



DUCTUS ARTERIOSUS PERSISTENS KOD PREMATURUSA - KONTROVERZE TERAPIJSKOG PRISTUPA I PRIDRUŽENIH KOMORBIDITETA

MEDIHA KARDAŠEVIĆ¹, SENKA MESIHOVIĆ-DINAREVIĆ²

Ductus arteriosus (DA) je vaskularna struktura sa važnom ulogom u fetalnom obrascu krvotoka. Njegovo zatvaranje uslijedi u prvim satima ili danima života kod većine terminske djece, dok kod prematurusa može ostati otvoren nekoliko tjedana ili mjeseci nakon rođenja, sa različitim kliničkim značajem, u rasponu od fiziološkog stanja do opterećujućeg, patološkog stanja sa značajnim reperkusijama na plućnu i sustavnu cirkulaciju, te udružen sa brojnim komorbiditetima. Otvoreni DA kod prematurusa najčešće je kardiološko stanje u ovoj populaciji i predmet brojnih studija i istraživanja. Heterogenost u rezultatima istraživanja problematike dukalnog šanta dovela je do različitih kliničkih pristupa i protokola liječenja, od profilatičkog, ranog farmakološkog tretmana asimptomatskog ductusa, terapijskog tretmana simptomatskog ductusa, kirurške ligacije do protokola pažljivog monitoringa, "watchfull-waiting" i konzervativnog pristupa. Najveće kontroverze oko pristupa ovom problemu, proizilaze iz činjenice da još uvijek nisu identificirani pouzdani klinički i ehokardiografski markeri koji bi bili dovoljno informativni za dijagnozu hemodinamski signifikantnog dukalnog šanta kod prematurusa, tokom prvih dana života, stoga su neusuglašeni i stavovi po pitanju terapijskog pristupa, osobito pravovremenog tretmana, odnosno "timing-a dukalnog šanta".

Ključne riječi: PREMATURUS, DUCTUS ARTERIOSUS PERSISTENS

Uvod

Ductus arteriosus (DA) je vaskularna struktura sa važnom ulogom u fetalnom obrascu krvotoka. Pored ductus venosus i foramen ovale, DA predstavlja jednu od tri fetalne strukture koje omogućavaju paralelni krvotok fetusa. Oksigenirana krv iz placentе, putem ductus venosus-a i sliva donje šuplje vene dospijeva u desnu stranu srca. Krv iz desne klijetke usmjerena preko plućne arterije, većim dijelom zaobilazi fetalna, tekućinom ispunjena pluća i putem DA-a ide u silaznu aortu. Dio krvi šantira putem foramen ovale ide iz desne u lijevu pretklijetku. Sa činom rođenja, prvim udisajem i ventiliranjem pluća dolazi do

pada otpora u plućnoj vaskularnoj mreži, porasta parcijalnog pritiska kiseonika i povećanog dotoka krvi putem plućne arterije. Povrat oksigenirane krvi preko plućnih vena podiže pritisak unutar lijeve pretklijetke te dovodi do zatvaranja komunikacije na razini foramena ovale. Do tada paralelni obrazac krvotoka postaje serijski. Sa druge strane, raste sustavni pritisak, što zajedno sa padom koncentracije prostaglandina (značajan izvor placenta) dovodi do hipoperfuzije preko ductus arteriosusa, koja prethodi njegovom funkcionalnom a potom i anatomsom zatvaranju. Njegovo zatvaranje uslijedi u prvim satima ili danima života kod većine terminske djece (1). Kod prematurusa može ostati otvoren nekoliko tjedana ili mjeseci nakon rođenja, sa različitim kliničkim značajem, u rasponu od fiziološkog stanja do opterećujućeg, patološkog stanja sa značajnim reperkusijama na plućnu i sustavnu cirkulaciju, te udružen sa brojnim komorbiditetima (2). Tako su se sa otvorenim DA dovedile u vezu respiratorne komplikacije u vidu pulmonalne kongestije i edema sa

posljedičnom prolongiranom potrebom za oksigenacijom ili potpomognutom strojnom ventilacijom, plućnom hemoragijom. Volumen krvi koji šantira iz aorte prema plućnoj arteriji, u vidu lijevo - desnog šanta, fenomen poznat kao "duktralna krađa krvotoka" može dovesti do sustavne hipoperfuzije i ozljede perifernih organa. Hipoperfuzija cerebralnih arterija uzrokuje ishemijsku ozljedu mozga, posljedičnu periventrikularnu leukomalaciju i intrakranijsko krvarenje. Hipoperfuzija i hipooksigenacija crijeva može biti uzrokom nekrotizirajućeg enterokolitisa. Hipoperfuzija može također voditi do potencijalne ishemijske ozljede bubrega sa oligurijom i porastom nivoa azotnih materija u krvotoku (3).

