

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК



29 сентября 2009 г. в рамках IV Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество» состоялся научный симпозиум «Артериальный проток у недоношенных детей», организованный при поддержке компании «Никомед». Симпозиум, во время которого с лекцией выступил профессор Королевского госпиталя принца Альфреда Ник Эванс (Университет Сиднея, Австралия), вызвал большой интерес у более чем 300 педиатров и неонатологов из многих регионов России.



Ник Эванс, профессор Королевского госпиталя принца Альфреда, Университет Сиднея, Австралия

Говоря об открытом артериальном протоке (ОАП) у детей, следует отметить, что в этом вопросе до сих пор мало точных ответов. Дополнительно известно, что приблизительно у 35% детей, рожденных до 30-й недели гестации, развивается клинически значимый ОАП. При этом ОАП сопровождается рядом нежелательных последствий (хронические болезни легких, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), некротизирующий энтероколит (НЭК)). Около 90% ОАП закрываются при применении ибупрофена или индометацина. Кроме того, известно, что большинство ОАП могут закрываться самостоятельно без какого-либо лечения.

Остается открытым вопрос о роли клиники в сравнении с ЭхоКГ при диагностике ОАП.

Мы также не всегда знаем срок проявления и природу патофизиологических эффектов шунта через проток и до сих пор не имеем четкого представления о том, какой подход к терапии считать наилучшим – индометацин, ибупрофен или хирургическое вмешательство. Также, а это особенно важный вопрос, мы не знаем, когда следует лечить ОАП, т.е. когда лучше проводить это лечение – при появлении клинических симптомов ОАП, перед их появлением или терапию нужно проводить всем детям из

группы риска для профилактики ОАП.

В то же время до сих пор продолжают споры даже по поводу необходимости самого лечения ОАП. Так, несколько лет назад (2004) было опубликовано исследование, где авторы обсуждали, является ли ОАП патологией или возрастной нормой (и, таким образом, не нуждается в лечении).

Традиционное представление об ОАП заключалось в следующем: артериальный проток у недоношенных детей сокращается недостаточно быстро, первые несколько дней жизни ребенка функционирование протока не столь важно, так как шунт двунаправленный или сброс идет справа налево вследствие легочной гипертензии, только спустя определенное время увеличивается лево-правый шунт. Позвольте теперь продемонстрировать значение клинических и эхокардиографических признаков ОАП. Мы провели слепое сравнительное исследование диагностики ОАП по клиническим признакам и ЭхоКГ «Клиника vs ЭХО при ОАП» с участием 55 детей весом менее 1500 г (J. Paed. Child Health. 1994; 30: 406-11). Два врача, независимо друг от друга, обследовали детей в первые 7 дней их жизни – один из них контролировал клинические признаки ОАП (наполнение

У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

пульса, усиленный верхушечный толчок и шум), а второй ежедневно оценивал эхокардиографические признаки (диаметр протока более 1,5 мм, значительный лево-правый шунт по доплерографии, отношение левого предсердия к корню аорты более 1,4). В конце недельного наблюдения был проведен анализ результатов.

Как оказалось, большинство детей с гемодинамически значимым ОАП в первые дни жизни не имеют шума. Лишь примерно к 6-му дню 100% детей с ОАП имеют шум. На рисунке 1 представлена динамика изменения диагностической ценности систолического шума как клинического признака ОАП. Итак, мы можем сделать важный вывод о том, что **диагностирование ОАП лишь по клиническим признакам влечет за собой отсрочку в постановке диагноза в среднем на 2 дня** (от 1 до 4 дней).

Практически все характеристики протока могут быть оценены с помощью ЭхоКГ, а именно – наличие открытого протока, степень его сокращения, направление шунта, гемодинамическая значимость протока.

Ранняя постнатальная констрикция ОАП: у здоровых недоношенных детей ОАП закрывается в те же сроки, что и у доношенных (Roller, 1993; Evans, 1990). Проблема недоношенных детей состоит в том, что у них существует широкая вариация сроков закрытия протока.

