



CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ CÒN ỔNG ĐỘNG MẠCH TRẺ NON THÁNG

THSBS. VŨ THỊ HIỆU

KHOA SƠ SINH

BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2



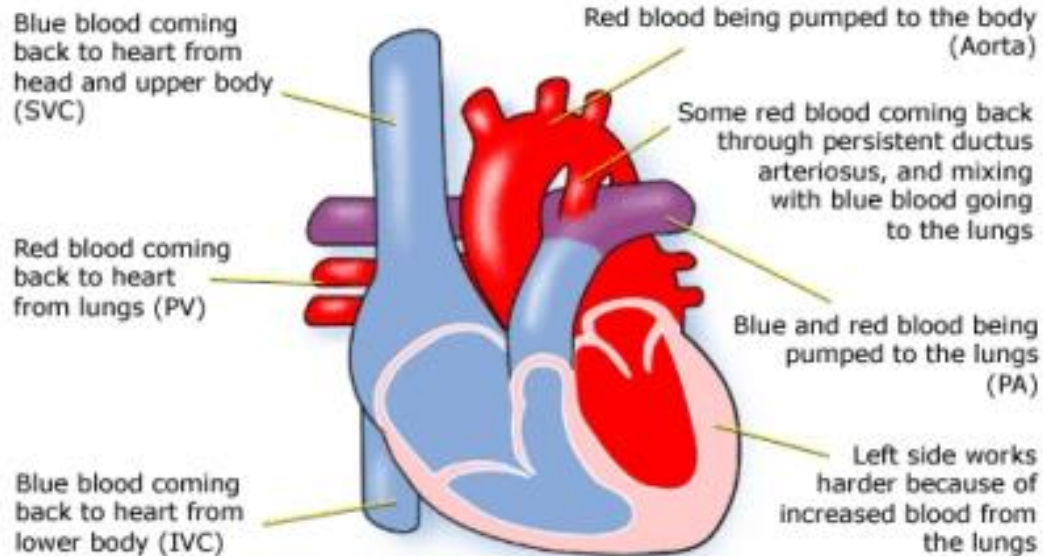
Mục tiêu

- Sinh lý **đóng ống động mạch**
- Những điểm mới trong **chẩn đoán**
- Cập nhật **điều trị**



