

Paracetamol w leczeniu PDA - doświadczenia własne

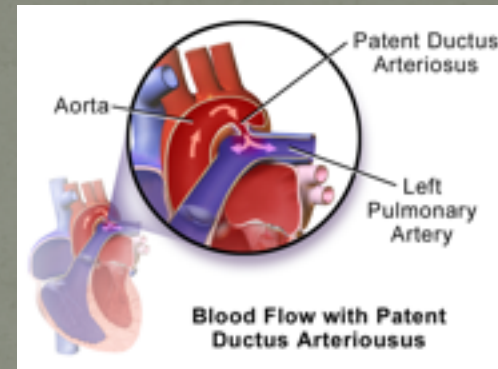
Agata Jankowska

Klinika Patologii Noworodka SPSK 2 PUM w Szczecinie

PRO INFANTIS 2017, Międzyzdroje

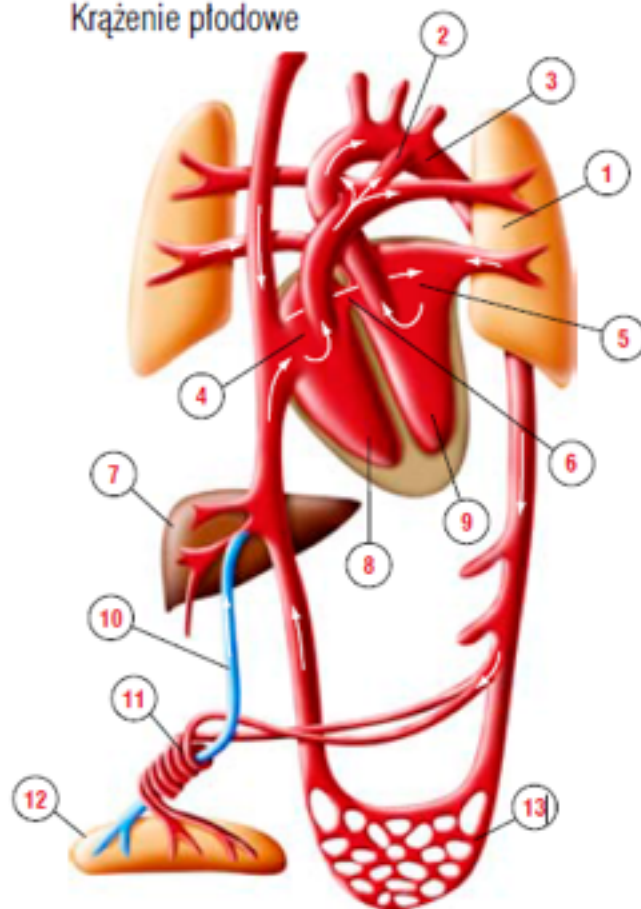
PDA (Persistent Ductus Arteriosus)

- DEFINICJA:



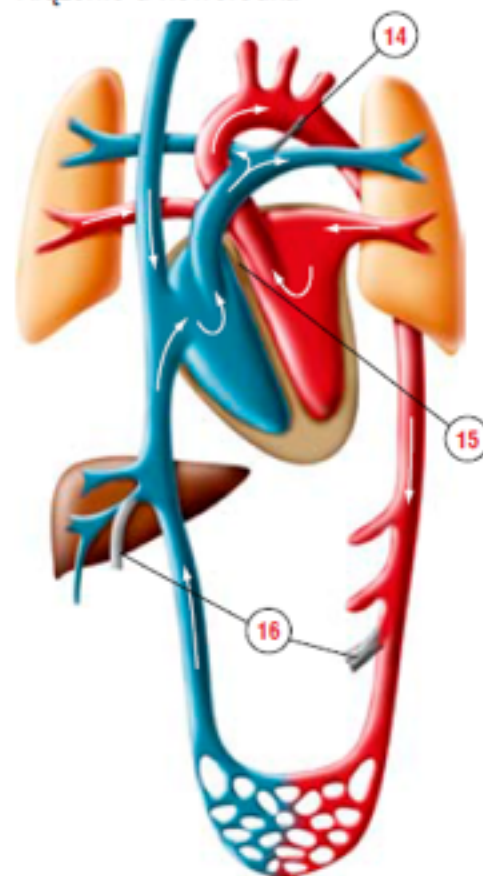
Patologiczne połączenie pomiędzy krążeniem płucnym a systemowym po czasie, kiedy DA powinien ulec zamknięciu.

