

Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Регуляция работы артериального протока

Вазоконстрикторы

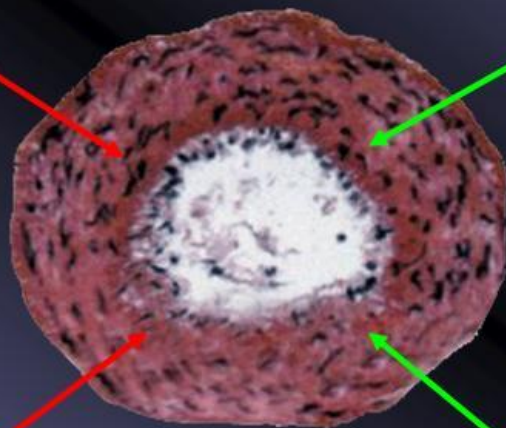
Вазодилататоры

Кислород

PGE_2

Цитохром
P450
гемопротейн

NO



Мостовой А.В.

1/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Регуляция работы артериального протока

• Вазоконстрикторы

- *Кислород* – самый мощный констриктор, работающий после рождения (Kennedy & Clark, 1942)
- *Кислород* → деполяризация мембран → ↑ содержания внутриклеточного кальция (Nakanishi et al., 1993) → формирование мощного вазоконстриктора Эндотелина-1 (Coceani et al., 1989)
- *Цитохром P450 гемопротейн* – находится в плазматической мембране гладкомышечных клеток сосудов – усиливает чувствительность рецепторов к кислороду в артериальном протоке (Coceani et al., 1989, 1994)



Мостовой А.В.

2/69



Лекции



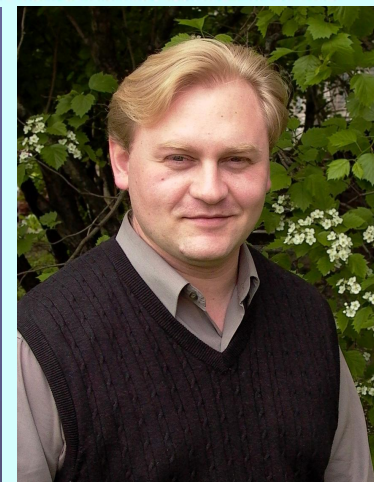
Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Регуляция работы артериального протока

• Вазодилататоры

- Постнатальное увеличение P_{aO_2} стимулирует выработку простагландина E_2 (PGE_2)
- Оксид азота – также вырабатывается в артериальном протоке после рождения



Мостовой А.В.

3/69



Лекции

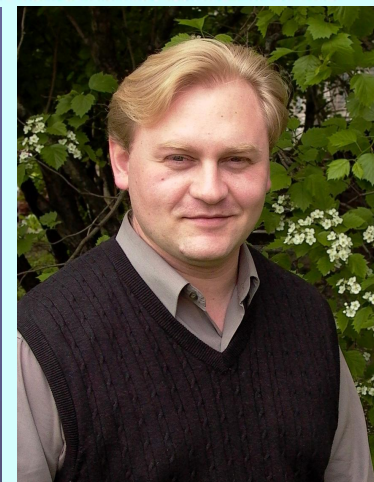


Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Закрытие артериального протока

- Закрытие ОАП – процесс нарушения баланса между дилатирующими и констрикторными факторами.
- Кислород оказывает более мощный эффект на артериальный проток у доношенных новорожденных, чем у недоношенных
 - Изолированный артериальный проток недоношенных животных более чувствителен к PGE_2 и NO , чем у доношенных (Clyman, 1987) → у недоношенных детей чаще встречается ОАП.



Мостовой А.В.

4/69



Лекции

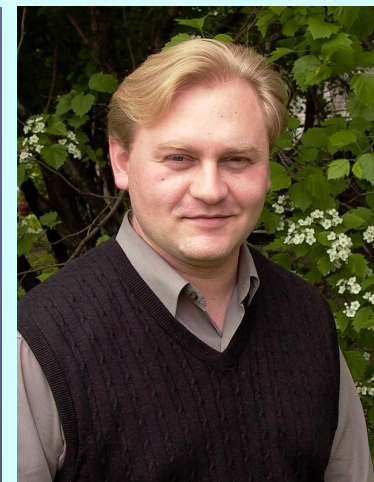


Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Влияние на ОАП

- Ингибиторы продукции простагландина
 - Индометацин
 - Ибупрофен
 - Мефенаминовая кислота
- Препараты, прерывающие синтез или функцию эндогенного NO
- Факторы, которые нарушают чувствительность протока к локально продуцируемому PGE₂ – не известны!



Мостовой А.В.

5/69

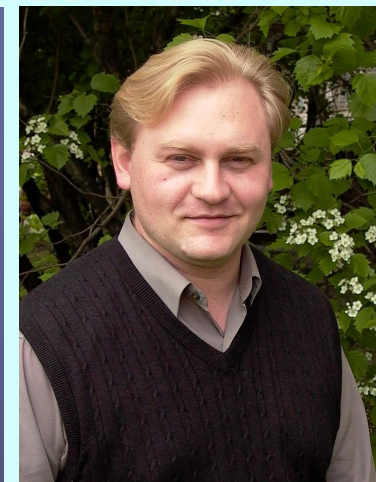


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

Аntenатальные стероиды и ОАП

- Повышение концентрации кортизола в крови у плода → снижение чувствительности артериального протока к действию PGE_2 (Clyman, 1981)

Пренатальное назначение глюкокортикоидов приводит к значительному снижению инцидентов функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных

(Clyman et al., 1981; Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy, 1985; Momma et al., 1981; Thibeault et al., 1978; Waffarn et al., 1983)

6/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

ОАП у детей с ЭНМТ

- Увеличение потока по восходящей аорте → снижение кровотока по нисходящей аорте → усиление метаболического ацидоза (Johnson et al., 1978)
- Функционирующий артериальный проток с нарушением распределения сердечного выброса приводит к увеличению частоты внутричерепных кровоизлияний (Martin et al., 1982; Perlman et al., 1981) и некротического энтероколита (Cotton et al., 1978; Kitterman, 1975)
- Значительный обратный ток по аорте приводит к «синдрому обкрадывания», когда кровь от внутренних органов оттекает в сторону легочной артерии (Spach et al., 1980) → постоянное растяжение легочных сосудов в диастолу может играть важную роль в формировании легочного сосудистого заболевания и бронхолегочной дисплазии (Clyman, 1998)



Мостовой А.В.

7/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Сурфактант и ОАП

- Сурфактант → снижение легочного сосудистого сопротивления → увеличение количества шунтируемой крови слева направо у недоношенных детей с РДС (Fujiwara et al., 1980; Clyman et al., 1982)
- Два мета-анализа по применению сурфактантов демонстрируют увеличение клинической симптоматики ОАП и частоты легочного кровотечения у новорожденных, получавших профилактические дозы искусственного сурфактанта (Aplan and Clyman, 1995; Raju and Langenberg, 1993)



Мостовой А.В.

8/69



Лекции

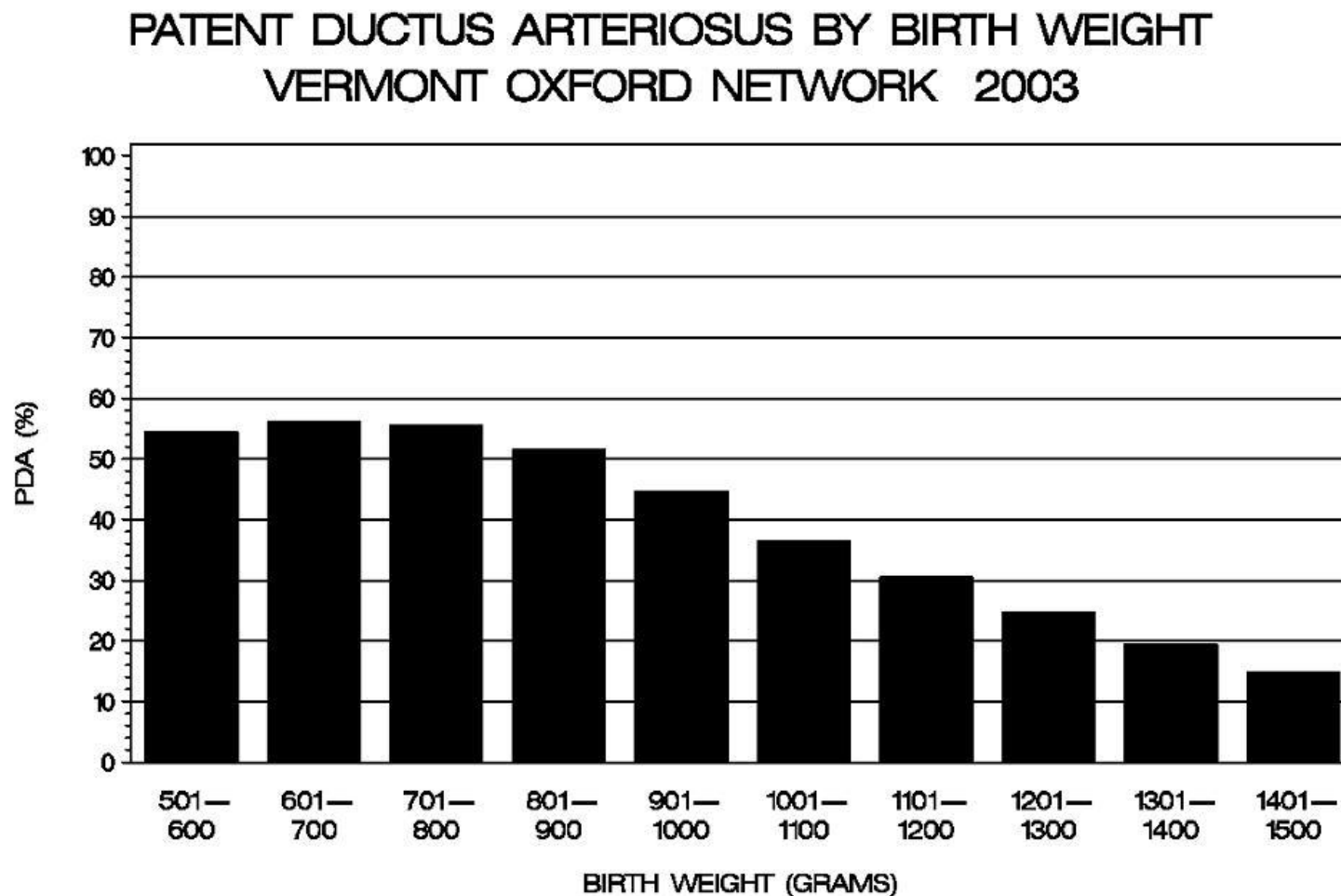


Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.



Copyright 2004 Vermont Oxford Network

FIGURE 19

9/69



Лекции



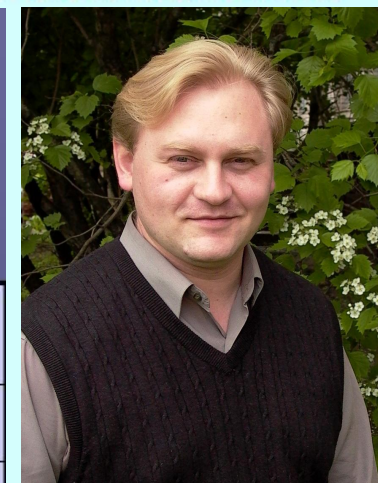
Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Частота развития ОАП

Постнатальный возраст (часы жизни)

Срок гестации (недели)	0-24		24-48		48-72		72-96	
	Здоровый	РДС	Здоровый	РДС	Здоровый	РДС	Здоровый	РДС
>40	55		0		0		0	
38-40	85		50		5		0	
34-37	96		42		12		4	
30-33	87	87	31	56	13	25	0	11
≤29	80	88	40	84	20	77	7	65



Мостовой А.В.

