВАП та НЕК [51]. Водночас, спостерігалась тенденція до підвищення ризику зневоднення та зменшення ймовірності виникнення БЛД, ВШК та смерті, але ці тенденції не були статистично значущими. Одне з досліджень виявило, що обмеження рідини (від 145 до 108 мл/кг/добу) не покращувало легеневої та системної гемодинаміки у недоношених дітей, натомість, зменшувало кровоплин у верхній порожнистій вені та викид з лівого шлуночка, що свідчило про негативний вплив на системний кровообіг [52].

Результати дослідження Pacifici [15] засвідчили, що застосування фуросеміду у недоношених дітей з гзВАП асоціюється з вищим ризиком невіддалого закриття ВАП та призводить до гіпонатріємії й підвищення рівня креатиніну у сироватці крові.

Вуглекислий газ впливає на судинну стінку як легеневий вазоконстриктор і системний вазодилататор. Дослідження Mariani та співавт. [53] не виявило достовірних відмінностей за частотою ВАП у групі недоношених немовлят, в яких толерували вищий рівень PaCO₂ (45-55 мм рт. ст.) порівняно із групою дітей з нормокапнією (35-45 мм рт. ст.). Хоча метою цього дослідження не було встановити вплив гіперкапнії на частоту закриття ВАП і її гемодинамічні ефекти, проте, інших даних, які описують асоціації між гіперкапнією і ВАП, немає.

Результати ретроспективного дослідження із залученням 263 новонароджених [54] засвідчили, що порівняно з вищим (91-95 %) нижчий (83-89 %) рівень насичення гемоглобіну киснем асоціюється з вищою частотою ВАП. Натомість, мета-аналіз п'яти рандомізованих досліджень (n=4911) не виявив достовірних відмінностей за частотою ВАП між групами немовлят з нижчим і вищим рівнями насичення гемоглобіну киснем. Проте, у групі

немовлят з нижчим рівнем насичення гемоглобіну киснем були значно вищі показники смертності [55].

Консервативна тактика допомоги немовлятам з ВАП у нещодавньому дослідженні Borgas-Novell та співавт. [56] включала корекцію неінвазивної дихальної підтримки з підтриманням вищого позитивного тиску наприкінці видиху (6-8 см H₂O), обмеженням об'єму введеної рідини протягом перших 4 тиж. життя до 135-150 мл/кг/добу, забезпеченням оптимального споживання енергії на рівні щонайменше 120 ккал/кг/добу, уникненням швидкого струминного введення розчинів та корекцією анемії (підтримання гематокриту > 35 %). Результати цього дослідження дозволили авторам дійти висновку, що консервативна тактика допомоги передчасно народженим немовлятам (< 30 тиж.) з ВАП дозволяє уникнути медикаментозних та хірургічних утручань, не впливаючи на смертність та якість виживання (частота БЛД, РН, НЕК, ВШК). Однак дві третини недоношених дітей з терміном гестації до 26 тиж. таки потребували медикаментозного або хірургічного лікування [56].

Отже, результати кількох досліджень [56, 57, 58] свідчать, що неспецифічні консервативні лікувальні заходи, спрямовані на закриття ВАП, дозволяють уникнути медикаментозних та хірургічних утручань та їх потенційних побічних ефектів лише у значно недоношених новонароджених з терміном гестації > 26 тиж., не впливаючи на смертність та якість виживання. Тому на сьогодні рутинне застосування консервативної тактики допомоги немовлятам з ВАП не рекомендується через потенційні ризики, пов'язані з таким утручанням, а саме підвищення ймовірності зневоднення, розвитку гіпонатріємії і підвищення рівня креатиніну у сироватці крові [6, 15, 51]. Потрібно більше рандомізованих контрольованих досліджень, які би оцінили ефективність і безпеку консервативних лікувальних заходів.