Krążenie płodowe



- 1** płuca
- 2** przewód tętniczy
- 3** łuk aorty
- 4** prawy przedsionek
- 5** lewy przedsionek
- 6** okienko owalne
- 7** wątroba
- 8** prawa komora
- 9** lewa komora
- 10** utlenowana krew

Krążenie u noworodka



- 11** naczynia krwionośne pępowiny
- 12** łożysko
- 13** naczynia włosowate
- 14** zamknięty przewód tętniczy
- 15** zamknięte okienko owalne
- 16** zamknięte naczynia krwionośne pępowiny

hsPDA

- hemodynamicznie istotny PDA:

PDA, któremu towarzyszą objawy kliniczne, objawy widoczne w badaniu echokardiograficznym oraz charakterystyczne markery biochemiczne (Nt-pro-BNP)

PDA – objawy kliniczne

- Tachypnoe, wysięk oddechowy
- Zwiększone zapotrzebowanie na tlen
- Trzeszczenia nad polami płucnymi
- Tachykardia
- Maszynowy szmer nad sercem
- Chybkie tętno
- Krwista wydzielina w drogach oddechowych
- Hipotensja
- Oliguria
- Nietolerancja karmienia

PDA – markery biochemiczne

- Nt-pro-BNP – N – końcowy fragment propeptydu natriuretycznego – syntetyzowany i uwalniany do krwiobiegu przez kardiomiocyty w odpowiedzi na zwiększenie ich napięcia przy wzroście obciążenia wstępnego lub następczego

„Usefulness of Serum Brain Natriuretic Peptide Level for Screening Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates”

Ahmad Jameii Khosroshahi, MD et al. Iran J Pediatr Dec 2014; Vol 24 (No6), Pp: 769-772

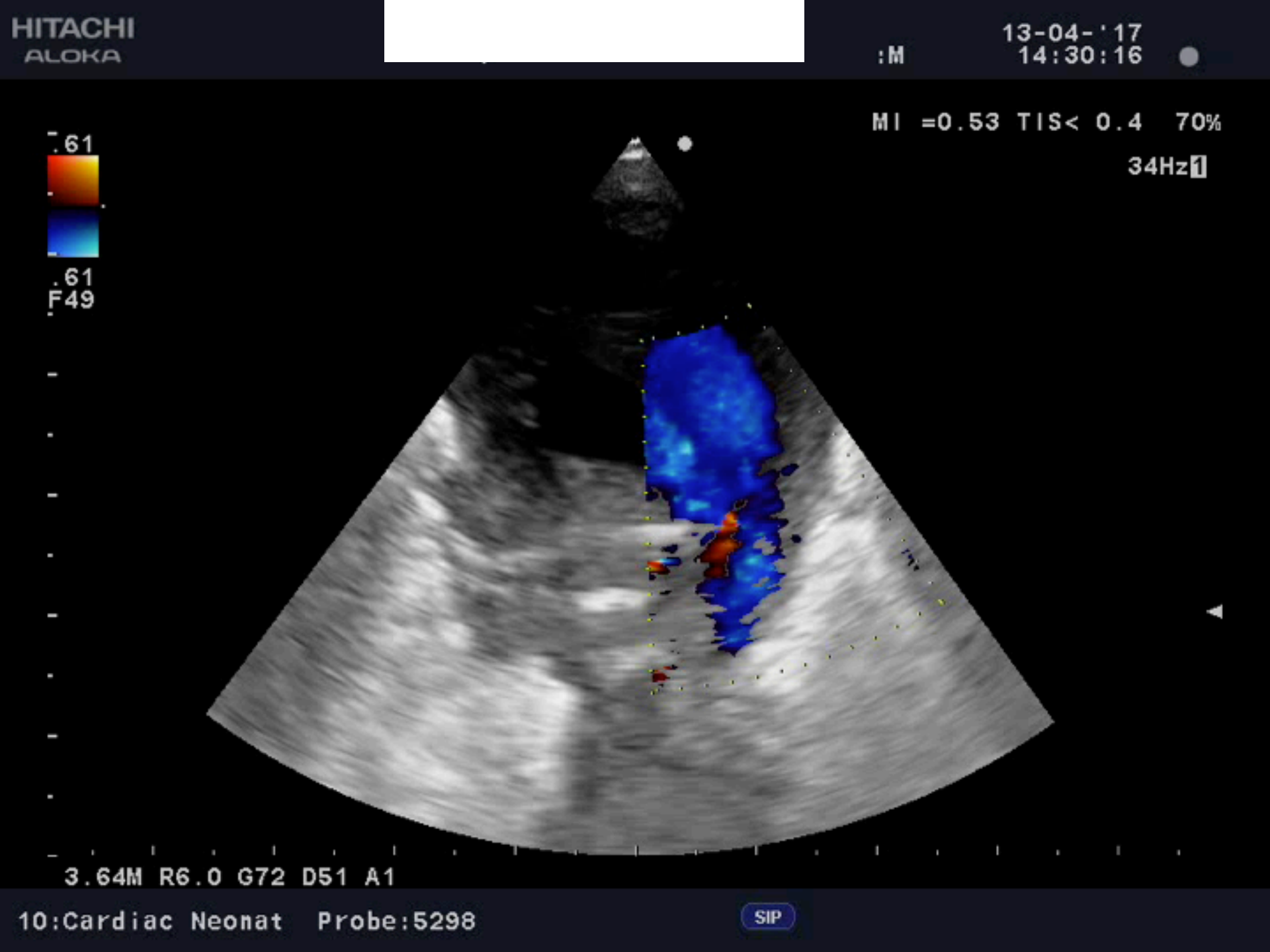
„Diagnosing Significant PDA Using Natriuretic Peptide in Preterm Neonates: A Systemic Review”