10/69



Лекции

Dudell&Gersony 1984; Gentile 1986; Reller 1993

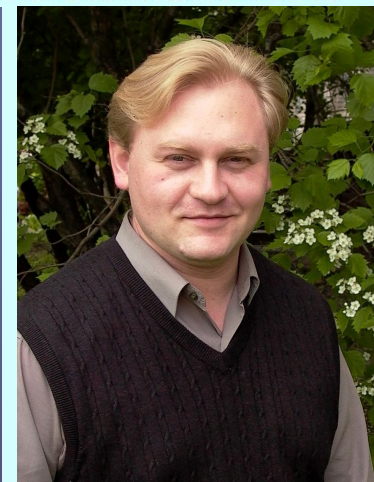


Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Клинические проявления

- Шум на основании сердца (не всегда)
- Апноэ, учащающиеся в динамике, как основной симптом
- Вздутие живота, срыгивания, ухудшение усвоения пищи
- Колебания SpO₂ за счет изменения направления шунтирования крови по ОАП
- Увеличение потребности в кислороде и/или респираторной поддержке
- Лабораторные данные:
 - усиление метаболического ацидоза
 - тенденция к анемии



Мостовой А.В.

11/69



Лекции

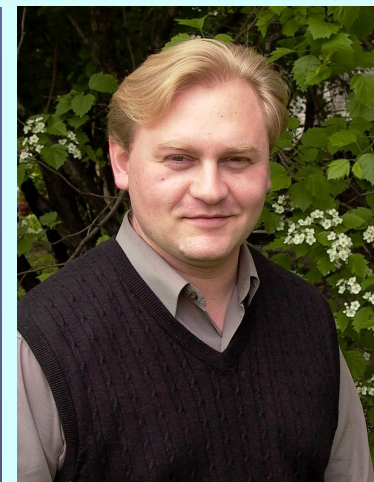
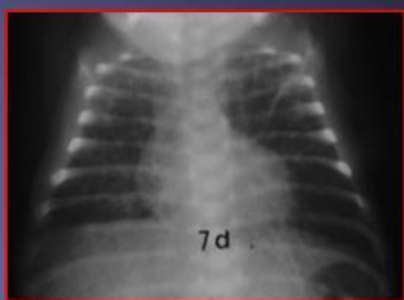
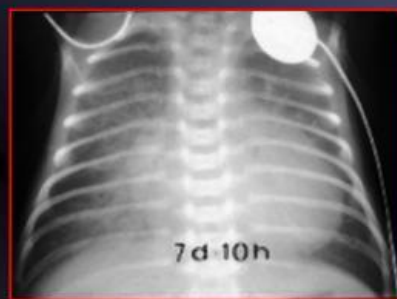
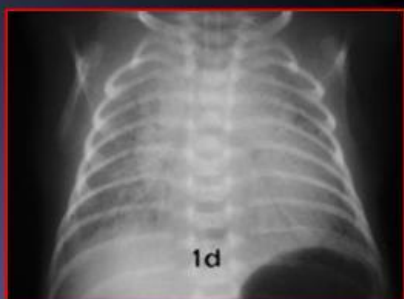


Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Рентгенологическая картина

- диффузное снижение пневматизации легких - "Влажные" легкие
- ателектазы верхушечных долей
- увеличение левых отделов сердца
- кардиомегалия
- увеличение размеров восходящей аорты и легочной артерии



Мостовой А.В.

12/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

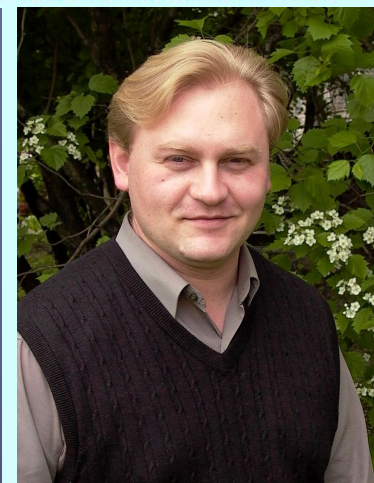
Диагностика ОАП

Эхокардиография с цветным Допплеровским анализом – единственный достоверный метод

Определяется:

- направление шунта! (только лево-правый сброс!)
- градиент давления (не рестриктивный ОАП)
- анатомия ОАП (диаметр, длина)
- размеры левых отделов сердца

Исследование проводится до и после введения индометацина, а также после хирургического лечения



Мостовой А.В.

13/69

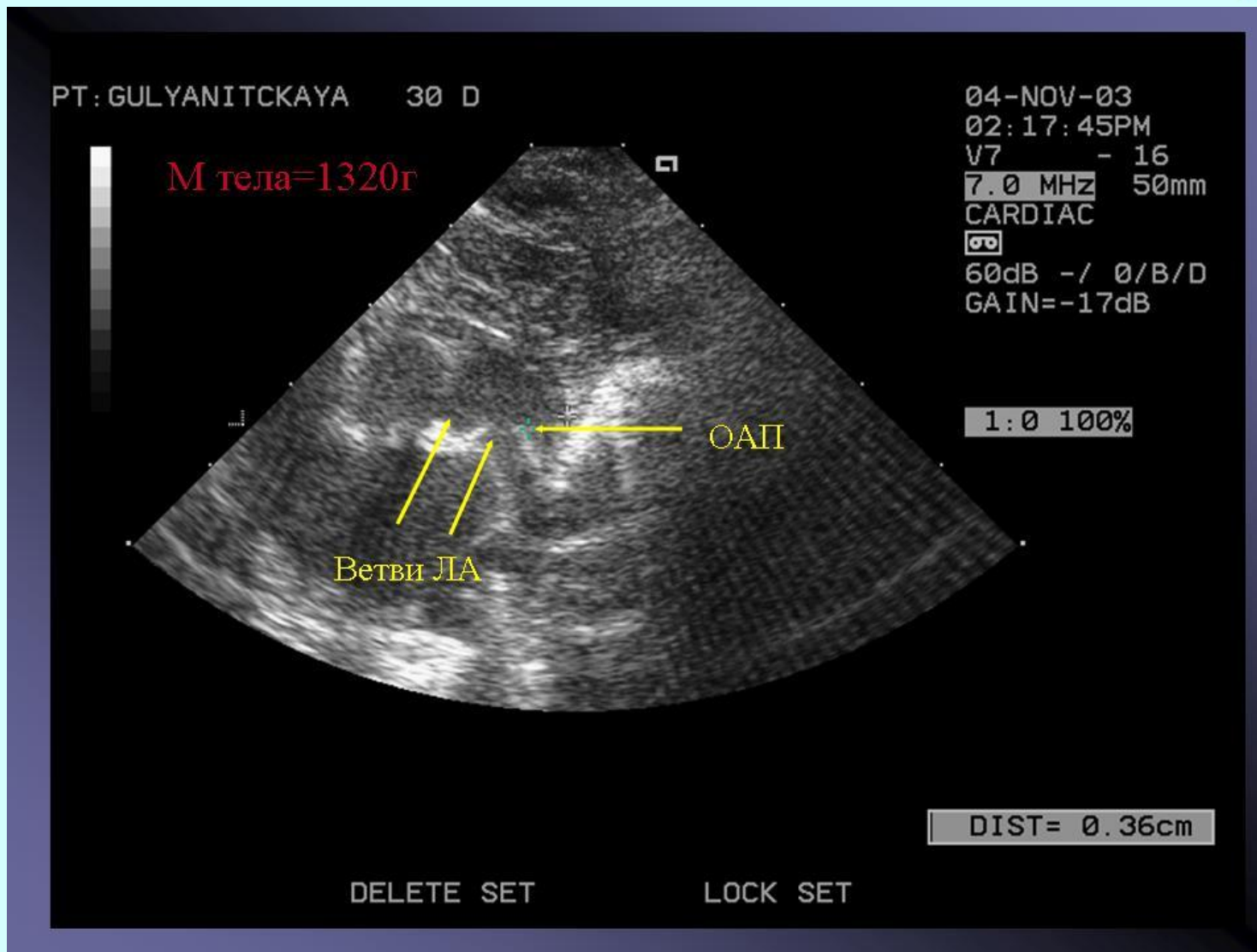


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

14/69

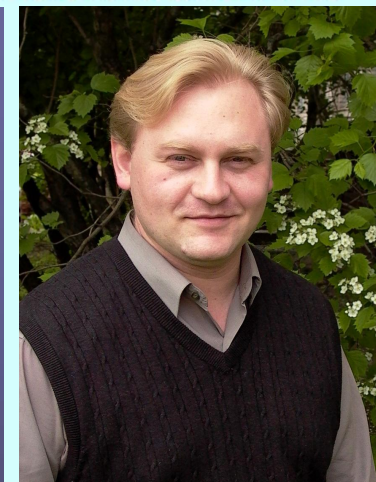
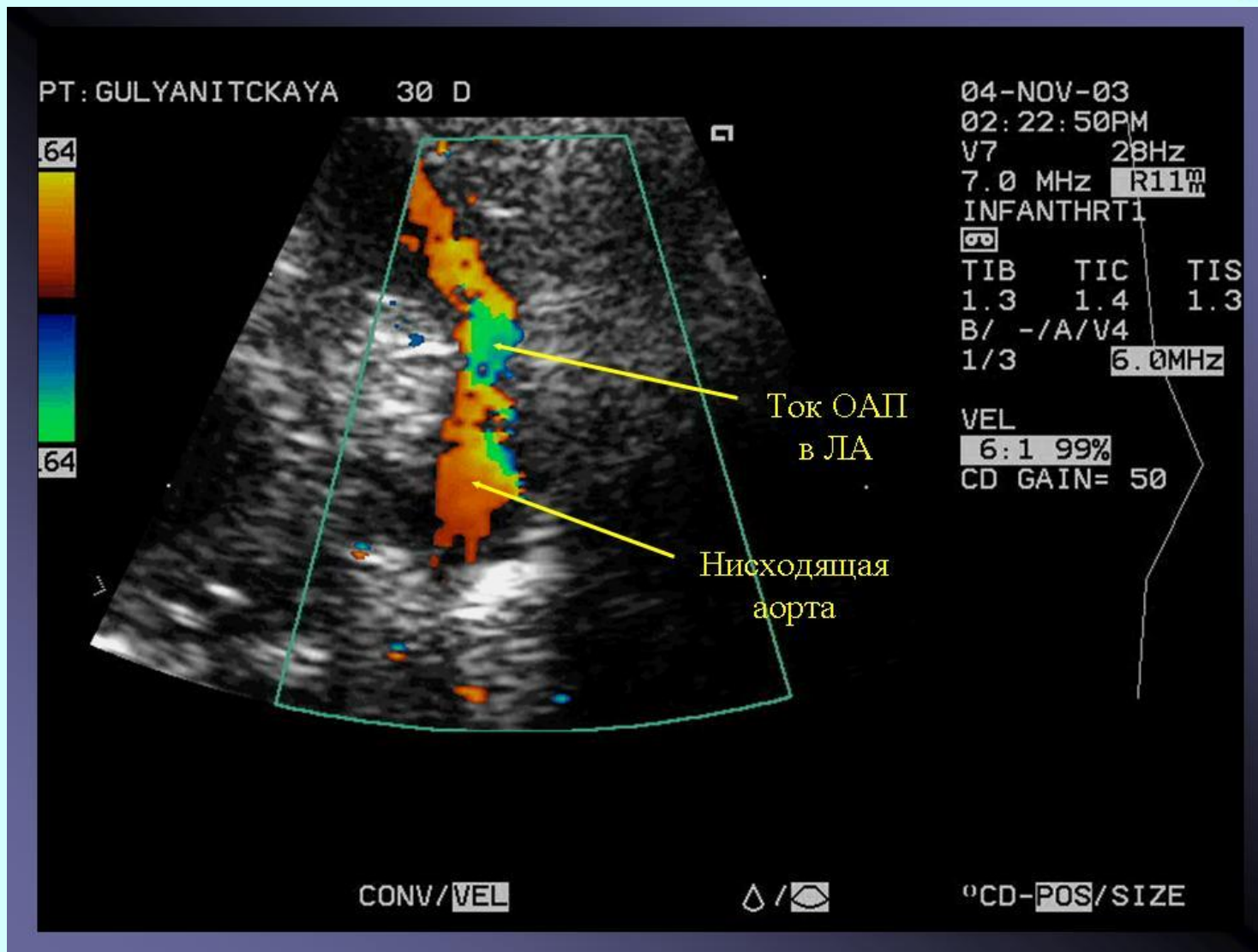