У здоровых доношенных новорожденных артериальный проток, как правило, закрывается к концу 1-2 суток жизни, но в ряде случаев может функционировать в течение нескольких дней. У недоношенных новорожденных функциональное закрытие артериального протока может происходить в более поздние сроки, причем частота задержки его закрытия обратно пропорциональна гестационному сроку и массе тела при рождении (Wilkinson J.L., 1989).

Было проведено исследование

124 детей, рожденных до 30-й недели гестации, в возрасте 5 часов жизни (Kluskow, 2000). Результаты этого исследования представлены на рисунке 2. Как видно из приведенной диаграммы, на всех сроках гестации существует огромная разница в степенях закрытия протока к этому возрасту.

К 5 часам жизни большинство из них имеет или абсолютный лево-правый шунт (50%), или двунаправленный шунт (42%), и абсолютное меньшинство детей – право-левый шунт или закрытый проток.

В настоящее время известна достоверная обратная связь между диаметром протока и уровнем системного кровотока (Arch Dis Child 2000; 82: 188-194). Выброс правого желудочка (ПЖ) и кровотоков в верхней полой вене (ВПВ) отражают системный кровоток. Персистирование ОАП достоверно связано с низким правожелудочковым выбросом в первые 24 часа жизни (Arch Dis Child, 1996) и с низким кровотоком в верхней полой вене в первые 5 часов жизни (Arch Dis Child, 2000). Также была показана достоверная связь между низким кровотоком в ВПВ и плохим прогнозом (смерть, ВЖК, НЭК, задерж-

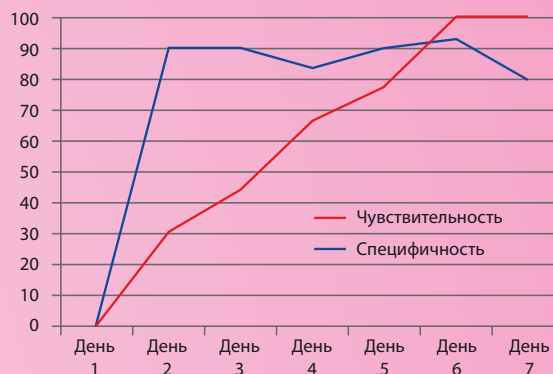


Рисунок 1. Диагностическая значимость шума
(J. Paed. Child Health. 1994; 30: 406-11)

ка развития к 3-м годам) (Pediatrics, 2004).

Как оказалось, у детей с различным диаметром протока кровотоков в ВПВ достоверно отличался к 5-му часу жизни, однако к 48 часам жизни эти отличия нивелировались и были недостоверны (Arch Dis Child, 2000; 82: 188-194).

Таким образом, к моменту постановки диагноза по клиническим признакам (в среднем на 3-й день) уровень кровотока в ВПВ и ПЖ выброс обычно уже хорошо адаптированы к персистированию протока и близки к нормальным значениям. ➡





Легочный кровоток, в отличие от системного, сложнее измерить при ЭхоКГ. Описано развитие легочного кровотока у 12 из 126 детей с гестационным возрастом менее 30 недель к 38 часам жизни (J Pediatrics, 2000; 137: 68-72).

Таким образом, гемодинамический эффект шунтирования через ОАП на системный кровоток значителен только в ранние часы после рождения. Влияние на легочный кровоток продолжается дольше, но обычно в течение первых 48 часов жизни.

Эхокардиографическим предиктором спонтанного закрытия протока является его ранняя констрикция – степень сокращения диаметра протока к 5-му часу жизни ребенка (J Pediatrics, 2000; 137: 68-72).

Как следует лечить ОАП – медикаментозно или хирургически? Существует только одно документированное исследование по

этому вопросу, опубликованное в 1983 г. (Gersony, 1983). Это исследование показывает, что в группе детей, леченных хирургическим путем, достоверно больше случаев пневмоторакса, значительно больше ретинопатии недоношенных и нет разницы в других клинических исходах. Надо ли применять хирургию после неудачного медикаментозного лечения? Два исследования продемонстрировали развитие острой дисфункции миокарда после лигирования протока вследствие увеличения постнагрузки (Noori et al., 2008; Msnamara et al., in press). Обсервационные исследования указывают на увеличение риска хронических легочных болезней, ретинопатий и, что вызывает наибольшую обеспокоенность, плохих неврологических исходов (Kabra et al., 2007). Я считаю, что существует крайне мало аргументов для использования хирургии в качестве основного метода лечения ОАП.