Madhulika Kulkarni, MD et al. Pediatrics Vol 135; No2; Feb 2015

PDA – kryteria echokardiograficzne

- Szerokość przewodu tętniczego ($>2,0\text{mm}$)
- LA / Ao ($>1,8$)
- PDA / RPA ($>0,5$)
- Głębokość fali napływu z PDA do MPA (sięgająca do zastawki płucnej)
- Objawy przeciążenia objętościowego LV (powiększenie LV)
- Prędkość przepływu końcowo-rozkurczowego w LPA ($>0,4\text{m/s}$)
- Frakcja skracania LV (SF) ($>0,4$)
- Przepływ w Ao poniżej odejścia PDA (przepływ wsteczny w fazie rozkurczu)
-

Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce
Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego 2017r



410/412
83Hz

70%
8.00M
R6.0
G67
D48
A3

LA/AO
LADs: 10.0mm
AODd: 6.4mm
LA/AO: 1.55

G67 D51 A1

PDA - występowanie

- 5-10% wszystkich wad wrodzonych serca (1:2000 urodzeń)
- U wcześniaków częściej (u noworodków <1000g w 80% przypadków)
- 2-3 x częściej u płci żeńskiej

PDA - leczenie

- Farmakologiczne



- Chirurgiczne



PDA – leczyć czy nie leczyć???