Incidenca otvorenog ductusa kod terminske djece iznosi 0,3-4% na 1000 živorođenih, te čini 5-10% svih prirodnih srčanih grešaka (4).

Pregled dosadašnjih istraživanja

Iako se tradicionalno respiratorni komorbiditet prematurusa dovodio u blisku vezu sa DAP-om, on nije sam po sebi uzrokom respiratorne nestabilnosti prematurusa. Istoj doprinose i nezrelost pluća i nedostatak surfaktanta. Ranije studije su ukazivale na veću incidencu bronhopulmonalne displazije kod prematurusa sa velikim DAP-om (5). Zajedno sa podacima studija koje su ukazivale da rani screening i rani tretman DAP-a, može reducirati stopu plućnog krvarenja i intrahospitalni mortalitet (6, 7). Ovo je značajno utjecalo na protokole liječenja DAP-a u jedinicama neonatalne intenzivne skrbi. Gotovo pola stoljeća standardna neonatološka praksa podrazumijevala je tretman DAP-a u vidu profilaktičkog farmakološkog tretmana asimptomatskog DAP-a ili terapijskog farmakološkog tretmana simptomatskog DAP-a sve do kirurške ligacije kod neuspjeha farmakološkog tretmana. Tradicionalni lijekovi koji su u upotrebi za farmakološki tretman ductusa su indomethacin, ibuprofen te u skorije vrijeme paracetamol. Studije koje su proučavale učinkovitost različitih terapijskih opcija u tretmanu ductusa, ukazale su na veću incidencu intrakranijskog krvarenja te oštećenje renalne funkcije kod prematurusa tretiranih indomethacinom (8). Sa druge strane, intravenski paracetamol se pokazao jednako učinkovit kao i intravenski ibuprofen, sa manje nuspojava i boljim sigurnosnim profilom (9). No čini se da je sa primjenom paracetamola povećan rizik od intestinalnog krvarenja. Kirurški tretman ostavljen je kao opcija za prematuruse kod kojih farmakološki tretman nije bio uspješan ili je bio kontraindiciran.

Kada kasnije studije nisu potvrdile značajne promjene po pitanju konačnog ishoda, kod tretirane djece, u usporedbi sa netretiranom djecom, to je dovelo do zaokreta u kliničkoj praksi te do popularizacije nefarmakološkog pristupa ovom problemu, osobito konzervativnog pristupa, koji podrazumijeva reduciranje intravenske tečnosti, primjenu diuretika, podešavanje parametara strojne ventilacije kod intubirane djece (11). Cheema i suradnici u skorijoj metaanalizi nisu

utvrdili značajne razlike po pitanju krajnjeg kliničkog ishoda (komorbiditeta i mortaliteta) između prematurusa sa farmakološki tretiranim ductusom i prematurusa podvrgnutih konzervativnom tretmanu (12).

Prema podacima PDA Tolerate studije, kod prematurusa <28 tjedana gestacije sa umjereno velikim i velikim ductusom, koji su zahtijevali respiratornu potporu nakon prvog tjedna života, nije bilo značajnije razlike između prematurusa koji su podvrgnuti ranom rutinskom farmakološkom tretmanu u odnosu na konzervativno tretiranu djecu (reduciranje intravenske tečnosti, diuretici, podešavanje parametara za strojnu ventilaciju), u smislu potrebe za kasnijom kirurškom ligacijom. Nije utvrđeno niti značajnije razlike po pitanju komorbiditeta koji su se tradicionalno vezivali za hemodinamski signifikantan duktalni šant. Prematurusi sa rutinski tretiranim ductusom su bili nešto manje u potrebi za inotropnom potporom, ali je zato prolongiran period doseganja punog enteralnog unosa (13). Podaci jedne metaanalize sugeriraju da rani farmakološki tretman dukalnog šanta (<24 h starosti) reducira stupanj teškog intraventrikularnog krvarenja kod ekstremno nezrelih prematurusa i prematurusa sa ekstremno malom porođajnom težinom, bez dokaza o drugim benefitima ranog tretmana dukalnog šanta (14).