Висновки

Результати численних рандомізованих контрольованих досліджень засвідчили, що на сьогодні ібупрофен є препаратом вибору для фармакологічного закриття ВАП, оскільки він не відрізняється за ефективністю, проте має значно кращий профіль безпеки порівняно з індометацином. Парацетамол може бути ефективною й безпечною альтернативою індометацину й ібупрофену, особливо якщо є протипоказання до застосування інгібіторів ЦОГ. Водночас, все ще недостатньо доказів,

насамперед, щодо безпеки парацетамолу, щоб рекомендувати використання цього препарату для початкового утручання. Профілактичне призначення ліків, які запобігають або зменшують гемодинамічну значущість ВАП у недоношених новонароджених, має лише декілька короткотривалих переваг, проте не впливає на довгострокові результати виходжування таких пацієнтів, а тому не рекомендується. Раннє лікування інгібіторами ЦОГ до моменту появи клінічних симптомів ВАП не впливає на смертність, проте суттєво знижує частоту симптоматичної ВАП і потребу у фармакологічному та хірургічному лікуванні. Такий підхід може бути обґрунтованим у надзвичайно недоношених немовлят з терміном гестації 23-25 тиж., враховуючи високу ймовірність формування у них гзВАП, яка у подальшому буде потребувати лікування. Найчастіше сьогодні лікують клінічно явну ВАП, що мінімізує кількість необґрунтовано застосованих ліків у недоношених немовлят. Водночас, недоліками пізнішого втручання є менша ефективність та підвищений ризик ускладнень, асоційованих з гзВАП. Внутрішнє застосування високих доз ібупрофену є найефективнішим фармакологічним методом лікування гзВАП, який забезпечує найвищу ймовірність закриття протоки і достовірно зменшує потребу у хірургічному втручанні. Очікувальна тактика допомоги недоношеним немовлятам з ВАП набуває все більшого поширення, оскільки у значної частини таких пацієнтів ВАП закривається спонтанно, а доказів на користь медичного лікування недостатньо. Консервативні лікувальні заходи, спрямовані на закриття ВАП, дозволяють уникнути медикаментозних та хірургічних утручань та їх потенційних побічних ефектів лише у значно недоношених новонароджених з терміном гестації > 26 тиж., не впливаючи на смертність та якість виживання. Проте недоліками консервативної тактики допомоги є високий ризик зневоднення, розвиток гіпонатріємії і підвищення рівня креатиніну у сироватці крові немовлят, а тому вона рутинно не рекомендується. Потрібні додаткові дослідження порівняльної ефективності і безпеки консервативних заходів й очікувальної тактики надання допомоги таким пацієнтам.

Конфлікт інтересів. Автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література

1. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006;117(4):1113-21. doi: 10.1542/peds.2005-1528
2. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol*. 2012;36(2):123-9. doi: 10.1053/j.semper.2011.09.022
3. Lemmers PM, Benders MJ, D'Ascenzo R, Zethof J, Alderliesten T, Kersbergen KJ, et al. Patent Ductus Arteriosus and Brain Volume. *Pediatrics* [Internet]. 2016[cited 2019 dec 18];137(4):e20153090. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/4/e20153090.long>
4. Tosse V, Pillekamp F, Verde P, Hadzik B, Sabir H, Mayatepek E, et al. Urinary NT-proBNP, NGAL, and H-FABP may predict hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology*. 2012;101(4):260-6. doi: 10.1159/000334826
5. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Childh Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F505-10. doi: 10.1136/archdischild-2013-303816
6. Seri I, Kluckow M, Polin RA, editor. Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies. 3rd ed. [Internet]. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019[cited 2019 Dec 28]. Chapter 23. Shah PS. Pharmacologic management