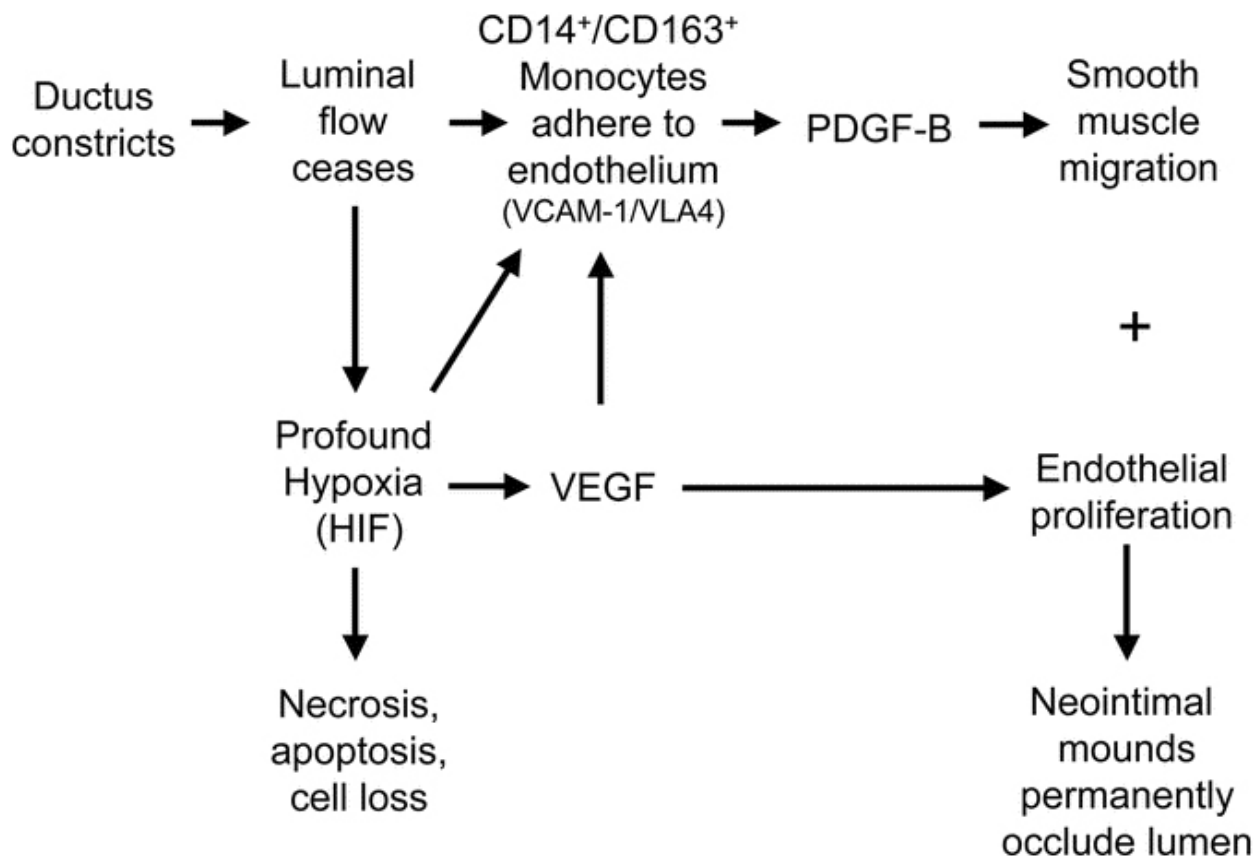
Giải phẫu ống động mạch

PDA (Persistent Ductus Arteriosus)



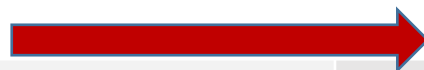


Sinh lý đóng ống động mạch





Chức năng



Giải phẫu

Đủ tháng:

1. Tăng PaO_2

2. Giảm kháng lực phổi -> giảm áp lực máu trong PDA
3. Giảm nồng độ PGE_2
4. Giảm thụ thể PGE_2

Non tháng:

1. Truong lực cơ PDA

thấp, cơ chưa trưởng thành

2. Nồng độ PGE_2 cao
3. Dễ mở lại nếu có tăng PGE_2 do nhiễm trùng hoặc VRHT

Non tháng:

Khả năng co thắt để tạo ra tình trạng thiếu oxy thấp hơn, đóng muện hơn và dễ mở lại nếu co thắt chưa hoàn toàn



Tần suất

	N4	N7	XV
Tuổi thai	%	%	%
Đủ tháng	100	100	100
>= 30 ws	90	98	98
26-27 ws	13-20	32	78
24-25 ws	0-8	13	54
Cân nặng			
1000-1500g	35	67	94
< 1000 g	21	34	#

William E. Benitz (2015), Patent Ductus Arteriosus, WORKBOOK IN PRACTICAL NEONATOLOGY