Noworodki z hsPDA

- ↑ BPD
- ↑ IVH
- ↑ NEC
- ↑ ROP
- ↑ Śmiertelność
- ↑ Powikłania neurologiczne



HISTORIA

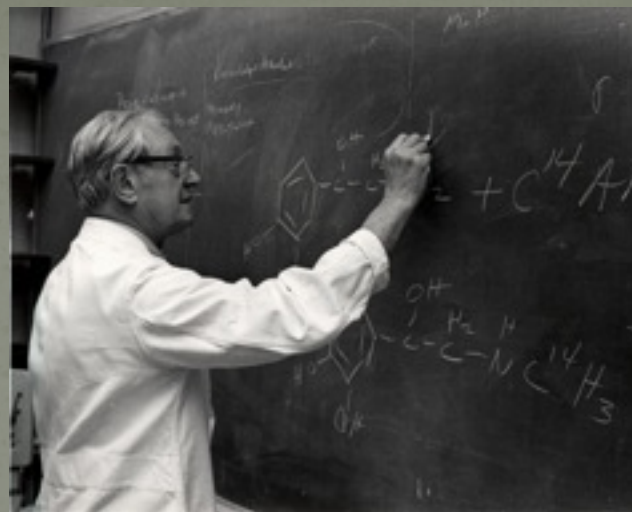
- 1963 r – pierwsze operacyjne zamknięcie PDA u noworodka urodzonego przedwcześnie
- 1976 r – pierwsze zastosowanie indometacyny w terapii PDA
- Lata 90 – te – Ibuprofen
- 2004 r – Pedea dopuszczony do obrotu w UE
- 2006 r – Neoprofen – uzyskał zgodę FDA
- 2011 r – pierwsze zastosowanie Paracetamolu

Inhibitory cyklooksygenazy

- Leczenie z wyboru
- Skuteczność w zamykaniu PDA 70-85%
- Wiele p / wskazań
 - Oliguria
 - IVH
 - Trombocytopenia
 - Krwawienia z p.p.
 - NEC
 - hyperbilirubinemia
- Wiele działań ubocznych
 - Krwawienie z p.p.
 - Spontaniczna perforacja
 - NEC
 - Hiperbilirubinemia
 - małopłytkowość
- Ibuprofen – preferowany lek (mniejsze ryzyko NEC i przejściowej NN, krótszy czas MW)
- Indometacyna – większe ryzyko NEC, IVH, przejściowej NN

Paracetamol

- Stosowany od 2011 r
- Dobry efekt kliniczny
- Mniej p / wskazań
- Mniej działań niepożądanych
- 100% skuteczności w dwóch niezależnych badaniach przeprowadzonych na niewielkiej grupie noworodków urodzonych przedwcześnie



Paracetamol – mechanizm działania

- Lek o działaniu p/bólowym i p/gorączkowym bez komponenty p/zapalnej
- Hamuje syntezę PGL w **OUN** poprzez blokowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego
- Metabolizowany jest w wątrobie
- Nieznany jest poziom terapeutyczny paracetamolu we krwi
- Niektóre pośrednie metabolity wykazują działanie hepatotoksyczne

Paracetamol

- Działania niepożądane występują rzadko
 - Skórne reakcje uczuleniowe
 - Zaburzenia ze strony p.p (nudności, wymioty, biegunka)
 - Hepatotoksyczny przy długotrwałym stosowaniu lub w dużych dawkach
- Nie uszkadza błony śluzowej żołądka
- Nie hamuje agregacji płytek i układu krzepnięcia

Paracetamol – jaka dawka?

- 15mg / kg co 8 h przez 48h p.o

„An interesting Observation of PDA Closure with Oral Paracetamol in Preterm Neonates”. Sinha R et.al. J Clin Neonatol 2013 Jan-Mar

- 10mg / kg co 8h

„Intravenous Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants – A Lower Dose Is Also Effective”. Tekgunduz KS et. al. Neonatology 2013; 104:6-7

- 7,5-15mg / kg co 4-6h, max 60mg / kg / dobę przez 3-6 dni

„Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates”. Terrin G et.al Italian J Pediatr 2014

Ductal Closure With Paracetamol: A Surprising New Approach to Patent Ductus Arteriosus Treatment

abstract

Standard pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus currently involves the administration of 1 of 2 cyclooxygenase inhibitors: either indomethacin or ibuprofen. However, both of these drugs can be associated with potentially significant adverse effects. We present here the cases of 5 preterm infants (gestational age: 26–32 weeks; postnatal age: 3–35 days) with large, hemodynamically significant patent ductus arteriosus who had either failed or had contraindications to ibuprofen therapy. Each of these infants was treated with off-label oral paracetamol (15 mg/kg per dose every 6 hours). Ductal closure was achieved within 48 hours in all the treated infants. No toxicity was observed. *Pediatrics* 2011;128:e1618–e1621

AUTHORS: Cathy Hammerman, MD,^{a,b} Alona Bin-Nun, MD,^a Einat Markovitch, MD,^a Michael S. Schimmel, MD,^{a,b} Michael Kaplan, MBChB,^{a,b} and Daniel Fink, MD^a