Sankar i ostali nisu dokazali pad incidence bronhopulmonalne displazije (BPD) niti značajnije smanjenje stope drugih komorbiditeta koji su se tradicionalno vezivali uz hsDAP, kod profilaktički tretiranih prematurusa sa DAP-om u odnosu na prematuruse sa terapijskim tretmanom hsDAP-a (15). Međutim, Bussman i kolege su sekundarnom, naknadnom (post hoc) analizom ustanovili da je kronična plućna bolest i smrtni ishod bio prisutan kod 29% prematurusa sa uspješno zatvorenim DAP-om, a čak u 85% prematurusa sa neuspješno tretiranim DAP-om te u 60% prematurusa tretiranih sa placebom. Autori su zaključili da rano eliminiranje dukalnog šanta može reducirati rizik od nastanka kronične plućne bolesti i smrtni ishod (16).

Nakon provedenih istraživanja na prematurusima kod kojih je DAP tretiran agresivnije u usporedbi sa prematurusima koji su monitorirani, bez aktivnog tretmana DAP-a, ispostavilo se da su prematurusi sa netretiranim DAP-om kasnije imali veću sklonost razvoju kronične plućne bolesti, te su češće tretirani steroidima.

Nametnuo se zaključak da je promjena protokola liječenja od ranijeg proaktivnog, agresivnog ka čekajućem (watchfull waiting) protokolu, rezultirala lošijim dugoročnim ishodom po pitanju plućne funkcije (17). Do sličnih su rezultata došli El Khuffash i suradnici, nakon istraživanja utjecaja dukalnog šanta i komunikacije na nivou interatrijalnog septuma, na nastanak kronične plućne bolesti. Prematurusi sa DAP-om promjera >1,5 mm bili su u većem riziku za razvoj kronične plućne bolesti (18).

Heterogenost u rezultatima brojnih studija koje su se bavile problematikom dukalnog šanta kod prematurusa, ostavlja kontroverze po pitanju koga, kada i kako tretirati. Sa jedne strane, opravdana je bojazan da agresivan farmakološki pristup sa ciljem zatvaranja dukalnog šanta asimptomatskom prematurusu, može dovesti do brojnih nuspojava (nepotrebnog) liječenja. Sa druge strane, čekanje i praćenje prematurusa sa opterećujućim duktalnim šantom te zakašnjeti tretman, mogu dovesti do neuspjeha farmakološkog liječenja i potrebe za kirurškom ligacijom, budući da kirurška ligacija ima više potencijalnih komplikacija i reperkusija na pulmonalnu i sustavnu cirkulaciju. Kod kateterskog zatvaranja DAP-a spominju se postproceduralne komplikacije trankateterske okluzije ductusa u oko 23% slučajeva, prema podacima jedne studije (19). Većina autora se slaže da u populaciji prematurusa sa DAP-om, postoji subpopulacija koju treba tretirati.

Kako prepoznati prematuruse sa hsDAP-om?

Ultrazvučni pregled ostaje zlatni standard u postavljanju dijagnoze DAP-a. Poznato je da klinička dijagnoza DAP-a kasni najmanje 48 h za ultrazvučnom. Klinički DAP scoring sustav podrazu-

¹Kantonalna bolnica Dr. Irfan Ljubijankić, Bihać
²Poliklinika Europharm, Sarajevo

Adresa za dopisivanje:
Prim. mr. sc. Mediha Kardašević,
pedijatar kardiolog
Kantonalna bolnica Dr. Irfan Ljubijankić, Bihać
77000 Bihać, Bosna i Hercegovina,
Fra Bosiljka Ljevara 2B
E-mail: medihakardasevic@hotmail.com

mijeva evaluaciju parametara: srčane frekvence, prekordijalne aktivnosti, perifernih pulsacija i šuma na srcu. Svaki od ovih parametara boduje se sa 0,1 ili 2 boda. Smatra se da zbir od 3 i više bodova imaju prematurusi sa hsDAP-om (20). Definicija hsDAP-a u neonatologiji krucijalna je za kliničku praksu (21). Do sada nisu demonstrirani precizni markeri koji bi točno procijenili značaj duktalnog šanta. Kao echo parametri, primijenjeni su dijametar ductusa, omjer lijevog atriya i aorte u M-modu (LA/AO ratio) za procjenu volumnog opterećenja lijevog atriya, smanjen protok u celijačnoj ili superiornoj mezenteričnoj arteriji, dijastolni protok u descendentnoj aorti za procjenu sustavne hipoperfuzije te procjena funkcije lijeve klijetke (22).