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

15/69



Лекции



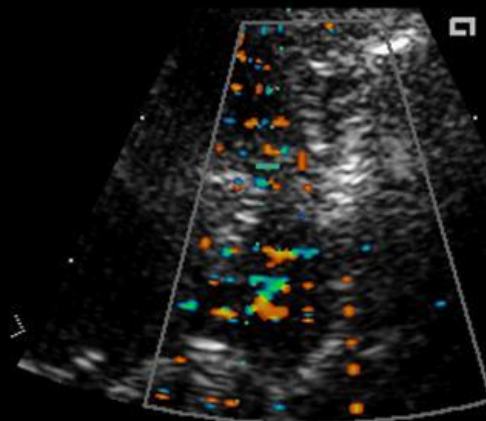
Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

PT: GULYANITSKAYA 30 D

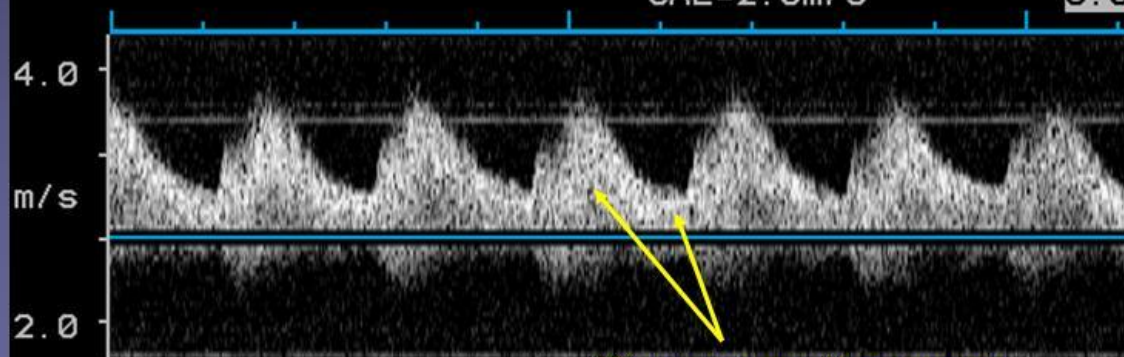
64 TIB TIC TIS
3.8 5.8 3.4
30dB 2/ -/-/D
CW F= 21mm

04-NOV-03
02:23:37PM
V7
7.0 MHz R11^m
INFANTHRT1
7:3 99%



CAL=2.0m/s

5.0MHz



Непрерывный систоло-
диастолический ток ОАП



Мостовой А.В.

16/69

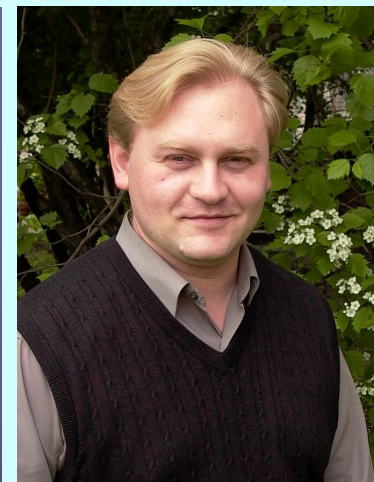


Лекции



Терапия ОАП

- Консервативная терапия:
 - Ограничение объема инфузионной терапии
 - Диуретики
 - Режим вентиляции (PEEP 5-6 смH₂O)
 - Переливание эритроцитарной массы
- Специфическая медикаментозная терапия:
 - **Индометацин или Ибупрофен**
- Хирургическая коррекция



Мостовой А.В.

17/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Механизм действия специфической медикаментозной терапии

Ингибирование синтеза простагландинов:
PGE₂, 6-кето-PGF₁α



Мостовой А.В.

18/69



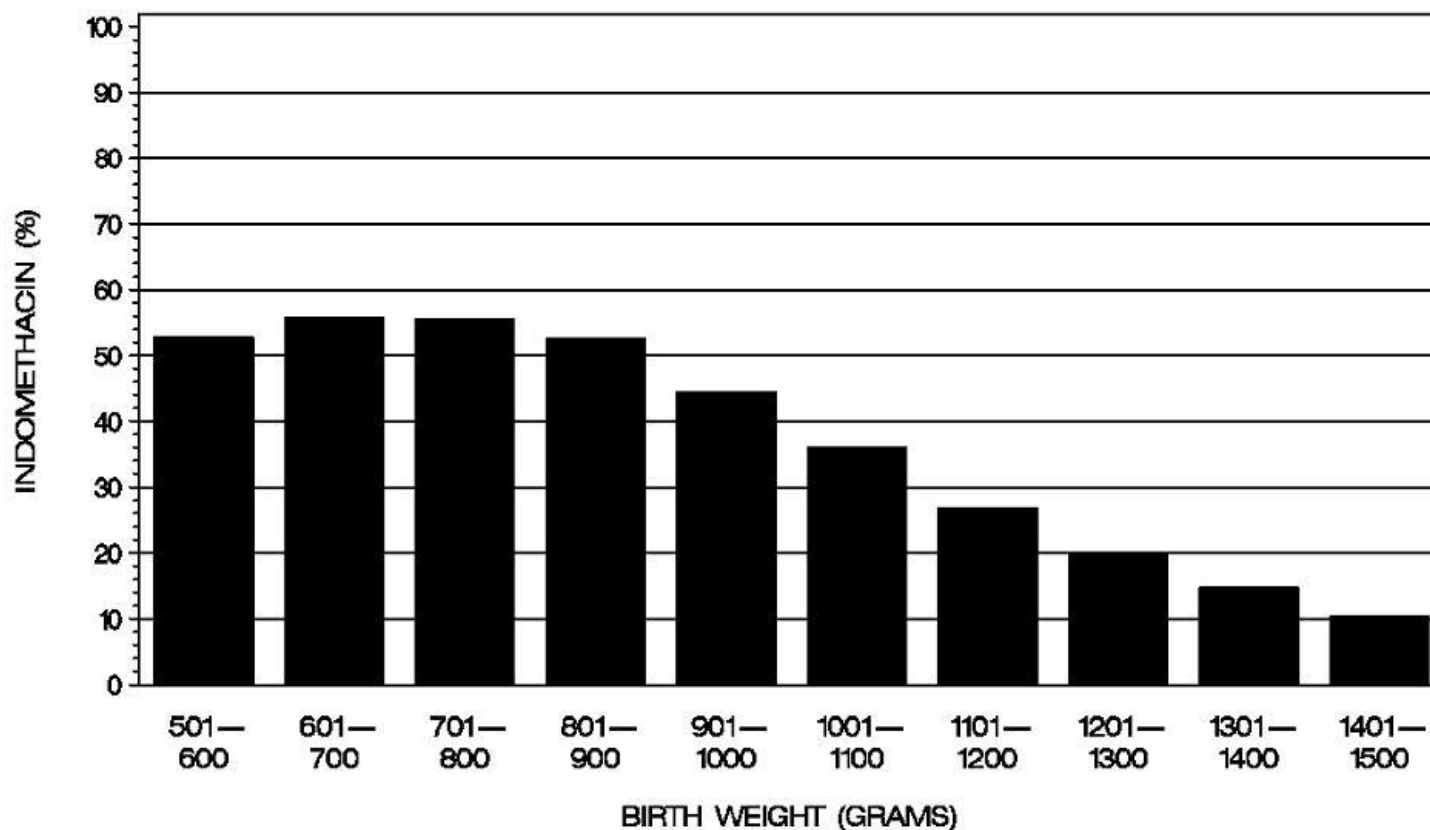
Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

INDOMETHACIN BY BIRTH WEIGHT
VERMONT OXFORD NETWORK 2003



Copyright 2004 Vermont Oxford Network

FIGURE 20



Мостовой А.В.

19/69



Лекции



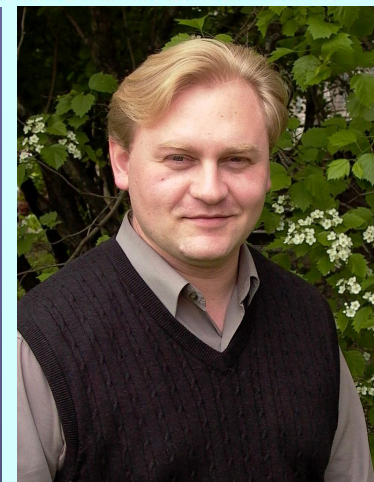
Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Индометацин (Indocin®)

Показания к применению:

Гемодинамически значимый ОАП у недоношенного ребенка с массой тела от 500 до 1750 грамм, при отсутствии в течении 48 часов эффекта от консервативной терапии и сохраняющейся клинической картине. ОАП по данным доплерографии более 2.0 мм



Мостовой А.В.

20/69



Лекции



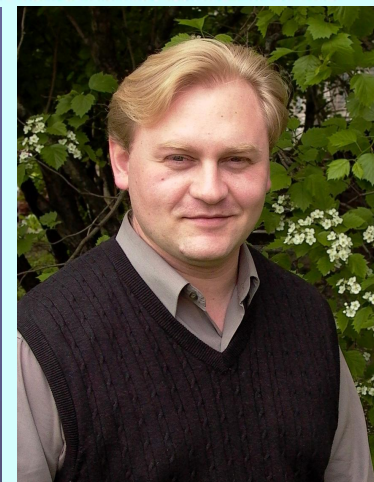
Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Индометацин

Противопоказания:

- Сепсис
- Кровотечения, тромбоцитопения, ДВС синдром
- врождённые пороки сердца
 - ✓ атрезия лёгочной артерии
 - ✓ тетрада Фалло
 - ✓ коарктация аорты
- Некротический энтероколит
- Нарушение функции почек



Мостовой А.В.

21/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Индометацин

Побочные эффекты:

- **Почки:**
 - уменьшение темпа диуреза, при снижении выделения натрия, хлоридов, калия
 - снижение скорости клубочковой фильтрации
 - повышение уровня креатинина, уремия
- **Желудочно-кишечный тракт:**
 - кровотечения
 - перфорация желудка
 - локализованные перфорации тонкого и/или толстого кишечника
 - НЭК
- **Изменения лабораторных показателей:**
 - гипонатриемия
 - повышение уровня сывороточного креатинина, мочевины, калия
 - снижение агрегации тромбоцитов
 - уменьшение уровня глюкозы крови
- **Сердечно-сосудистая система:**
 - лёгочная гипертензия
- **Другие:**
 - увеличение массы тела (за счёт задержки жидкости)



Мостовой А.В.

22/69



Лекции

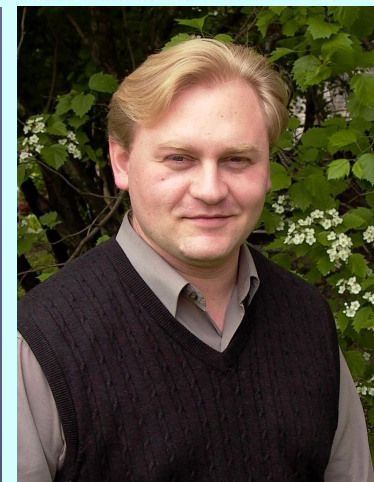


Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Доза индометацина

Время 1-й дозы	Доза мг/кг		
	1-я	2-я	3-я
Менее 48 часов	0,2	0,1	0,1
2-7 день	0,2	0,2	0,2
Более 7 дней	0,2	0,25	0,25



Мостовой А.В.