Departments of ^aNeonatology and ^bPediatric Cardiology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel; and ^cFaculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem, Israel

KEY WORDS

patent ductus arteriosus, paracetamol, ibuprofen

ABBREVIATIONS

PDA—patent ductus arteriosus
hs—hemodynamically significant
GA—gestational age
DOL—day-of-life

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-0358

doi:10.1542/peds.2011-0358

Accepted for publication Jul 20, 2011

5 noworodków z hsPDA
leczonych paracetamolem
z dobrym efektem,
nie obserwowano działań
niepożądanych

Neonatology 2013;103:166–169
(DOI:10.1159/000345337)

Intravenous Paracetamol Treatment in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants

Oncel M.Y.^a · Yurttutan S.^a · Degirmencioglu H.^a · Uras N.^a · Altug N.^b · Erdevi O.^c · Dilmen U.^{a,d}

Divisions of ^aNeonatology and ^bPediatric Cardiology, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, ^cDivision of Neonatology, Department of Pediatrics, Ankara University School of Medicine, and ^dDepartment of Pediatrics, Yıldırım Beyazıt University School of Medicine, Ankara, Turkey

skuteczność leczenia
paracetamolem hsPDA
u noworodków urodzonych
przedwcześnie w 87,5%.

Paracetamol jako alternatywna
metoda leczenia hemodynamicznie
istotnego PDA u noworodków
urodzonych przedwcześnie

Cel badania

- Ocena skuteczności leczenia paracetamolem hemodynamicznie istotnego PDA u noworodków urodzonych przedwcześnie

Materiał i metody

- W 2015 roku w Klinice Patologii Noworodka SPSK 2 w Szczecinie urodziły się 233 wcześniaki (Hbd <37)
- u 10 włączono leczenie paracetamolem po konsultacji kardiologicznej i kwalifikacji do leczenia farmakologicznego
- 2 wykluczono z badania

Material i metody

- Wiek urodzeniowy : 24-34 Hbd, (śr. 28,6), n=5 (<27 Hbd), n=3 (32-34 Hbd)
- m.c 622g – 2930g (śr. 1250,5 g)
- Wentylacja mechaniczna n=6 / 8
- IVH > II stopień n=3 / 8
- RDS n=6 / 8
- ROP wymagająca laseroterapii n=2 / 8

	Hbd	m.c.	Apg	dgn	Dni lecz.	Efekt	Inne rozpoznania	Wsparcie oddechowe	surfa ktant
1.	24	622	2/2/3	5	3	<i>Pedea +ligacja</i>	<i>IVH III/IV, ROP, RDSII/III</i>	WM	+
2.	26	820	5/6/7	5	5	<i>dobry</i>	<i>IVH II/III, ROP, RDS</i>	WM	+
3.	26	880	2/5/5	4	7	<i>ligacja</i>	<i>IVH I, ROP, RDS III, NEC</i>	WM	+
4	25/26	830	5/7 intub	8	6	<i>Pedea + ligacja</i>	<i>ROP, RDS I</i>	WM	+
5.	27	850	4/5/6	7	5	<i>dobry</i>	<i>IVH III, ROP, RDS II</i>	WM	+
6	32+1	1100	6/neopuff	7	5	<i>dobry</i>	<i>brak</i>	CPAP	-
7.	34	1980	10/9/10	4	5	<i>dobry</i>	<i>brak</i>	WM	-
8.	34	2930	10/10	2	5	<i>dobry</i>	<i>brak</i>	CPAP	-

Material i metody

- Pierwsze badanie ukł było wykonane przy podejrzeniu PDA (objawy kliniczne) - 2-8 d.ż. (śr. 5,2 dni)
- W ocenie istotności hemodynamicznej PDA oceniano przede wszystkim szerokość przewodu tętniczego, LA / Ao oraz objawy kliniczne (narastanie niewydolności oddechowej)