Сравним возможности индометацина и ибупрофена в лечении ОАП. Несколько исследований показали отсутствие разницы между эффективностью лечения ОАП ибупрофеном и индометацином (Ohlsson et al., Cochrane 2008). Однако нам известно из обсервационных исследований, что ибупрофен меньше влияет на почечную функцию и церебральную гемодинамику по сравнению с индометацином. Существуют некоторые вопросы в отношении влияния ибупрофена на легочную гипертензию и воз-

можность вытеснения им билирубина из связи с альбумином. Тем не менее в клинических исходах между препаратами не обнаружено отличий.

Насколько мне известно, в связи с недостатком экономических ресурсов в России многие врачи используют пероральную форму ибупрофена или индометацин в лечении ОАП. В настоящее время не существует результатов крупных исследований перорального ибупрофена в сравнении с пероральным индометацином, есть только небольшие рандомизированные клинические исследования с участием не более 36 пациентов (Fakhraee et al., 2007, Aly et al., 2007, Chotigeat et al., 2003). Результаты этих исследований показали равную эффективность этих двух препаратов, степень закрытия ОАП варьировала от 50 до 100%. Есть некоторые сообщения о развитии нежелательных эффектов такой терапии – зарегистрирован случай гастроинтестинальной перфорации (Tatli et al., 2004) и острой почечной недостаточности (Erdeve et al., 2008). Пока не существует достаточных доказательств безопасности применения этих форм препаратов, и они не зарегистрированы к применению по этим показаниям у недоношенных детей.

И, наконец, один из наиболее важных вопросов – когда необходимо начинать лечить ОАП? Существуют 3 стратегии лечения – лечение симптоматическое (лечение применяется при появлении симптомов ОАП), лечение раннее специфическое (лечение применяется перед появлением клиники и после периода наблюдения за протоком) и профилактическая стратегия. К сожалению, невозможно в полной мере оценить эффективность первых двух стратегий – нет доказательств, что эти стратегии лечения улучшают исходы, часто эти исследования проведены с различным дизайном, не пригодным для сравнения и оценки, при раннем специфическом лечении часто вмешательство проводилось недостаточно рано (обычно на 3-й день). ➡

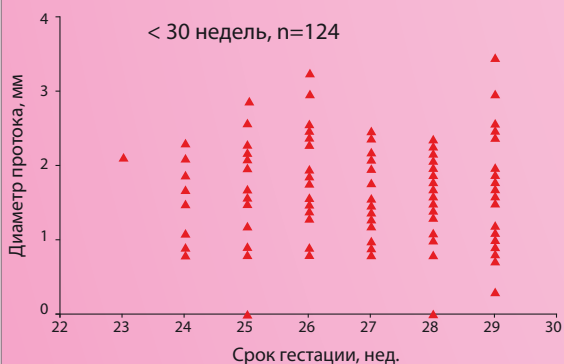


Рисунок 2. Диапазон констрикции протока к 5 часам жизни в зависимости от гестационного возраста
(J Pediatrics, 2000; 137: 68-72)

Педеа®

Ибупрофен для внутривенного введения – 5 мг/мл



*Для медикаментозного закрытия открытого
артериального протока у недоношенных новорождённых*

Информация для специалистов здравоохранения. Рег. № МЗ РФ: ЛСР-008162/05 от 16.10.2008.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: ул. Шаболовка, 10, корп. 2, Москва, Россия, 119049
т.: (495) 933 5511, 502 1626, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru



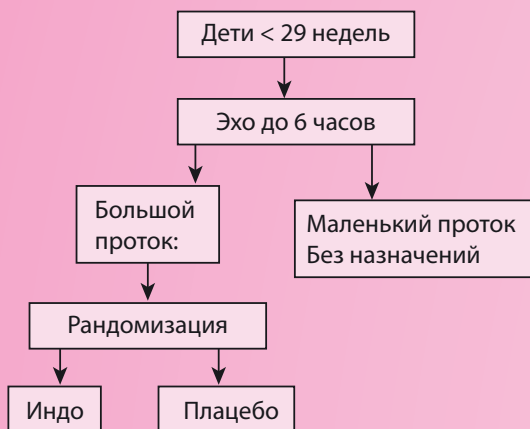


Рисунок 3. Дизайн исследования профилактического применения индометацина у детей с повышенным риском неблагоприятных исходов ОАП (DETECT)

Профилактическое применение препаратов – единственная из стратегий лечения, показавшая убедительное влияние на исходы терапии. Профилактическое применение индометацина изучено в 19 исследованиях, где участвовало 2872 ребенка (Fowlie et al., Cochrane 2009). В этих исследованиях показано статистически достоверное уменьшение частоты случаев обширных ВЖК, поздних персистирующих ОАП и случаев лигирования ОАП, а также массивных легочных кровотечений. При этом не отмечено влияния на такие исходы, как смертность, НЭК, хронические легочные заболевания и неврологические нарушения. Профилакти-

тическое применение ибупрофена описано в 8 исследованиях, в которых рандомизированы 869 детей (Cochrane review, Ohlsson et al., 2009). В этих исследованиях продемонстрировано уменьшение частоты инцидентов поздних ОАП и случаев лигирования ОАП. Однако при этом не отмечено влияния такой терапии на частоту ВЖК, смертность, НЭК, хронические легочные заболевания. Частота неврологических нарушений здесь не оценивалась. Одно из таких исследований (Gournay et al., 2004, Франция) вызвало особенно широкое обсуждение в связи с необходимостью прервать его раньше времени после развития у 3 детей легочной гипертензии через час после введения ибупрофена. До сих пор остается неясным, связаны ли эти инциденты непосредственно с действием ибупрофена. Нарушение процесса закрытия протока к первым 5 часам жизни может определять необходимость применения терапии и дальнейшие исходы. Отсутствие достаточной констрикции протока в эти часы повышает риск внутрижелудочковых кровоизлияний и легочных кровотечений. Возможно, именно эта группа детей в первую очередь нуждается в лечении для профилактики неблагоприятных исходов. Сейчас в нашем медицинском центре мы проводим ис-


следование с целью выявления эхокардиографических критериев необходимости профилактического применения индометацина у детей с ОАП.

На рисунке 3 представлен дизайн этого исследования. До 6 часов мы проводим ЭхоКГ и, если проток достаточно хорошо сузился, мы ничего не делаем. Если проток все еще широк, таких детей мы рандомизируем на группы, получающие плацебо и индометацин, затем проводим анализ исходов в обеих группах. Это исследование пока не закончено, поэтому результаты представлять еще рано.

В заключение хотелось бы еще раз осветить основные затронутые сегодня вопросы.

Как диагностировать? Развитие клинических признаков ОАП указывает на наличие протока слишком поздно. Неонатологи должны научиться делать эхокардиографию, так как именно она является скрининговым методом диагностики ОАП. Гемодинамически значимый ОАП часто очень рано влечет за собой неблагоприятные исходы.

Когда лечить? Пока твердого ответа на этот вопрос у нас нет. Все рассмотренные здесь терапевтические стратегии (симптоматическое лечение, терапия по ЭХО-признакам, профилактическое лечение в группе высокого риска) имеют хорошие данные по безопасности, однако не имеют убедительных доказательств преимуществ.

Как лечить? Как видно из представленных данных, медикаментозное лечение предпочтительнее хирургического. Оба применимых в данном случае препарата – ибупрофен, и индометацин – обладают сходной эффективностью при закрытии ОАП. Ибупрофен при этом имеет меньше краткосрочных побочных эффектов. Хирургическое лечение мы используем только у детей, имеющих сразу 3 критерия: зависимость от ИВЛ, неэффективность двух курсов медикаментозного лечения, наличие ЭХО-признаков гемодинамически значимого ОАП. В нашем отделении всего лишь 2% протоков подвергаются хирургическому лигированию. 



Материал подготовила О. Татаренко