23/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

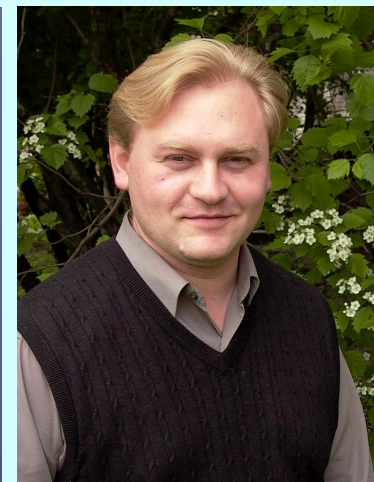
Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Схемы введения индометацина

- В первые 6 часов жизни – профилактическое (Fowle P.W., 1996)
- После 24 часов жизни до 5 суток – при бессимптомном течении (Knight D.B., 2000)
- После 5 суток жизни – при выраженных клинических симптомах (Knight D.B., 2000)

- В первые 24 часа жизни – профилактическое
- На 2-3 сутки жизни – раннее симптоматическое
- С 7,8 до 10 суток жизни – позднее симптоматическое

Clyman R.I.:Commentary: Recommendation for the postnatal use of indomethacin. An analysis of separate treatment strategies. J Pediatr 128:601-607, 1996



Мостовой А.В.

24/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

Схемы введения индометацина

Цветная доплеровская эхокардиография
(возраст 3-5 дней, срок гестации ≤ 32 недель)

ОАП закрыт

ОАП открыт

Средний или большой шунт
(внутр.размер > 1.5 мм)

Маленький шунт
(внутр.размер < 1.5 мм)

Индометацин в дозе 0.2 мг/кг х
3 через 12 часов

Повторный осмотр
через 24 часа

ОАП закрыт

Средний или большой шунт

Концентрация индометацина
в плазме ≤ 800 нг/мл

Концентрация индометацина
в плазме > 800 нг/мл

Увеличение дозы индометацина

Оперативное вмешательство

Leonhardt A., Strehl R., Barth H. et al. High efficacy and minor renal effects of indomethacin treatment during individualized fluid intake in premature infants with PDA, Acta Paediatr 2004;93:233-240

25/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Сравнение различных режимов введения индометацина

	Клинические симптомы ОАП	Хирургическая коррекция	Смертность от легочных заболеваний	ВЖК	Токсическое действие на почки
профилактическое	↓	↓	–	↓	↑
раннее симптоматическое	↓	↓	↓	–	↑



Мостовой А.В.

26/69



Лекции

Clyman R.I.:Commentary: Recommendation for the postnatal use of indomethacin. An analysis of separate treatment strategies. J Pediatr 128:601-607, 1996



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Сравнение раннего и позднего применения индометацина

Проспективное исследование (127 человек)

Критерии включения:

- гестационный возраст <32 недель
- РДС, необходимость ИВЛ или N-CPAP ($FiO_2 > 0.3$)
- возраст 3 дня
- ОАП по данным эхокардиографии

Критерии исключения:

- врожденные пороки развития
- легочная гипертензия с право-левым шунтированием
- инфекция
- ВЖК 4 степени
- кровотечение
- тромбоцитопения $< 60 \cdot 10^9$
- темп диуреза < 1.0 мл/кг/час

Раннее введение: 3 сутки жизни 0.2 мг/кг каждые 12 часов

Позднее введение: 7 сутки жизни 0.2 мг/кг каждые 12 часов



Мостовой А.В.

27/69



Лекции

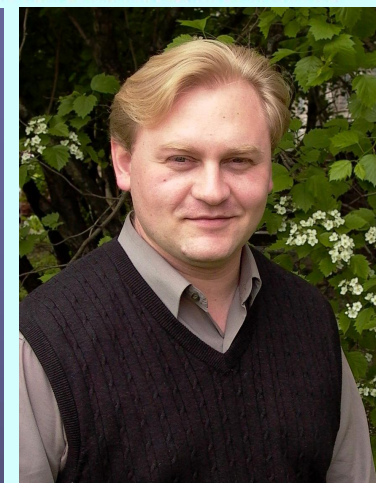


Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Сравнение раннего и позднего применения индометацина

	Раннее введение (n=64)	Позднее введение(n=63)
Вес при рождении	1210±370	1270±365
Аntenатальное введение индометацина	9	9
Аntenатальное введение стероидов	22	17
Терапия сурфактантом	54	51
ВЧИВЛ	21	11
MAP (cmH ₂ O)	9.1±2.7	9.0±2.4
FiO ₂	44±15	45±10
ВЖК 1 степени	9	3
ВЖК 2 степени	3	6
ВЖК 3 степени	5	4



Мостовой А.В.

28/69



Лекции

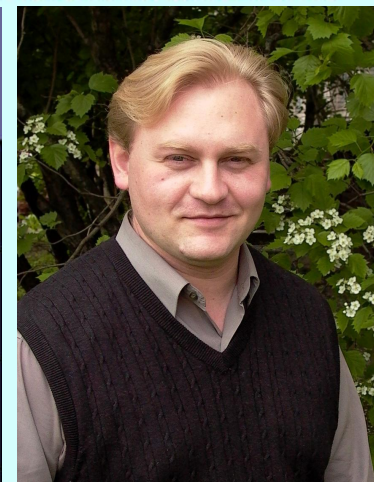


Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Результаты

	Раннее введение (n=64)	Позднее введение (n=63)
Смерть	4	3
НЭК	4	1
Перфорация	1	1
Сепсис	9	8
ВЖК 1→2	1	—
ВЖК 2→3	2	—
ВЖК 1→4	1	1
Кистозная форма ПВЛ	5	2



Мостовой А.В.

29/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Результаты

	Раннее введение (n=64)	Позднее введение(n=63)
БЛД	27	29
ИВЛ (дней)	9 (3-41)	8 (2-83)
СРАР (дней)	1 (0-26)	2 (0-29)
Потребность в O ₂ (дней)	22 (4-110)	25(5-160)



Мостовой А.В.

30/69



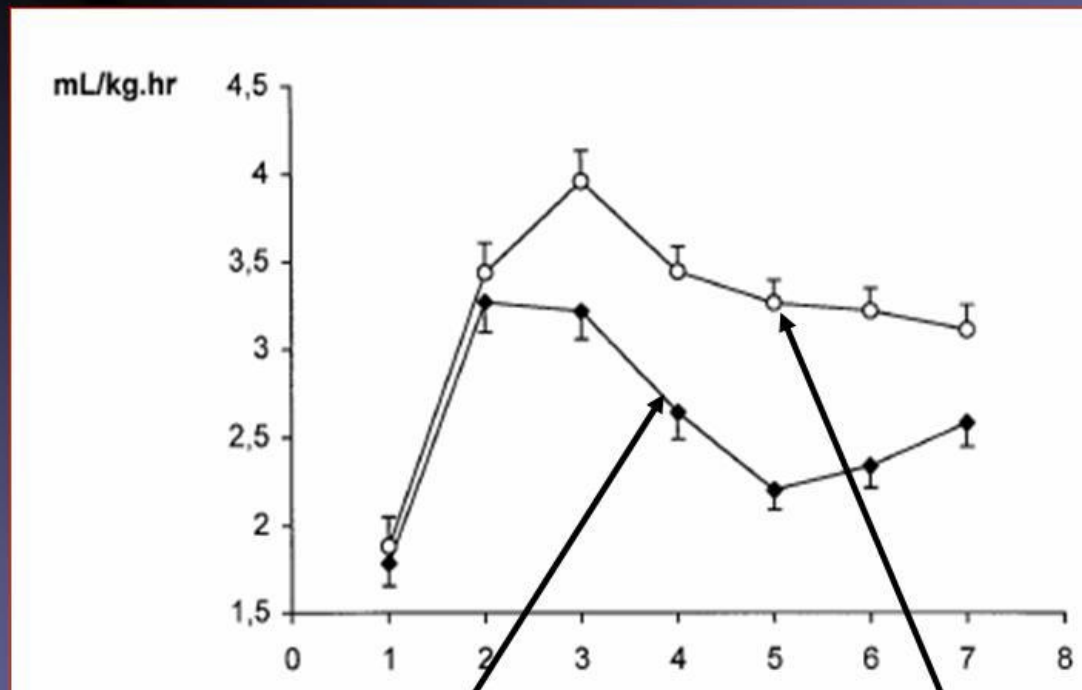
Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Изменение темпа диуреза



Раннее введение индометацина Позднее введение индометацина



Мостовой А.В.

31/69



Лекции



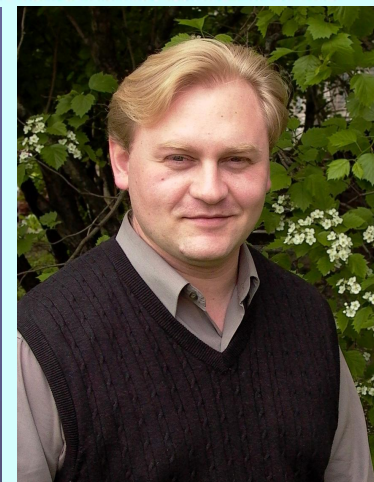
Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Вывод

Раннее введение индометацина
показано недоношенным детям,
которые имеют ОАП средних
размеров к 3 дню жизни.

Van Overmeire B., van de Brock H., van Laer P. et al Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome, Journal of Pediatrics 2001; Vol.138(2):205-211



Мостовой А.В.

32/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Профилактическое применение индометацина



Мостовой А.В.

Вывод: Профилактическое использование индометацина у недоношенных новорожденных, приводит к снижению частоты хирургической коррекции ОАП и уменьшению развития ВЖК 3-4 степени.

Fowle P.W., Davis P.G. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants (Cochrane Review). In Cochrane Library, Issue 3, 1997

33/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Применение индометацина при терапии бессимптомного течения ОАП



Мостовой А.В.

Вывод : У недоношенных детей, получавших индометацин при асимптоматическом течении ОАП, отмечается снижение частоты его клинических проявлений и потребности в кислороде.

Cooke L., Steer P., Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants (Cochrane Review). In Cochrane Library, Issue 2, 2003.

34/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

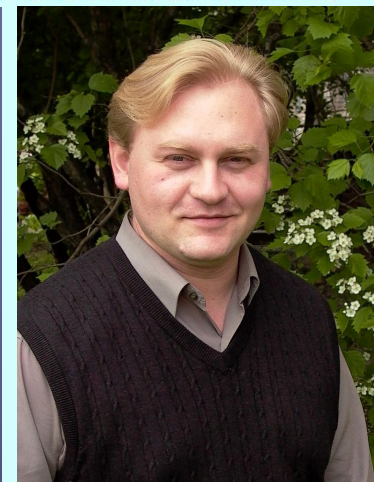
Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Сравнение длительного и короткого курса индометацина

Вывод: При проведении длительного курса индометацина, отмечается снижение частоты повторного открытия артериального протока, уменьшается частота развития хронических заболеваний легких, ВЖК и почечной недостаточности.

Herrera C., Holberton J., Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants (Cochrane Review). In Cochrane Library, Issue 1, 2004



Мостовой А.В.

35/69



Лекции



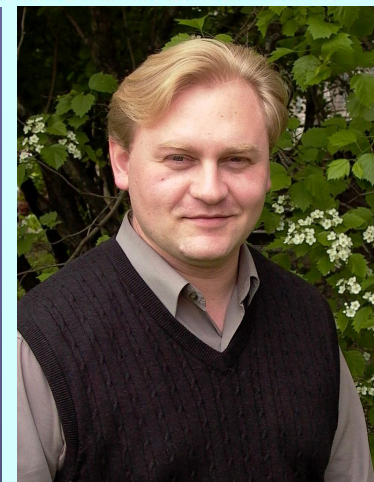
Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Ибупрофен

Показания и противопоказания
совпадают с Индометацином, но
уменьшается воздействие на
мезентериальный, церебральный и
почечный кровотоки

(Varvarigou A. et al., 1996; Van Overmeier B. et al., 1997)



Мостовой А.В.

36/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

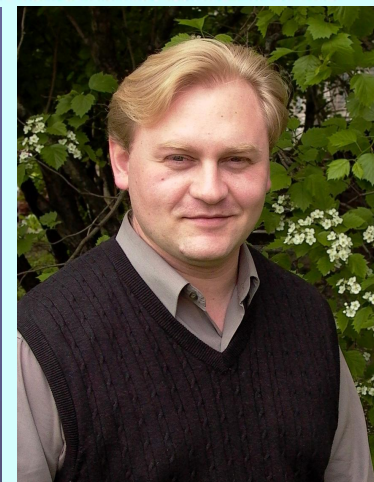
Схемы введения Ибупрофена

Redea®(внутривенная форма):

10 мг/кг – 5 мг/кг - 5 мг/кг (через 24 часа)

Nurofen®(пероральная форма):

10 мг/кг – 5 мг/кг - 5 мг/кг (через 24 часа)



Мостовой А.В.