- U wszystkich (N=8) pacjentów z hsPDA rozpoczęto leczenie paracetamolem w dawce 60mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych po konsultacji kardiologicznej
- Czas leczenia wynosił od 3 do 7 dób (średnio 5,1 doby)
- Efekt leczenia oceniano również badaniem echokardiograficznym w 1-5 (śr. 2,3) dobie od zakończenia leczenia

- U żadnego z pacjentów leczonych paracetamolem nie obserwowano działań niepożądanych

Tabela 2. Ocena powikłań leczenia paracetamolem hsPDA

<i>Pacjent</i>	<i>AST przed/ po leczeniu</i>	<i>ALT przed/ po leczeniu</i>	<i>WBC przed/ po leczeniu</i>	<i>RBC przed/ po leczeniu</i>	<i>PLT przed/ po leczeniu</i>
1	42/17	7/6	11,89/21,3	2,6/3,34	91/2015
2	21/14	<6/<6	18,77/8,88	2,84/3,13	122/191
3	67/12	9/6	6,06/10,64	3,49/2,69	110/222
4	-/15	11/<6	9,82/9,0	3,06/2,9	185/224
5	27/13	6/8	10,97/13,42	3,0/3,21	86/153
6	62/34	9/22	4,91/8,33	3,52/2,78	182/266
7	38/17	<6/6	5,38/14/19	4,3/3,86	264/495
8	32/-	11/-	15,74/14,38	4,26/3,99	173/275

Wyniki

- Dobry efekt leczenia (brak przepływu przez PDA i/ lub zmniejszenie szerokości PDA) wykazano u 62% leczonych pacjentów (5 / 8 noworodków)
- U 2 noworodków po nieskutecznym leczeniu Paracetamolem i Ibuprofenem efekt zamknięcia uzyskano ligacją
- U 1 noworodka, po nieskutecznym leczeniu paracetamolem zastosowano ligację

Wnioski

- Zastosowanie paracetamolu pozwoliło na uniknięcie ligacji chirurgicznej u 62% noworodków
- U pacjentów u których zastosowanie paracetamolu nie spowodowało zamknięcia PDA leczenie ibuprofenem również było nieskuteczne
- Zastosowanie paracetamolu w leczeniu hsPDA może być alternatywną metodą leczenia do ibuprofenu i jest skuteczne

Paracetamol for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants

Yogen Singh^{1*} and Nigel Gooding²

Received date: June 09, 2016; Accepted date: June 18, 2016; Published date: June 25, 2016

<i>author and year</i>	<i>mg/kg</i>	<i>interval (hrs)</i>	<i>route</i>	<i>GA (in weeks)</i>	<i>postnatal age at start (days)</i>	<i>treatment duration (Max days)</i>	<i>ductal closure or ligation</i>
<i>RANDOMISED CONTROLLED TRIALS (RCTs)</i>							
<i>DANG (2013) RCT</i>	15	6	<i>po</i>	29-32	?	3	65/80
<i>ONCEL (2013) RCT</i>	15	6	<i>po</i>	<26	2-3	3-6	12/13

<i>author and year</i>	<i>mg/kg</i>	<i>interval (hrs)</i>	<i>route</i>	<i>GA (in weeks)</i>	<i>postnatal age at start (days)</i>	<i>treatment duration (Max days)</i>	<i>ductal closure or ligation</i>
Hammerman (2011)	15	6	<i>po</i>	26-29	3-35	7	5/5
Yurttutan (2013)	15	6	<i>po</i>	26-30	3-7	6	5/6
Oncel (2013)	15	6	<i>iv</i>	24-29	2-15	3-6	10/10
Alan (2013)	15	6	<i>iv</i>	26-35	8-19	19	0/3
Özmert (2013)	15	6	<i>po</i>	23-32	20-47	3-6	5/7
Sinha (2013)	15	8	<i>po</i>	27-33	4-7	2	10/10
Kessel (2013)	15	6	<i>po</i>	26-30	?	3-11	7/7
Jasani (2013)	15	6	<i>po</i>	28-31	?	2-4	3/9
Tekgunduz (2014)	15/10	6/8	<i>iv/iv</i>	29/24-31	3/2-9	1/1-4	0/1; 10/12
Nadir (2014)	15	6	<i>po</i>	24-27	2-22	7	4/7
el-Khuffash (2014)	15	6	<i>po</i>	26-33	14-56	2	0/5; 6/7; 9/9
Terrin (2014)	7.5-15	6	<i>iv</i>	24-28	2-4	3	6/8
Roofthoof (2014)	15	6	<i>iv</i>	23-26	3-33	3-7.5	6/33
el-Khuffash (2015)	15	6	<i>iv</i>	<28	16-39	6	24/30