Sa hipotezom da primjenom poboljšanog DAP skoringa može da se predvidi krajnji, nepovoljni ishod kod prematurusa u smislu nastanka BPD i/ili smrtnog ishoda, provedena je studija koja je uključila prematuruse ispod 32 tjedna gestacije, sa realiziranim ultrazvučnim pregledom srca tijekom prvog tjedna života i potvrđenim prisustvom DAP-a. Studija je, osim gestacijske dobi, uključila i 5 ehokardiografskih markera: plućni perfuzijski indeks (PPI), ejekciona frakcija lijeve komore (LV output), protok u gornjoj mezenteričnoj arteriji (SMA VTI), maksimalni dijastolni protok u plućnoj veni (Pv Vd) i reverzni dijastolni protok u descendentnoj aorti (DFR) sa potvrđenim prisustvom DAP-a. u prvom tjednu života. Rezultati su pokazali da se na ovaj način može predvidjeti teška plućna bolest ili smrtni ishod kod prematurusa (23).

Multicentrična, kontrolirana studija ispitivala je učinak intravenskog paracetamola vs intravenski ibuprofen u ocjeni krajnjeg ishoda i efikasnosti tretmana. Studija je imala u fokusu prematuruse gestacijske dobi od 25 do 31,6 tjedana gestacije a kao ehokardiografske parametre za procjenu hemodinamskog značaja ductusa ponudila je smijer duktalnog šanta (lijevo-desni), dijametar ductusa >1,5 mm, LA/Ao omjer >1,3 (24).

Terapijski pristup duktalnom šantu kod prematurusa

Prema Američkoj Akademiji Pedijatara preporuke za tretman DAP-a uključuju profilaktički tretman kod prematurusa ispod 26 tjedana gestacije i tjelesne težine manje od 750 g. Prematurusi ispod 28 tjedana sa umjernim ili ozbiljnim duktalnim šantom, koji zahtijevaju umjerenu respiratornu potporu, mogu biti podvrgnuti farmakološkom tretmanu kao i prematurusi sa simptomatskim DAP-om. Od strane AAP se također sugerira reevaluacija strategije primjene nesteroidnih antiinflamatornih lijekova kod izrazito nezrelih prematurusa, te davanje prednosti konzervativnom pristupu. Isto su potvrdili i podaci studija Baby OSCAR, BeNe Ductus, PDA Tolerate, koje su uključivale prematuruse 23-24 tjedna gestacije, sa dokazanim izostankom benefita od davanja nesteroidnih antiinflamatornih lijekova uz značajne prateće nus pojave. U skorije vrijeme favorizira se ciljna ehokardiografija sa pažljivom procjenom ehokardiografskih parametara i usklađivanjem sa kliničkim statusom prematurusa u cilju personaliziranog pristupa pacijentu i izbjegavanja rutinskog tretiranja DAP-a (25, 26).

Potrebna su nova istraživanja koja bi dala jasne kliničke i ehokardiografske markere za rano prepoznavanje hsDAP-a te tako omogućila personalizirani i kritičniji pristup pacijentu.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (*dostupno na zahtjev*) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju finansijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