- of patent ductus arteriosus in the very preterm neonate. P.411-25. Available from: <https://www.inkling.com/store/book/series-hemodynamics-cardiology-3e/>
7. Amin SB, Handley C, Carter-Pokras O. Indomethacin use for the management of patent ductus arteriosus in preterms: a web-based survey of practice attitudes among neonatal fellowship program directors in the United States. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(3):193-200. doi:10.1007/s00246-006-0093-1.
 8. Guimaraes H, Rocha G, Tome T, Anatolitu F, Sarafidis K, Fanos V. Non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment of patent ductus arteriosus in European newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(3):77-80. doi: 10.1080/14767050903198314.
 9. Irnesi R, Marcialis MA, Anker JV, Fanos V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants and variations in attitude in clinical practice: a flight around the world. *Curr Med Chem.* 2014;21(27):3132-52. doi:10.2174/0929867321666140304095434
 10. Variations in management of patent ductus arteriosus and use of echocardiography in preterm neonates <29 weeks gestation: an international survey. *Pediatric Academic Societies Meeting.* 2017;6-9.
 11. El Hassan NO, Bird TM, King AJ, Ambadwar PB, Jaquiss RD, Kaiser JR, et al. Variation and comparative effectiveness of patent ductus arteriosus pharmacotherapy in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014;7(3):229-35. doi: 10.3233/NPM-14814015.
 12. Hagadorn JI, Brownell EA, Trzaski JM, Johnson KR, Lainwala S, Campbell BT, et al. Trends and variation in management and outcomes of very low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2016;80(6):785-92. doi: 10.1038/pr.2016.166.
 13. Lokku A, Mirea L, Lee SK, Shah PS. Trends and outcomes of patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants in Canada. *Am J Perinatol.* 2017;34(5):441-50. doi: 10.1055/s-0036-1593351.
 14. Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, et al. Patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants: a European population-based cohort study (EPICE) on variation and outcomes. *Neonatology.* 2017;111:367-75. doi: 10.1159/000454798
 15. Pacifici GM. Clinical pharmacology of indomethacin in preterm infants: implications in patent ductus arteriosus closure. *Paediatr Drugs.* 2013;15(5):363-76. doi: 10.1007/s40272-013-0031-7.
 16. Godambe S, Newby B, Shah V, Shah PS. Effect of indomethacin on closure of ductus arteriosus in very-low-birthweight neonates. *Acta Paediatr.* 2006;95(11):1389-93. doi:10.1080/08035250600615150.
 17. Sangem M, Asthana S, Amin S. Multiple courses of indomethacin and neonatal outcomes in premature infants. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(5):878-84. doi:10.1007/s00246-007-9166-z.
 18. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):123-9. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.022.
 19. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2019[cited 2019 Dec 18];6:CD004213. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004213.pub4/full> doi: 10.1002/14651858.CD004213.pub4.
 20. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD003481. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003481.pub7/full> doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub7.
 21. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(12):1221-38. doi: 10.1001/jama.2018.1896.
 22. Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AHLC, Dijkman KP, et al. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatr.* 2018;18(1):262. doi: 10.1186/s12887-018-1215-7.
 23. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 29];1:CD010061. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010061.pub4/full> doi: 10.1002/14651858.CD010061.pub4.
 24. Huang X, Wang F, Wang K. Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(16):2216-22. doi: 10.1080/14767058.2017.1338263.
 25. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2010[cited 2019 Dec 26];7:CD000174. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000174.pub2/full>
 26. Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Association between prophylactic indomethacin and death or bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Perinatol.* 2018;42(4):228-34. doi: 10.1053/j.semperi.2018.05.005.
 27. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr.* 2006;148(6):730-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.047
 28. Aikio O, Härkin P, Saarela T, Hallman M. Early paracetamol treatment associated with lowered risk of persistent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(12):1252-6. doi: 10.3109/14767058.2013.854327.
 29. Alagarsamy S, Chhabra M, Gudavalli M, Nadroo AM, Sutija VG, Yugrakh D. Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants. *J Perinat Med.* 2005;33(2):161-4. doi: 10.1515/JPM.2005.030
 30. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F424-7. doi: 10.1136/adc.2007.118117
 31. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003[cited 2019 Dec 27];2:CD003745. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003745/full>
 32. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001;6:63-73. doi: 10.1053/siny.2000.0036
 33. Farooqui MA, Elsayed YN, Jeyaraman MM, Dingwall O, Tagin M, Zarychanski R, et al. Pre-symptomatic targeted treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborns: A systematic review and meta-analysis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(1):1-7. doi: 10.3233/NPM-17130.