37/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Профилактическое применение Ибупрофена

Вывод: При профилактическом
применении Ибупрофена
снижается частота развития ОАП

Shah S.S., Ohlsson A., Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (Cochrane Review). In Cochrane Library, Issue 2, 2005



Мостовой А.В.

38/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



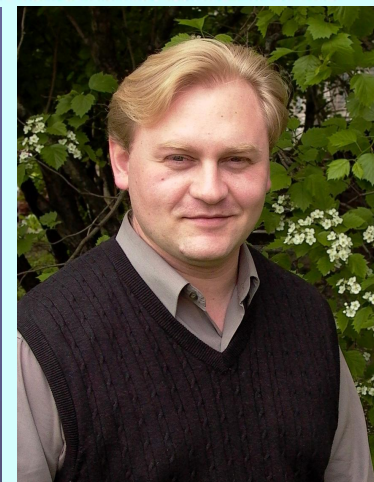
Применение Ибупрофена

Вывод: Не было обнаружено статистически достоверной разницы в эффективности между ибупрофеном и индометацином.

Ибупрофен уменьшает риск развития олигоурии, но его применение увеличивает риск развития ХЗЛ.

Индометацин остается препаратом выбора для терапии ОАП

Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2 ,2005



Мостовой А.В.

39/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Профилактическое использование ибупрофена у недоношенных детей

Рандомизированное, контролируемое, двойное слепое исследование (205 человек)

Критерии включения:

гестационный возраст 24-30 недель

Критерии исключения:

врожденные пороки развития или хромосомные аномалии

оценка по шкале Апгар < 5 баллов на 5 минуте

врожденные инфекции

артериальная гипотензия

уровень билирубина > 85 мкмоль/л

ВЖК > 1 степени

признаки кровоточивости

тромбоцитопения < $60 \cdot 10^9$

Контрольная группа: 210 новорожденных



Мостовой А.В.

40/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

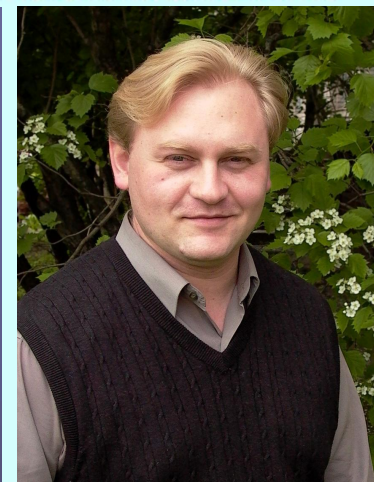
Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Принципы рандомизации

Исследуемая группа:

10 мг/кг – 5 мг/кг - 5 мг/кг - в первые 6 часов жизни

Контрольная группа: 1.0 мл/кг – 0.5 мл/кг - 0.5 мл/кг (физиологический раствор) - в первые 6 часов жизни



Мостовой А.В.

41/69



Лекции

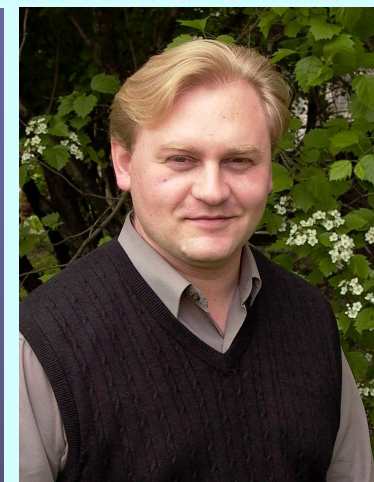


Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Первичная оценка результатов (изменение степени ВЖК)

	Плацебо (n=210)	Ибупрофен (n=205)
ВЖК 3 или 4 степени	18 (9%)	17(8%)
ВЖК 2 степени	11(5%)	13(6%)
ВЖК 1 степени	37(18%)	37(18%)
Всего	66(31%)	67(33%)



Мостовой А.В.

42/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Частота развития осложнений

	Плацебо (n=210)	Ибупрофен (n=205)
Смерть	25(12%)	23(11%)
НЭК	12(6%)	6(3%)
ПВЛ кистозная форма	5(2%)	10(5%)
ИВЛ (дни)	4 (1-8)	4(2-10)
Потребность в O ₂ (дни)	24(6-44)	25(6-52)
БЛД	97(46%)	103(50%)
Темп диуреза (мл/кг/час)		
1 день	2.3(1.4)	1.4(1.1)
3 день	4.0(1.6)	3.8(1.7)
Олигоурия (<0.5 мл/кг/час)	30(14%)	45(22%)



Мостовой А.В.

43/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Окончательные результаты

	Плацебо (n=210)	Ибупрофен (n=205)
ОАП закрыт к 3 дню	126/210(60%)	172/205(84%)
500-700 грамм	15/34(44%)	31/37(84%)
751-1000 грамм	40/65(62%)	50/60(83%)
1001-1250 грамм	32/53(60%)	47/56(84%)
1251-1500 грамм	28/38(74%)	32/38(84%)
>1500 грамм	11/20(55%)	12/14(86%)
Реканализация ОАП	7/210(3%)	5/205(2%)
Повторный курс препарата	42/210(20%)	13/205(6%)
Лигирование	10/210(5%)	5/205(2%)



Мостовой А.В.

44/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Вывод

Профилактическое применение ибупрофена значительно снижает частоту развития функционально значимого ОАП и необходимость проведения повторной терапии. Отмечалось транзиторное снижение темпа диуреза.



Мостовой А.В.

45/69

Van Overmeire B., Allegaert K., Casaer A. et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2004;364: 1945-49



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Клинические исследования по сравнению ибупрофена и индометацина

	Доза препарата (мг/кг)	
	Ибупрофен через 24 часа	Индометацин через 12 часов
Van Overmeire, 1997	10 – 5 – 5	0.2 – 0.2 – 0.2
Pezzati, 1999	10 – 5 – 5	0.2 – 0.1 – 0.1
Van Overmeire, 2000	10 – 5 – 5	0.2 – 0.2 – 0.2
Lago, 2002	10 – 5 – 5	0.2 – 0.2 – 0.2
Su, 2003	10 – 5 – 5	0.2 – 0.2 – 0.2



Мостовой А.В.

46/69



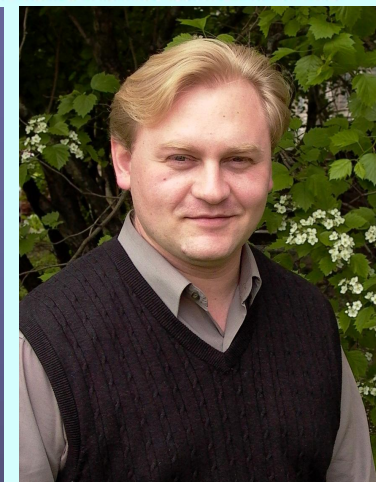
Лекции

Thomas R.L., Parker G.C., Van Overmeire B. et al. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus Eur J Pediatr 2005; 164:135-140



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

Частота возникновения ВЖК 3-4 степени при сравнении эффективности ибупрофена и индометацина

	Гестационный возраст (недели жизни)	Ибупрофен	Индометацин
Mosca, 1997	27-31	0/8 (0%)	1/18 (12%)
Patel, 2000	<36	0/17 (0%)	0/15 (0%)
Van Overmeire, 2000	<33	0/74 (0%)	5/74 (7%)
Lago, 2002	<35	10/94 (11%)	7/81 (9%)

47/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Частота возникновения НЭК при сравнении эффективности ибупрофена и индометацина

	Гестационный возраст (недели жизни)	Ибупрофен	Индометацин
Van Overmeire, 1997	<33	1/20 (5%)	1/20 (5%)
Pezzati, 1999	<33	0/9 (0%)	0/8 (0%)
Patel, 2000	<36	0/18 (0%)	1/15 (7%)
Van Overmeire, 2000	<33	4/74 (5%)	8/74 (11%)
Lago, 2002	<35	2/94 (2%)	2/81 (2%)



Мостовой А.В.

48/69



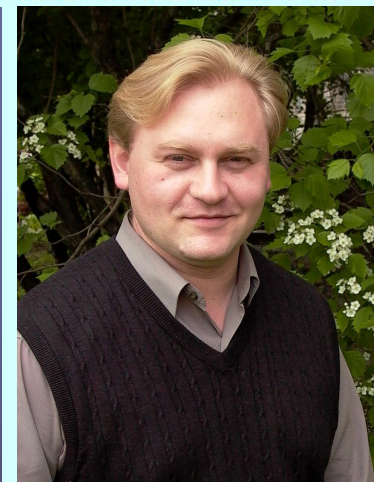
Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Частота возникновения перфорации кишечника при сравнении эффективности ибупрофена и индометацина



Мостовой А.В.

	Гестационный возраст (недели жизни)	Ибупрофен	Индометацин
Van Overmeire, 1997	<33	1/20 (5%)	1/20 (5%)
Van Overmeire, 2000	<33	0/74 (0%)	1/74 (1%)
Lago, 2002	<35	2/94 (2%)	2/81 (3%)

49/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Частота развития БЛД при сравнении эффективности ибупрофена и индометацина

	Гестационный возраст (недели жизни)	Ибупрофен	Индометацин
Van Overmeire, 1997	<33	13/19 (68%)	9/17 (53%)
Van Overmeire, 2000	<33	39/67 (58%)	29/68 (43%)



Мостовой А.В.

50/69



Лекции



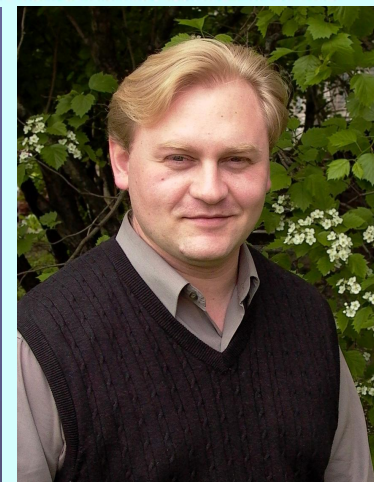
Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Результаты мета-анализа эффективности ибупрофена и индометацина

Ибупрофен так же эффективен, как индометацин, при применении которого снижается объем и скорость мозгового (Patel J., 2000; Mosca F., 1997), мезентериального и почечного кровотоков (Pezzati M., 1999), что приводит к олигоурии в большем количестве случаев (Van Overmeire B., 2000).

Thomas R.L., Parker G.C., Van Overmeire B. et al. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus Eur J Pediatr 2005; 164:135-140



Мостовой А.В.

51/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

Показания для хирургического лечения

- Отсутствие эффекта от медикаментозного лечения
- Зависимость от ИВЛ и кислорода
- Клинические проявления сердечной и дыхательной недостаточности
- Инструментальное подтверждение значимости ОАП



Мостовой А.В.