Original Article

Intravenous paracetamol with a lower dose is also effective for the treatment of patent ductus arteriosus in pre-term infants

Kadir Şerafettin Tekgündüz,¹ Naci Ceviz,² İbrahim Caner,¹ Haşim Olgun,² Yaşar Demirelli,¹ Canan Yolcu,² İrfan Oğuz Şahin,² Mustafa Kara¹

¹Division of Neonatology; ²Department of Pediatric Cardiology, Ataturk University Medical Faculty, Erzurum, Turkey

- 13 pacjentów
- 24-31 Hbd
- 470-1390g
- średni czas rozpoczęcia leczenia - 3 dż
- paracetamol w dawce 10mg/kg co 8h
- pozytywny efekt leczenia - 10/12 (83,3%)

Cel badania

- Ocena skuteczności leczenia hemodynamicznie istotnego PDA u noworodków urodzonych ≤ 32 Hbd paracetamolem w mniejszych dawkach (10mg/kg co 8 h)

Materiał i metody

- Od września 2016 do maja 2017 w SPSK2 urodziło się 51 wcześniaków ≤ 32 Hbd
- usg serca
- 11 - rozpoznano hsPDA
- 10 - leczonych paracetamolem w dawce 10mg/kg co 8h
- 1 - ibuprofen 10/9/9mg/kg/dobę

Material i metody

- Wiek urodzeniowy : 26-32 Hbd, (śr. 29,1)
- m.c 720 - 1950g (śr. 1298 g)
- Wentylacja mechaniczna n=10 / 11
- IVH > II stopień n=2 / 11
- RDS n=8 / 11
- ROP wymagająca laseroterapii n=0

Material i metody

- badanie usg - 2 - 7 dż (śr. 4,1)
- szerokość PDA 1,2 - 2,7 mm (śr. 2,28)
- LA / Ao śr. 1,53 mm
- paracetamol 10 mg/kg co 8h
- czas leczenia - 3 - 7 dni

Efekt leczenia

- dobry efekt leczenia (brak przepływu przez PDA i/ lub zmniejszenie szerokości PDA) wykazano u 90% leczonych paracetamolem pacjentów (9 / 10)
- u 1 noworodka, po nieskutecznym leczeniu paracetamolem zastosowano leczenie ibuprofenem
- żaden z noworodków nie wymagał leczenia chirurgicznego
- u żadnego nie obserwowano działań niepożądanych

Tabela 3. Ocena powikłań leczenia paracetamolem hsPDA

<i>Pacjent</i>	<i>AST przed/ po leczeniu</i>	<i>ALT przed/ po leczeniu</i>	<i>WBC przed/ po leczeniu</i>	<i>RBC przed/ po leczeniu</i>	<i>PLT przed/ po leczeniu</i>
1	31/-	6/11	6,15/12,99	2,45/3,33	112/196
2	29/10	8/<6	9,93/11,29	3,78/3,19	184/380
3	79/35	8/20	5,88/7,11	3,34/3,07	189/651
4	-/20	8/8	3,98/7,46	3,67/3,47	102/188
5	38/27	8/7	4,69/9,69	3,71/3,2	225/381
6	26/35	<6/10	7,7/22,07	3,29/3,23	167/277
7	35/23	<6/6	6,17/17,6	3,99/3,53	313/250
8	93/44	10/9	9,91/8,86	4,16/3,59	209/261
9	29/28	<6/9	9,88/8,57	3,33/3,03	192/107
10	66/16	7/-	7,7/13,33	3,29/2,82	248/325

Wnioski

- Zastosowanie paracetamolu w dawce 10mg/kg co 8h jest również skuteczne w leczeniu hsPDA noworodków urodzonych ≤ 32 Hbd



DZIĘKUJĘ ZA
UWAGĘ