Literatura

1. Dice JE, Bhatia J. Patent Ductus Arteriosus: An Overview. J Pediatr Pharmacol Ther. 2007; (12): 138-46. doi: 10.5863/1551-6776-12.3.138. (DOI) (PMC free article) (PubMed) (Google Scholar)(Ref list).
2. Fortescue EB, Lock JE, Galvin T, McElhinney DB.. To Close or Not to Close: The Very Small Patent Ductus Arteriosus. Congenit Heart Dis. 2010; (5): 354-65. doi: 10.1111/j.1747-0803.2010.00435.x. (DOI) (PMC free article) (PubMed) (Google Scholar)(Ref list).
3. Hoffman JI, Kaplan S.. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002; (39): 1890-900. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01886-7. (DOI) (PubMed) (Google Scholar)(Ref list).
4. Sehgal A., Coombs P., Tan K., McNamara P.J. Spectral Doppler Waveforms in Systemic Arteries and Physiological Significance of a Patent Ductus Arteriosus. J. Perinatol. 2010; 31: 150-6. doi: 10.1038/jp.2010.83. (DOI) (PubMed) (Google Scholar)(Ref list).
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 Child Fetal Neonatal Ed. 2013; 98: F505-10. (DOI) (PubMed) (Google Scholar)(Ref list).
6. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Association between early screening for patent ductus arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. JAMA. 2015 Jun 23-30; 313 (24): 2441-8. doi: 10.1001/jama.2015.6734. (DOI) (PubMed) (Google Scholar).
7. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic indomethacin compared with delayed conservative management of the patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: effects on neonatal outcomes. J Pediatr. 2017 Aug; 187: 119-26. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.021. e1. (DOI) (PMC free article) (PubMed) (Google Scholar).
8. Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very-low-birth-weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. Seyberth HW, Rascher W, Hackenthal R, Wille L. J Pediatr. 1983; 103: 979-84. doi: 10.1016/s0022-3476(83)80736-7. (DOI) (PubMed) (Google Scholar).
9. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. Ohlsson A, Shah PS. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 1. doi: 10.1002/14651858.CD010061.pub4. (DOI) (PMC free article) (PubMed) (Google Scholar).
10. Paracetamol in patent ductus arteriosus treatment: efficacious and safe? Bardanzellu F, Neroni P, Dessì A, Fanos V. Biomed Res Int. 2017. doi: 10.1155/2017/1438038. (DOI) (PMC free article) (PubMed) (Google Scholar).

11. Smith A, McNamara PJ, El-Khuffash AF. Non-pharmacological management of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. Semin Fetal Neonatal Med. 2018; 23: 245-9. (DOI) (PubMed) (Google Scholar)(Ref list).
12. Expectant management of patent ductus arteriosus for preterm infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cheema HA, Majeed Z, Hayat T, et al. Am Heart J. 2023. doi: 10.1016/j.ahj.2023.07.007. (DOI) (PubMed) (Google Scholar).
13. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdeva O, Bulbul A, Håkansson S, Lindqvist J, Farooqi A, Katheria A, Sauberan J, Singh J, Nelson K, Wickremasinghe A, Dong L, Hassinger DC, Aucott SW, Hayashi M, Heuchan AM, Carey WA, Derrick M, Fernandez E, Sankar M, Leone T, Perez J, Serize A; PDA-Tolerate (PDA: To Leave it alone or Respond And Treat Early) Trial Investigators. PDA-Tolerate Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. J Pediatr. 2019 Feb; 205: 41-8.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.012. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30340932; PMCID: PMC6502709).
14. Jansen EJS, Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, Andriessen P, de Boode WP. Factors Associated With Benefit of Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pediatr. 2021 Feb 9; 9: 626262. doi: 10.3389/fped.2021.626262. PMID: 33634058; PMCID: PMC7899974).
15. Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE. PDA: to treat or not to treat. Congenit Heart Dis. 2019; 14: 46-51. (DOI) (PubMed) (Google Scholar) (Ref list).
16. Bussmann N, Smith A, Breatnach CR, McCallion N, Cleary B, Franklin O, et al. Patent ductus arteriosus shunt elimination results in a reduction in adverse outcomes: a post hoc analysis of the PDA RCT cohort. J Perinatol. 2021. 10.1038/s41372-021-01002-z. (DOI) (PubMed) (Google Scholar)(Ref list).
17. Relangi D, Somashekar S, Jain D, Vanbuskirk S, Bancalari E, Sosenko I, Claire N. Changes in Patent Ductus Arteriosus Treatment Strategy and Respiratory Outcomes in Premature Infants. J Pediatr. 2021 Aug; 235: 58-62. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.04.030. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33894266.
18. Rios DR, Martins FF, El-Khuffash A, Weisz DE, Giesinger RE, McNamara PJ. Early Role of the Atrial-Level Communication in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus. J Am Soc Echocardiogr. 2021 Apr; 34 (4): 423-32.e1. doi: 10.1016/j.echo.2020.11.008. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227390; PMCID: PMC8026594.
19. Bischoff AR, Backes CH, Rivera B, Jasani B, Patel F, Cheung E, Sathanandam S, Philip R, McNamara PJ. Cardiorespiratory Instability after Percutaneous Patent Ductus Arteriosus

Closure: A Multicenter Cohort Study. J Pediatr. 2024 Aug; 271: 114052. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.114052. Epub 2024 Apr 12. PMID: 38615941.