34. Kluckow M, 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):F99-104. doi: 10.1136/archdischild-2013-304695.
35. Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: Factors determining permanent ductus arteriosus closure. *Journal Pediatr.* 2000;136(3):330-7. doi: 10.1067/mpd.2000.103414
36. Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, et al. The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr.* 2008;97(9):1176-80. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00871.x.
37. Su BH, Lin HY, Huang FK, Tsai ML. Pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(4):326-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.01.005.
38. Su BH, Lin HY, Huang FK, Tsai ML, Huang YT. Circulatory management focusing on preventing intraventricular hemorrhage and pulmonary hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(6):453-62. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.01.001.
39. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdevé O, Bulbul A, Håkansson S, et al. PDA-TOLERATE trial: an exploratory randomized controlled trial of treatment of moderate-to-large patent ductus arteriosus at 1 week of age. *J Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2019 Dec 27];205:41-8.e6. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(18\)31283-6/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(18)31283-6/fulltext) doi:10.1016/j.jpeds.2018.09.012.
40. Gudmundsdottir A, Johansson S, Håkansson S, Norman M, Källen K, Bonamy AK. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: a population-based cohort study of extremely preterm infants. *Neonatology.* 2015;107(2):87-92. doi: 10.1159/000367887
41. Sosenko IRS, Fajardo MF, Nelson N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2012;160(6):929-35. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.031
42. Benitz WE. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2016[cited 2019 Dec 18];137(1):e20153730. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/1/e20153730.long>
43. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent advances in the treatment of preterm newborn infants with patent ductus arteriosus. *Clin Perinatol.* 2016;43(1):113-29. doi: 10.1016/j.clp.2015.11.008.
44. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr.* 2010;157(3):381-7.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.02.062.
45. Ngo S, Profit J, Gould JB, Lee HC. Trends in patent ductus arteriosus diagnosis and Management for Very low Birth Weight Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2017[cited 2019 Oct 15];139(4):e20162390. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/139/4/e20162390.long>
46. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(1):F55-8. doi: 10.1136/archdischild-2014-306339.
47. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(1):F48-50. doi: 10.1136/adc.2007.129270.
48. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g. *Pediatrics* [Internet]. 2017[cited 2019 Dec 15];140(2). pii: e20164258. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/140/2/e20164258.long>
49. Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, Ahn SY, et al. Mandatory closure versus nonintervention for patent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Pediatr* [Internet]. 2016[cited 2019 Dec 12];177:66-71.e1. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(16\)30412-7/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(16)30412-7/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.046.
50. Smith A, McNamara PJ, El-Khuffash AF. Non-pharmacological management of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):245-9. doi: 10.1016/j.siny.2018.03.008.
51. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014[cited 2019 Dec 12];12:CD000503. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000503.pub3/full>
52. De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, Johansson AB, Storme L. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;161(3):404-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.03.012.
53. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics.* 1999;104(5 Pt 1):1082-8.
54. Noori S, Patel D, Friedlich P, Siassi B, Seri I, Ramanathan R. Effects of low oxygen saturation limits on the ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2009;29(8):553-7. doi: 10.1038/jp.2009.60.
55. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology.* 2014;105(1):55-63. doi: 10.1159/000356561.
56. Borrás-Novell C, Riverola A, Aldecoa-Bilbao V, Izquierdo M, Domingo M, Iriando M. Clinical outcomes after more conservative management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2018[cited 2019 Oct 13];10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755718308192?via%3Dihub>
57. Wickremasinghe AC, Rogers EE, Picuch RE, Johnson BC, Golden S, Moon-Grady AJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following two different treatment approaches (early ligation and selective ligation) for patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;161(6):1065-72. doi:10.1016/j.jpeds.2012.05.062
58. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr.* 2010;157(3):381-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.062.

**ТАКТИКА ПОМОЩИ
ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫМ
НОВОРОЖДЕННЫМ С ОТКРЫТЫМ
АРТЕРИАЛЬНЫМ ПРОТОКОМ: СОВРЕМЕННЫЕ
КОНТРОВЕРСИИ
И РЕКОМЕНДАЦИИ**

С.О. Поцюрко, Д.О. Добрянский, Л.Б. Секретар

Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого
(г. Львов, Украина)

Резюме

Согласно данным многочисленных исследований персистенция открытого артериального протока (ОАП) ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью глубоко недоношенных младенцев. Профилактическое назначение лекарств, которые предотвращают или уменьшают гемодинамическую значимость ОАП у недоношенных новорожденных, имеет несколько краткосрочных преимуществ, среди которых уменьшение частоты симптоматического ОАП, тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и потребности в дополнительном медикаментозном или хирургическом лечении. В то же время, этот подход к оказанию помощи не улучшает долгосрочных результатов выхаживания таких пациентов. Раннее лечение ингибиторами циклооксигеназы до момента появления клинических симптомов ОАП не влияет на смертность, однако существенно снижает частоту симптоматического ОАП и потребность в фармакологической терапии и хирургических вмешательствах. Раннее лечение ОАП может быть целесообразным у чрезвычайно недоношенных младенцев со сроком гестации 23-25 недель, учитывая высокую вероятность формирования у них гемодинамически значимого ОАП (гЗОАП), который в дальнейшем будет нуждаться в лечении. Чаще всего лечат клинически явное ОАП, что минимизирует количество «необоснованно» примененных лекарств с нежелательным побочным действием. В то же время, недостатками позднего вмешательства является меньшая эффективность и повышенный риск осложнений, ассоциированных с гЗОАП. Тем не менее, выжидательная тактика помощи недоношенным младенцам с ОАП получает все большее распространение, поскольку у значительной части таких пациентов ОАП закрывается спонтанно, а доказательств в пользу медикаментозного лечения недостаточно. Такой подход не ассоциируется с более высоким риском смерти, некротизирующего энтероколита (НЭК) или внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) по сравнению с любой другой тактикой лечения. Консервативные неспецифические лечебные мероприятия, направленные на закрытие ОАП (ограничение жидкости, назначение мочегонных лекарств и т.п.), позволяют избежать медикаментозных и хирургических вмешательств и их потенциальных побочных эффектов только у части глубоко недоношенных новорожденных со сроком гестации > 26 недель, не влияя на смертность и качество выживания. Однако, такая терапия ассоциируется с высоким риском обезвоживания, развитием гипонатриемии и повышением уровня креатинина в сыворотке крови, а потому рутинно не