52/69



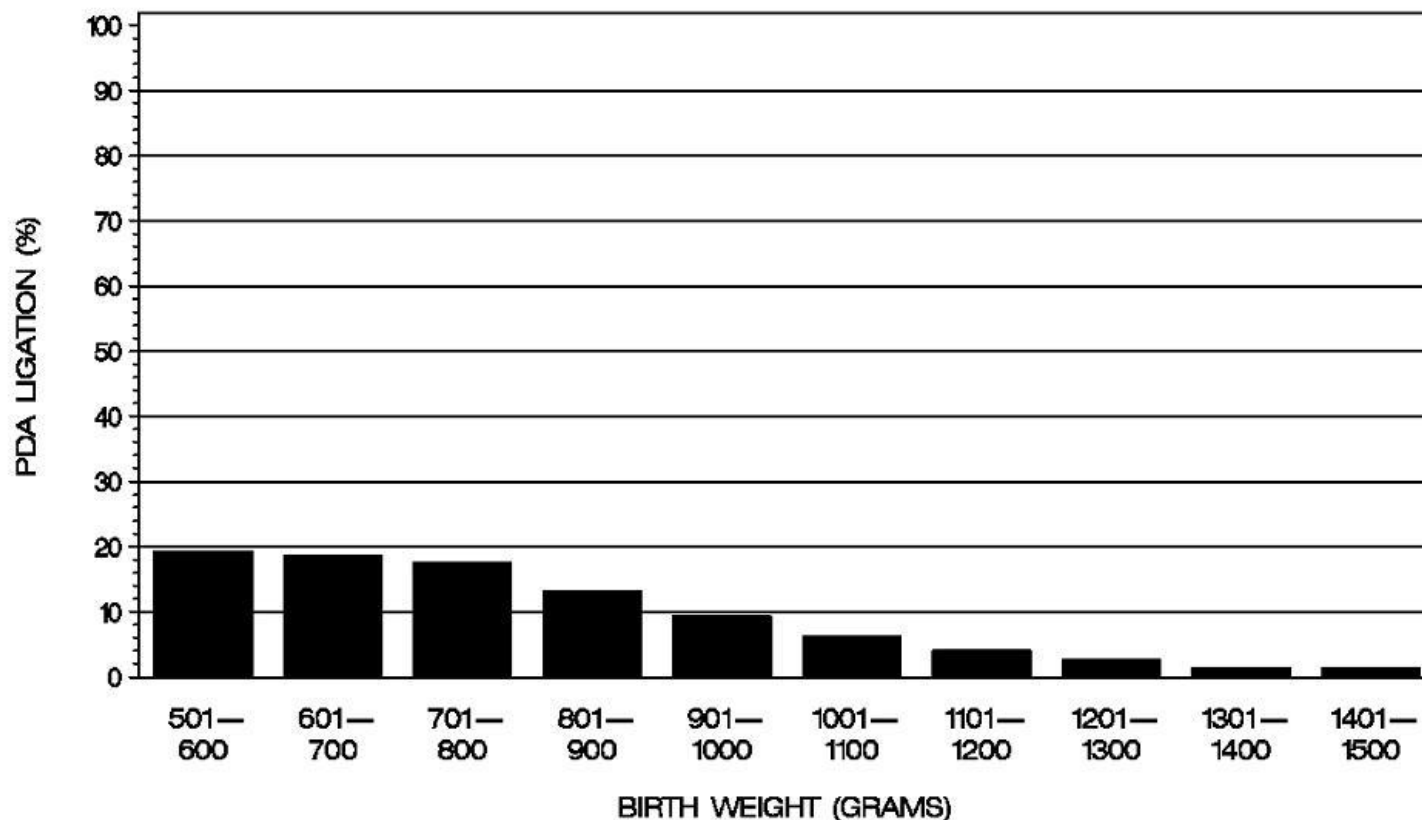
Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

PDA LIGATION BY BIRTH WEIGHT
VERMONT OXFORD NETWORK 2003



Copyright 2004 Vermont Oxford Network

FIGURE 21



Мостовой А.В.

53/69

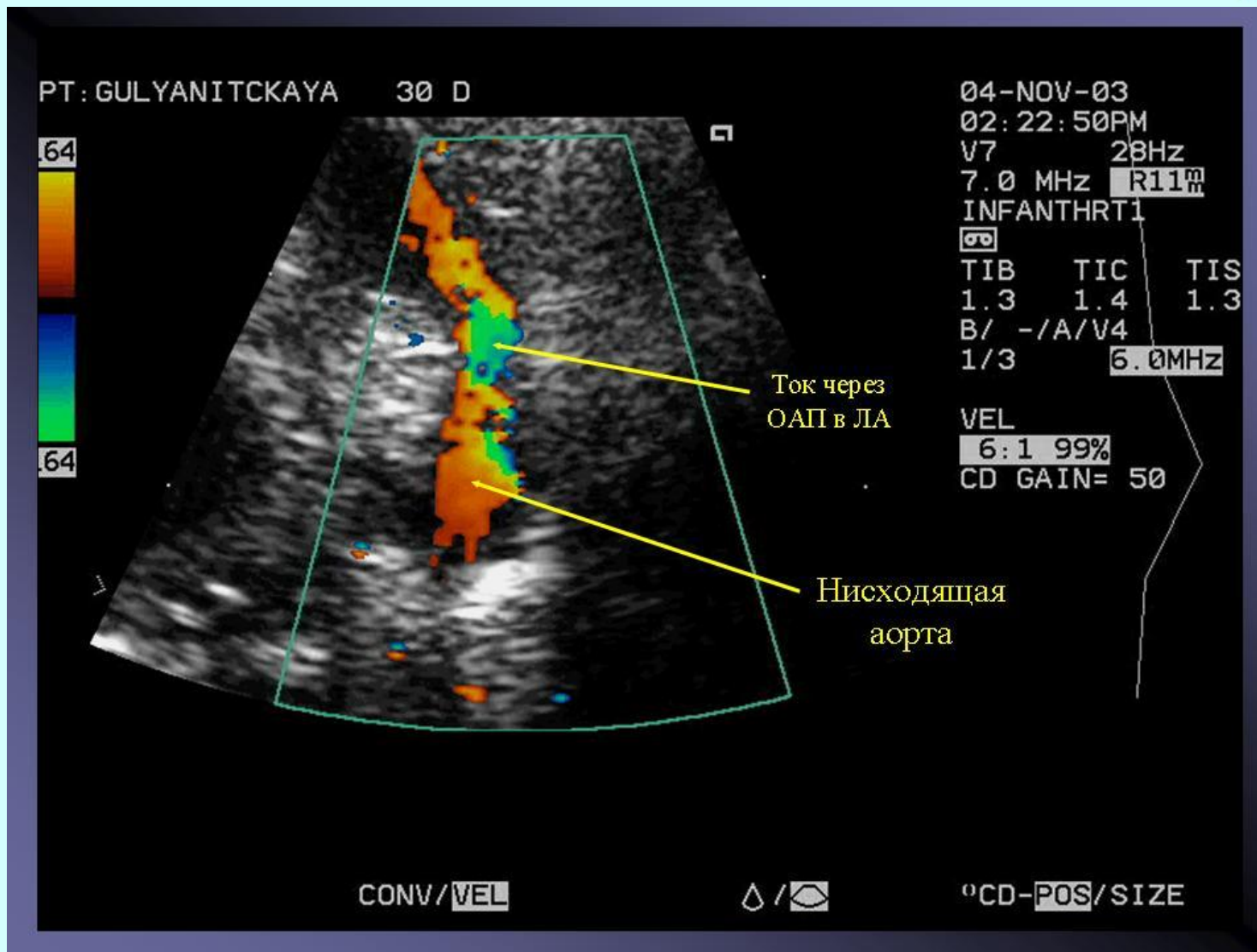


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

54/69



Лекции



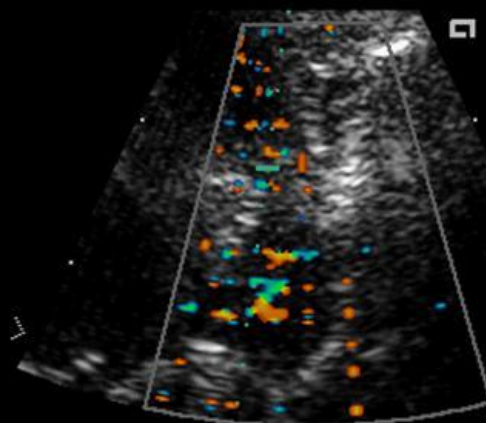
Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

PT: GULYANITSKAYA 30 D

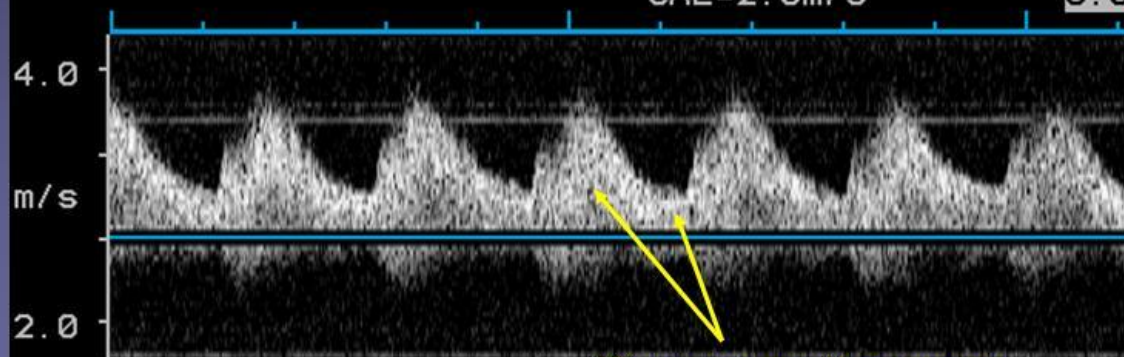
64 TIB TIC TIS
3.8 5.8 3.4
30dB 2/ -/-/D
CW F= 21mm

04-NOV-03
02:23:37PM
V7
7.0 MHz R11^m
INFANTHRT1
7: 3 99%



CAL=2.0m/s

5.0MHz



Непрерывный систоло-диастолический ток ОАП



Мостовой А.В.

55/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

56/69

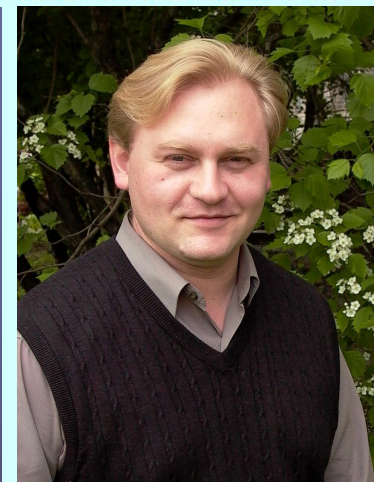
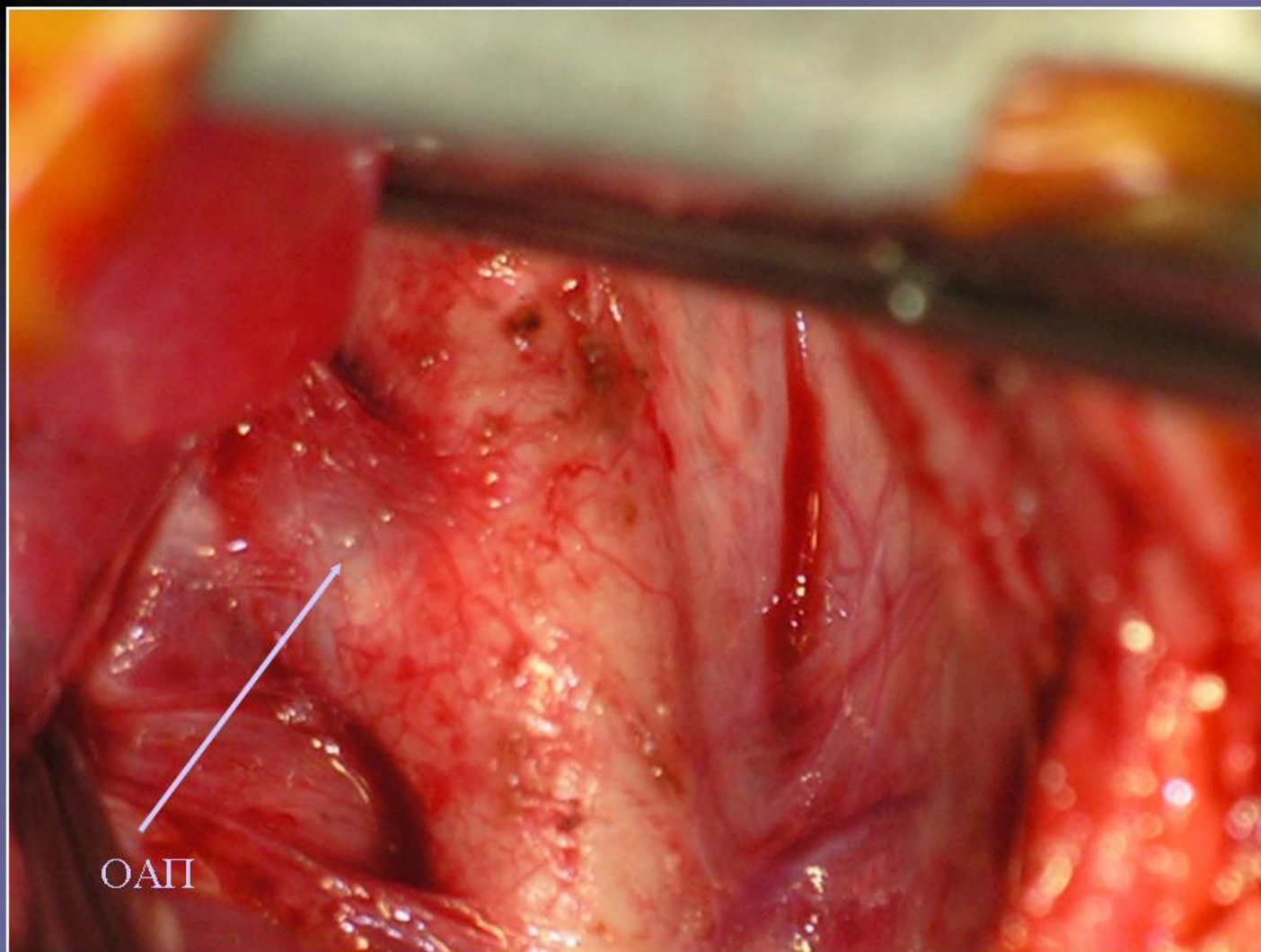