20. Yeh, T. F. MD; Raval, D. MD; Luken, J. MD; Thalji, A. MD; Lilien, L. MD; Pildes, R. S. MD. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: A scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. Critical Care Medicine 9 (9): p 655-7, September 1981.

21. Smith A, El-Khuffash AF. Defining "Hemodynamic Significance" of the patent ductus arteriosus: do we have all the answers? Neonatology. 2020;117:225-32. (DOI) (PubMed) (Google Scholar)(Ref list).

22. McNamara PJ, Jain A, El-Khuffash A, Giesinger R, Weisz D, Freud L, Levy PT, Bhombal S, de Boode W, Leone T, Richards B, Singh Y, Acevedo JM, Simpson J, Noori S, Lai WW. Guidelines and Recommendations for Targeted Neonatal Echocardiography and Cardiac Point-of-Care Ultrasound in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2024 Feb; 37 (2): 171-215. doi: 10.1016/j.echo.2023.11.016. Erratum in: J Am Soc Echocardiogr. 2024 Jul; 37 (7): 722. doi: 10.1016/j.echo.2024.04.006. PMID: 38309835.

23. Umaphathi KK, Muller B, Sosnowski C, Thavamani A, Murphy J, Awad S, Bokowski JW. A Novel Patent Ductus Arteriosus Severity Score to Predict Clinical Outcomes in Premature Neonates. J Cardiovasc Dev Dis. 2022 Apr 12; 9 (4): 114. doi: 10.3390/jcdd9040114. PMID: 35448090; PMCID: PMC9033137.

24. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, Zecca E, Vento G, Poggi C, Leonardi V, Minghetti D, Rosignoli MT, Calisti F, Comandini A, Cattaneo A, Lipone P. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. Eur J Pediatr. 2021 Mar; 180 (3): 807-16. doi: 10.1007/s00431-020-03780-8. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32888085; PMCID: PMC7886841.

25. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Hamrick SE, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, Hansmann G. Pediatrics. 2020; 146. doi: 10.1542/peds.2020-1209. (DOI) (PMC free article) (PubMed) (Google Scholar).

26. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. Mitra S, de Boode WP, Weisz DE, Shah PS. Cochrane Database Syst Rev. 2023; 4. doi: 10.1002/14651858.CD013588.pub2. (DOI) (PMC free article) (PubMed) (Google Scholar).

Summary

DUCTUS ARTERIOSUS PERSISTENS IN PRETERM INFANTS - CONTROVERSIES OF THERAPEUTIC APPROACH AND ASSOCIATED COMORBIDITIES: A REVIEW ARTICLE

Mediha Kardašević, Senka Mesihović-Dinarević

The ductus arteriosus (DA) is a vascular structure that plays a crucial role in the fetal blood flow pattern. Its closure occurs in the first hours or days of life in most full-term children, but in premature infants, it can remain open for several weeks or months after birth, with different clinical significance, ranging from a physiological state to a burdensome, pathological state with significant repercussions on the pulmonary and systemic circulation, and it can be associated with numerous comorbidities. Open DA in preterm infants is the most common cardiac condition in this population, and it is the subject of many studies and researches. Heterogeneity in the results of research into ductal shunt problems has led to different clinical approaches and treatment protocols, from prophylactic, early pharmacological treatment of asymptomatic ductus, therapeutic treatment of symptomatic ductus, surgical ligation, to protocols of careful monitoring, "watchful waiting" and conservative approach. The greatest controversy surrounding the approach to this problem stems from the fact that reliable clinical and echocardiographic markers that would be sufficiently informative for the diagnosis of hemodynamically significant ductal shunt in premature infants during the first days of life have not yet been identified. Therefore, there is disagreement regarding the therapeutic approach, especially timely treatment, or "timing of ductal shunt".

Keywords: PREMATURE, DUCTUS ARTERIOSUS PERSISTENS

Primljeno/Received: 8. 11. 2025.

Prihvaćeno/Accepted: 4. 12. 2025.