**MANAGEMENT OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS
IN VERY
PRETERM NEWBORNS:
CURRENT
CONTROVERSIES
AND RECOMMENDATIONS**

S.O. Potsiurko, D.O. Dobryansky, L.B. Sekretar

Danylo Halytsky
National Medical University of Lviv
(Lviv, Ukraine)

Summary

According to numerous studies, the persistence of patent ductus arteriosus (PDA) in very preterm infants is associated with increased morbidity and mortality. The prophylactic use of drugs that prevent or reduce the hemodynamic significance of PDA in preterm infants has several short-term benefits, including reduction in the incidence of symptomatic PDA, severe intraventricular hemorrhages (IVH) and the need for additional medical or surgical treatment. At the same time, this approach does not affect the long-term outcomes of such patients. Pre-symptomatic treatment with cyclooxygenase inhibitors before the time of appearance of symptoms caused by PDA generally does not affect mortality, but significantly reduces the incidence of symptomatic PDA and the need for pharmacological and surgical treatment. Pre-symptomatic treatment of PDA may be of value in extremely preterm infants born within 23-25 wk of gestation taking into account the high incidence of hemodynamically significant PDA (hsPDA) requiring further treatment in such newborns. Treatment of clinically obvious PDA may minimize the risk of exposing preterm infants to the treatment with undesirable side effects. At the same time, the disadvantages of late intervention are lower success rate and an increased risk of complications associated with hsPDA. Expectant management of PDA in preterm newborns is gaining increasing interest because in a substantial proportion of preterm infants, the PDA will close spontaneously and there is a lack of proven benefit of medical treatment. This approach is not associated with a higher risk of death, necrotizing enterocolitis (NEC), or IVH than any other treatment approaches. A conservative approach aimed to close PDA (fluid restriction, diuretics, etc.) can contribute to avoidance of medical and surgical intervention and their potential side effects only in some preterm infants with gestation > 26 wk, without affecting mortality and quality of survival. However, such a therapy is associated with a high risk of dehydration, development of hyponatremia, and an increase in serum creatinine, that is why it isn't routinely recommend.

Keywords: Patent Ductus Arteriosus; PDA; Treatment; Indomethacin; Ibuprofen; Paracetamol; Expectant Management; Conservative Management; Very Preterm Infants.

не рекомендується.

Ключевые слова: открытый артериальный проток; ОАП; лечение; индометацин; ибупрофен; парацетамол; выжидательная тактика; консервативная тактика; глубоко недоношенные новорожденные.

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри педіатрії №2
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького МОЗ
України (м. Львів, Україна)

Контактна адреса:

вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

Контактний телефон:

+38 (067) 253 57 57

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4114-8701

Researcher ID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

Контактная информация:

Добрянский Дмитрий Александрович
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры педиатрии №2
Львовского национального медицинского
университета имени Данила Галицкого МОЗ
Украины (г. Львов, Украина).

Контактный адрес:

ул. Пекарская, 69, г. Львов, 79010, Украина

Контактный телефон:

+38 (067) 253 57 57

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4114-8701

Researcher ID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

Contact Information:

Dmytro Dobryansky
MD, Professor, Department of Pediatrics,
Danylo Halytsky Lviv National Medical
University (Lviv, Ukraine)

Contact address:

st. Pekarska, 69, Lviv, 79010, Ukraine

Phone:

+38 (067) 253 57 57

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4114-8701

Researcher ID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

© С. О. Поцюрко, Д. О. Добрянський, Л. Б. Секретар, 2020

© S.O. Potsiurko, D.O. Dobryansky, L.B. Sekretar, 2020

Надійшло до редакції 15.01.2020 р.
Підписано до друку 25.02.2020 р.