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

57/69

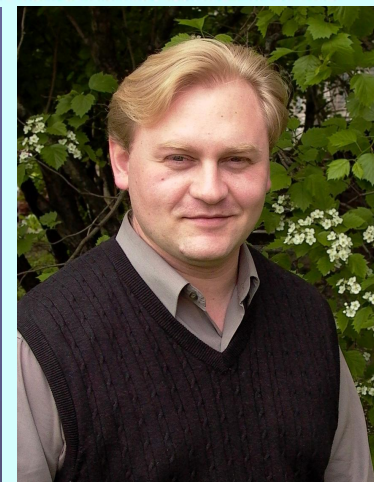
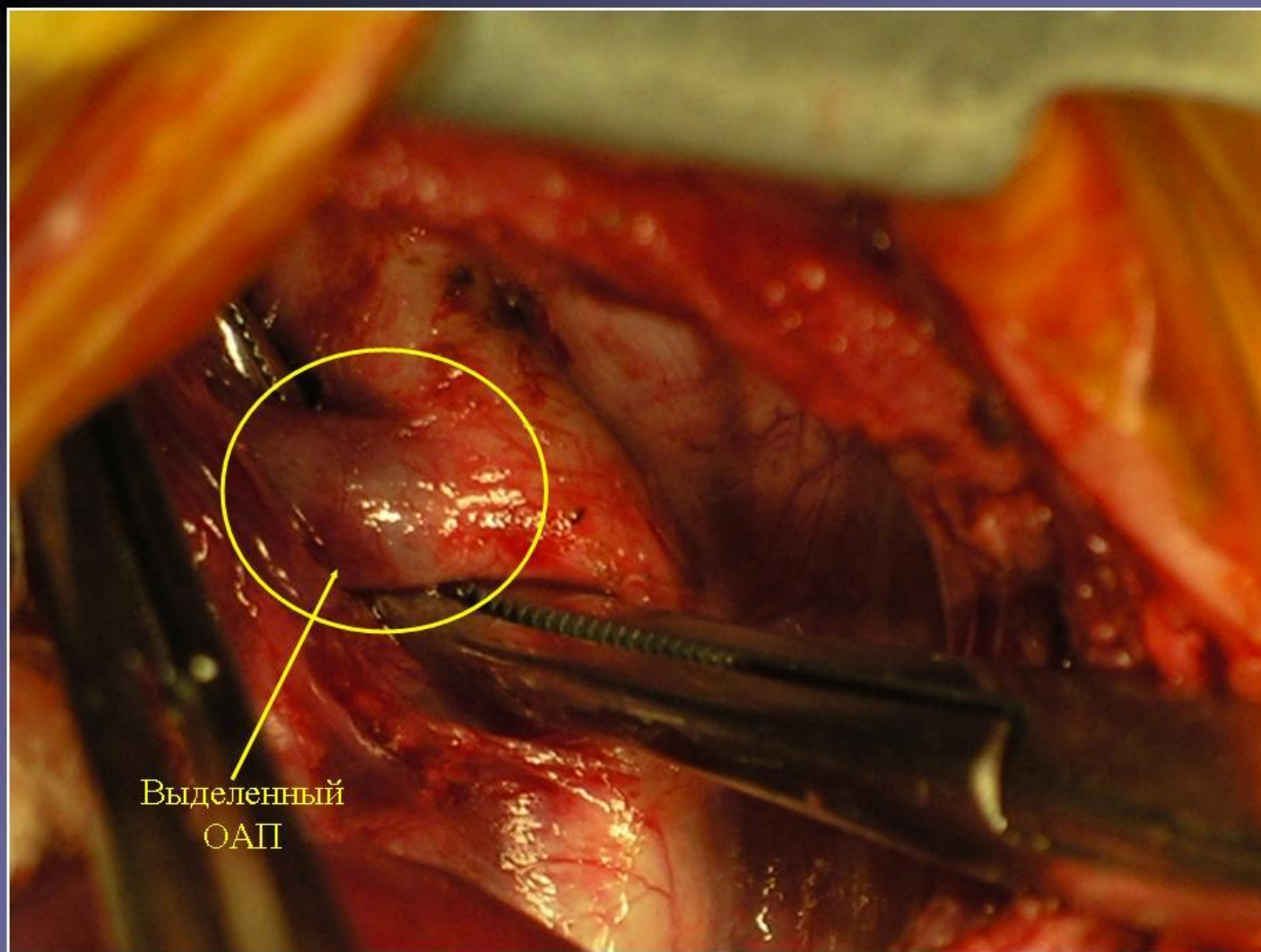


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

58/69

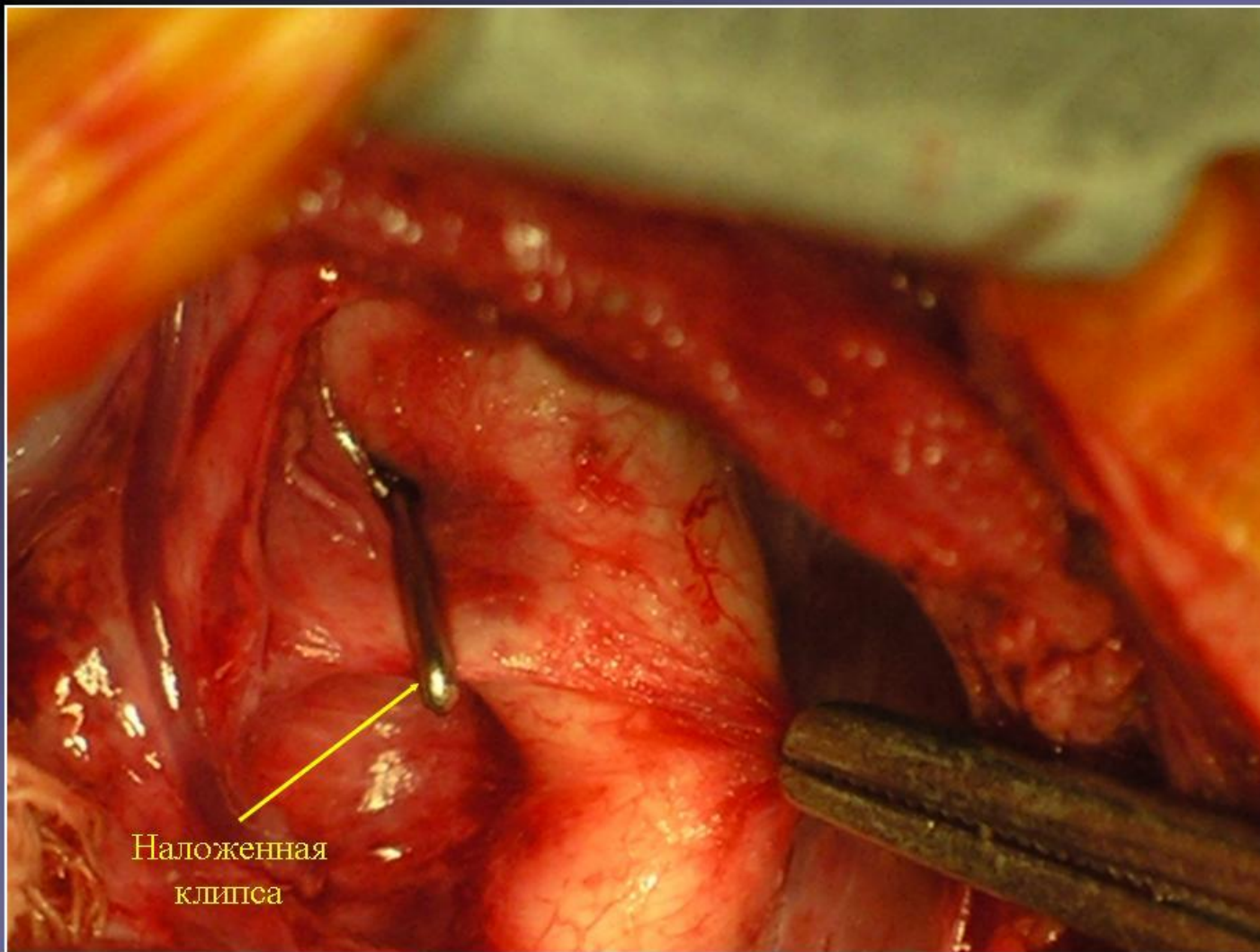


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

59/69

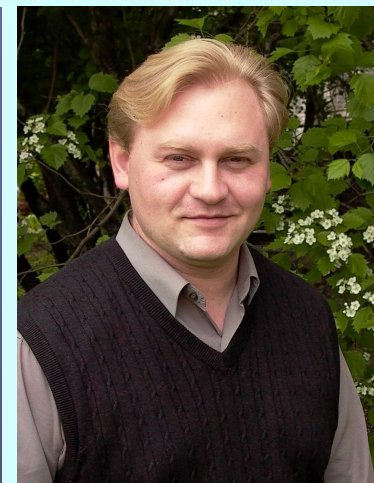
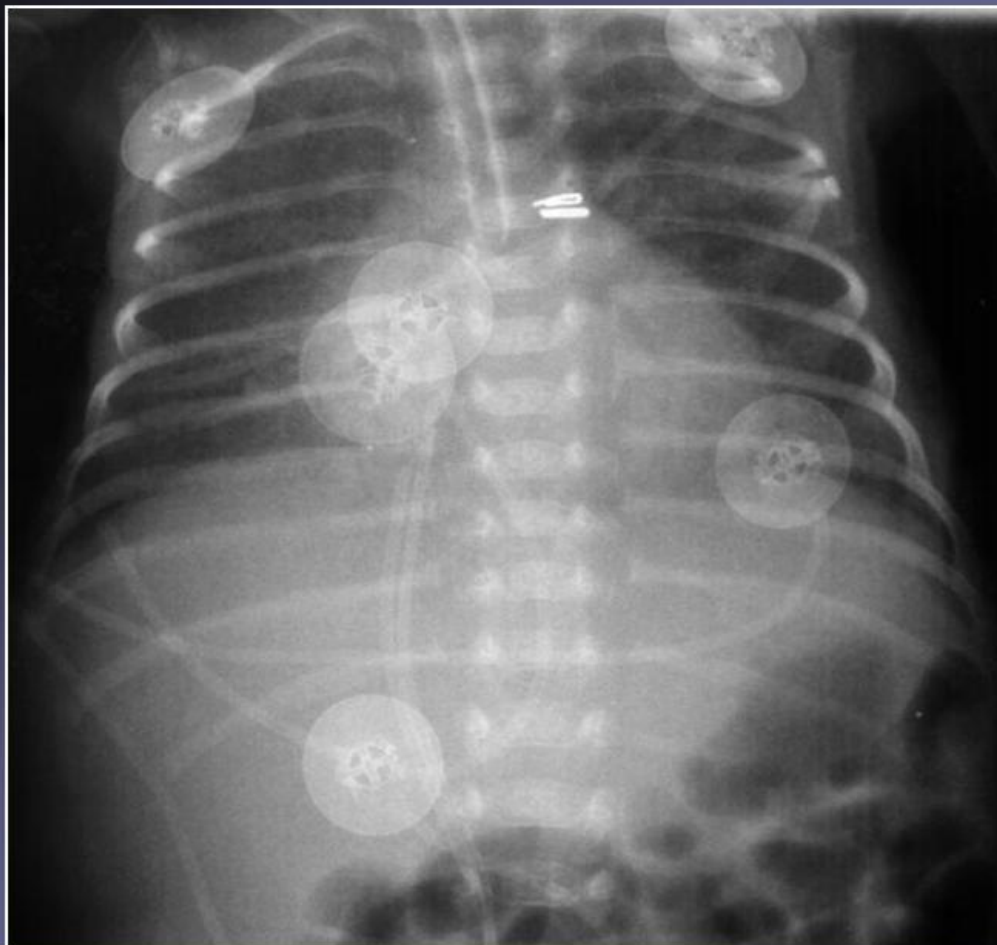


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

60/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

PT: GULYANITSKAYA P/O CLEP PDA

06-NOV-03
03:32:35PM
V7 - 19
7.0 MHz 40mm
CARDIAC
51dB -/ 0/B/D
GAIN=-19dB

CLIPSA

Клипса на ОАП повышенной ЭХО плотности

TEXT 1

IMAGE ON/OFF

HOME SET

HOME



Мостовой А.В.

61/69



Лекции

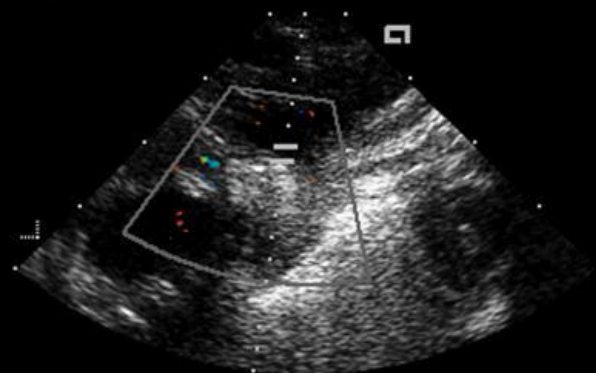


Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г

PT: GULYANITSKAYA P/O CLEP PDA

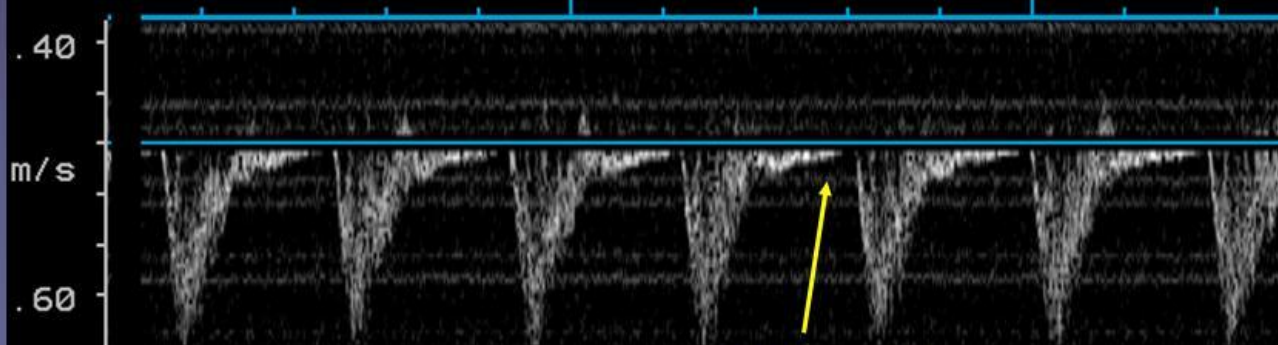
.53 TIB TIC TIS
1.4 1.4 1.4
30dB -/ -/-/D
1.5mm/1
PW D= 16mm



06-NOV-03
03:35:28PM
V7
7.0 MHz 40mm
INFANTHRT1
1:0 100%

CAL = .20m/s

5.0MHz



Отсутствие тока ОАП при Доплеровском анализе



Мостовой А.В.

62/69

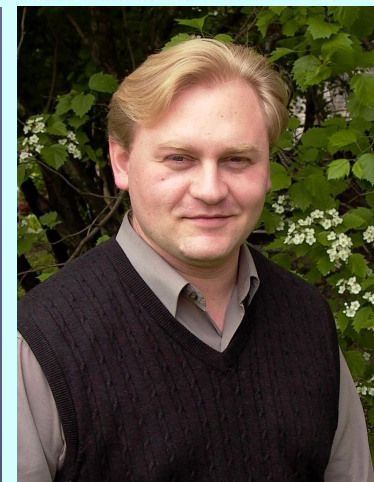


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

63/69

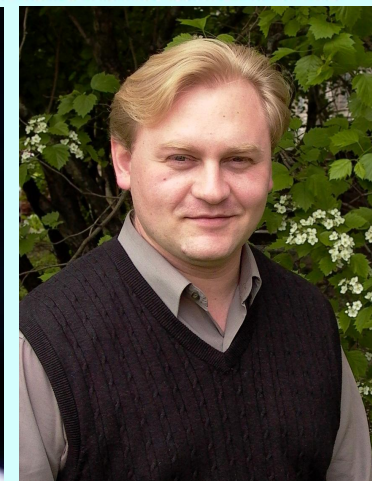


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

64/69

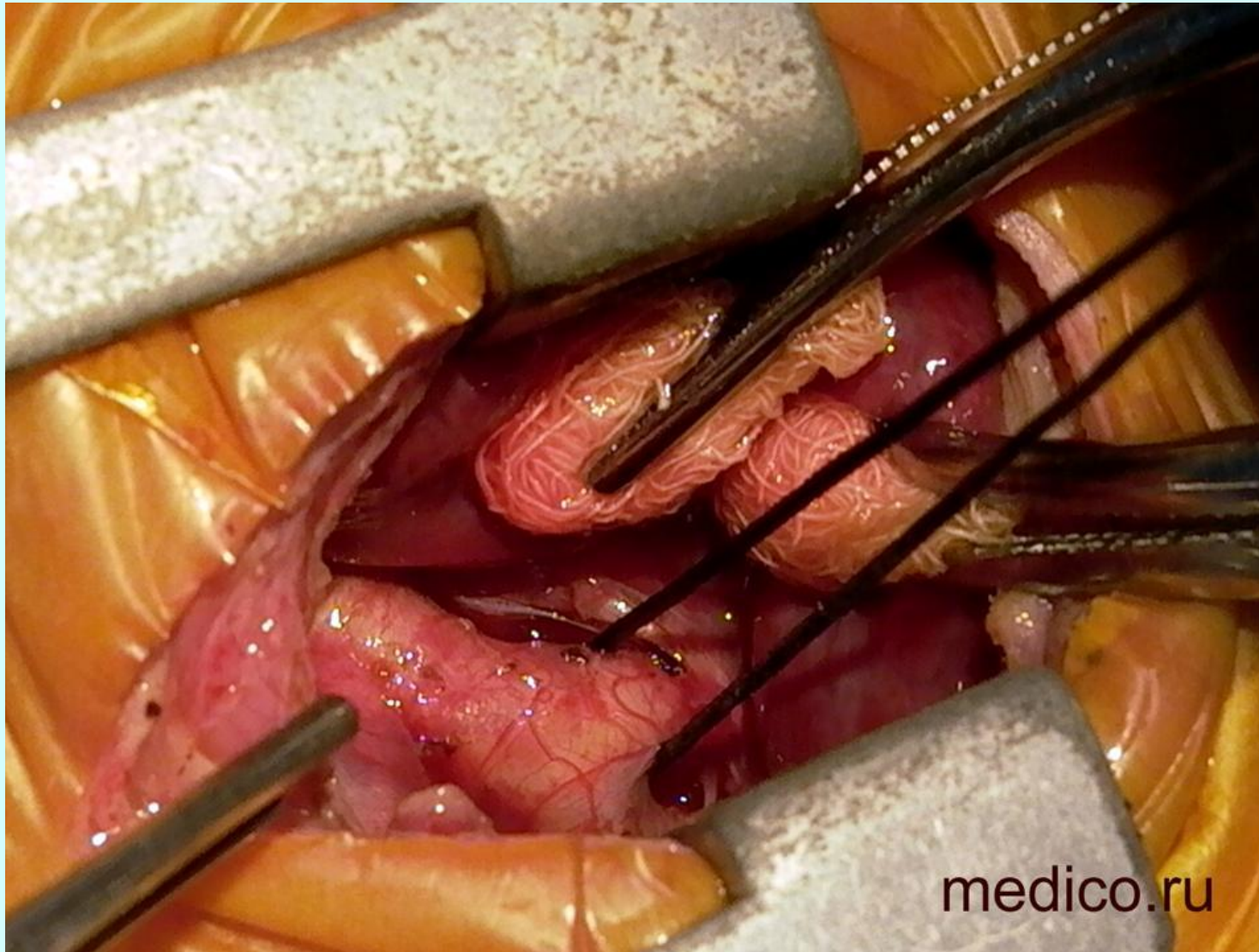


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

65/69



Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

66/69

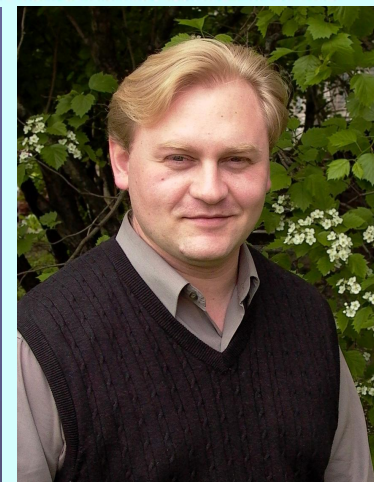


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

67/69

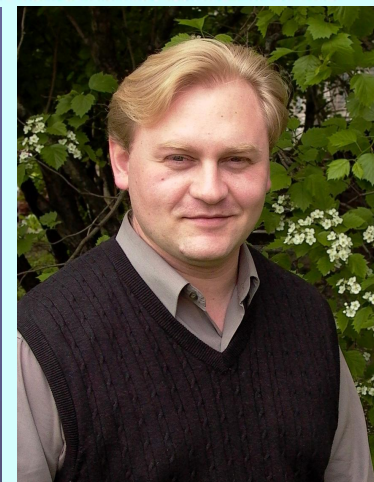


Лекции



Заключение

- Наличие ОАП у недоношенных новорожденных значительно ухудшает их состояние
- Хирургический метод закрытия ОАП у недоношенных новорожденных показан при не эффективном медикаментозном лечении (30% больных).
- Операция должна выполняться как можно раньше, до развития тяжелых осложнений
- Хирургическое закрытие ОАП у недоношенных новорожденных, находящихся на ИВЛ, является простой, но эффективной операцией, позволяет сократить сроки респираторной поддержки
- Хирургическое лечение практически не сопровождается осложнениями



Мостовой А.В.

68/69

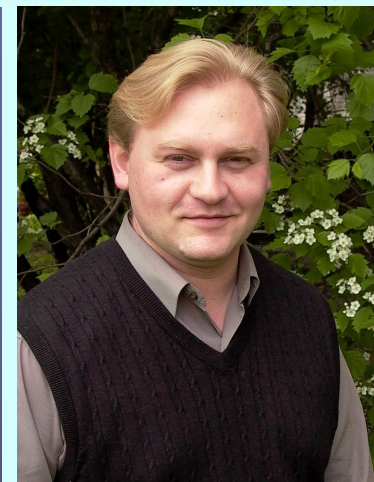


Лекции



Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных.

Семинар
«Остров Сокровищ 2006»
Екатеринбург
20-30 октября 2006 г



Мостовой А.В.

69/69



Лекции