Chẩn đoán





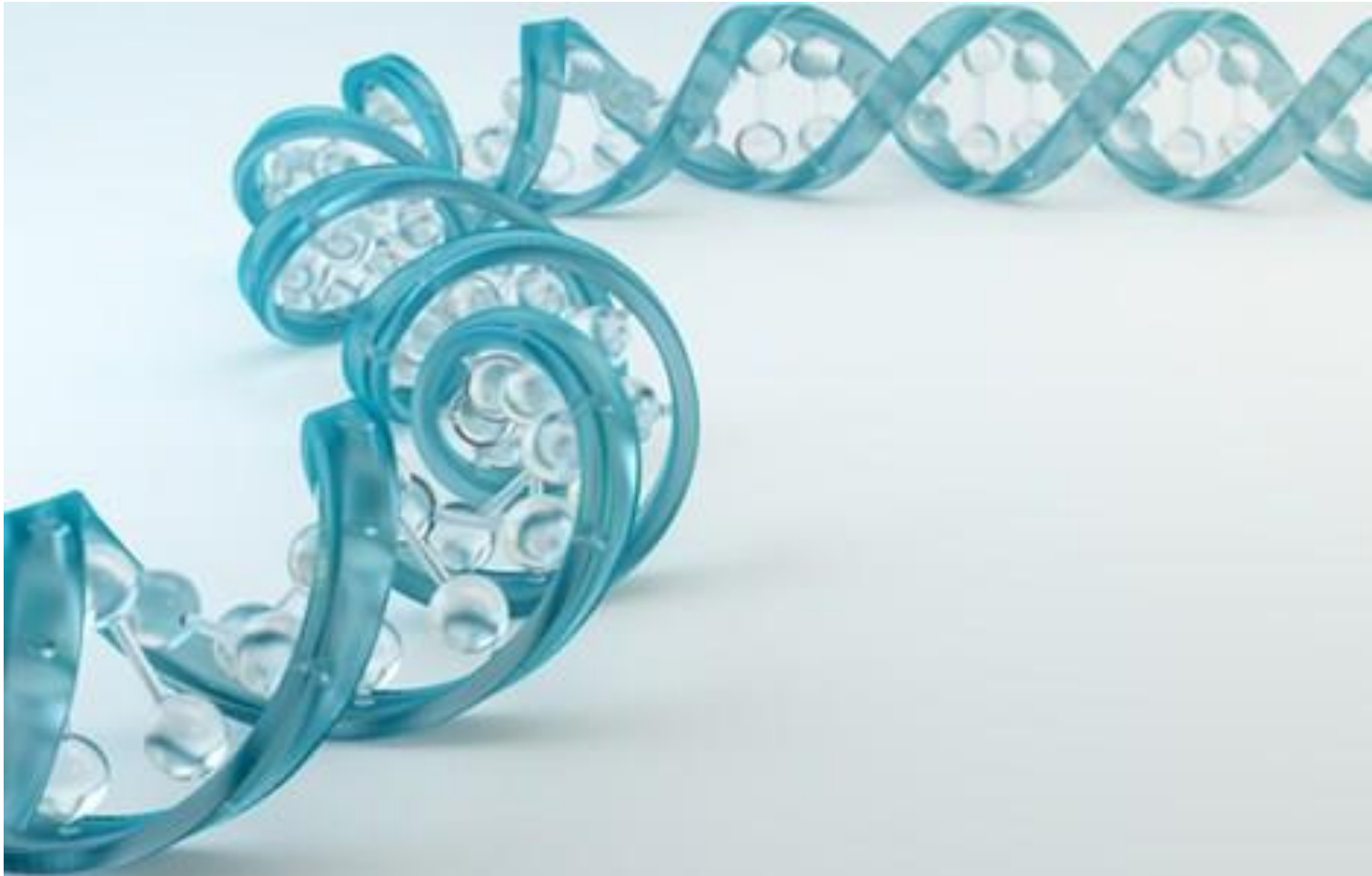
Chẩn đoán

- Siêu âm Doppler màu là **tiêu chuẩn vàng**
- Tuy nhiên **không có kết quả siêu âm riêng lẻ** hoặc **một triệu chứng lâm sàng nào** có thể dự đoán chính xác **mức độ nặng** của còn ống động mạch.

El-Khuffash (2016), Cardiac biomarkers and haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants

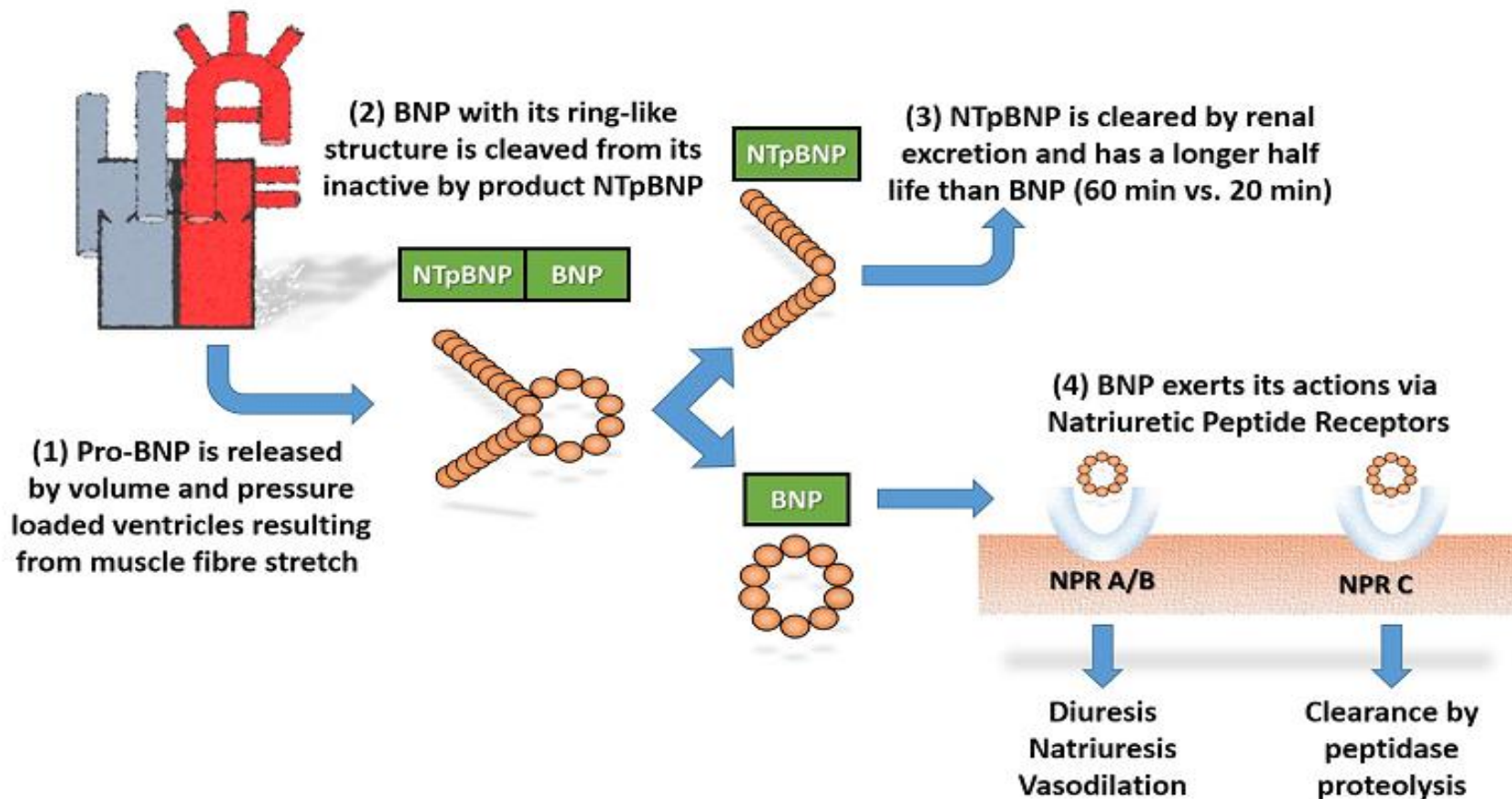


Biomarkers





BNP và NTpBNP





BNP và NTpBNP

- 2-4 ngày: BNP > 550pg/mL độ nhạy: 83%, độ đặc hiệu 86% trong dự đoán PDA cần điều trị.
- >7 ngày: hiệu quả chưa rõ ràng

El- khuffash (2016), Cardiac biomarkers and haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants



Troponin T

- Tăng nồng độ troponin T tại **thời điểm 48 giờ** có liên quan đến **PDA** và **mức độ shunt trên siêu âm**, tăng tử vong và xuất huyết trong não thất II-IV, tăng nguy cơ chậm phát triển thần kinh lúc 2 tuổi.

1. El-Khuffash (2008), Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants.
2. El-Khuffash (2011) TroponinT, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants.



PDA severity score (PDAsc)

ORIGINAL
ARTICLES

www.jpeds.com • THE JOURNAL OF PEDIATRICS



A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge

Table III. Results of the regression model used to devise the PDAsc

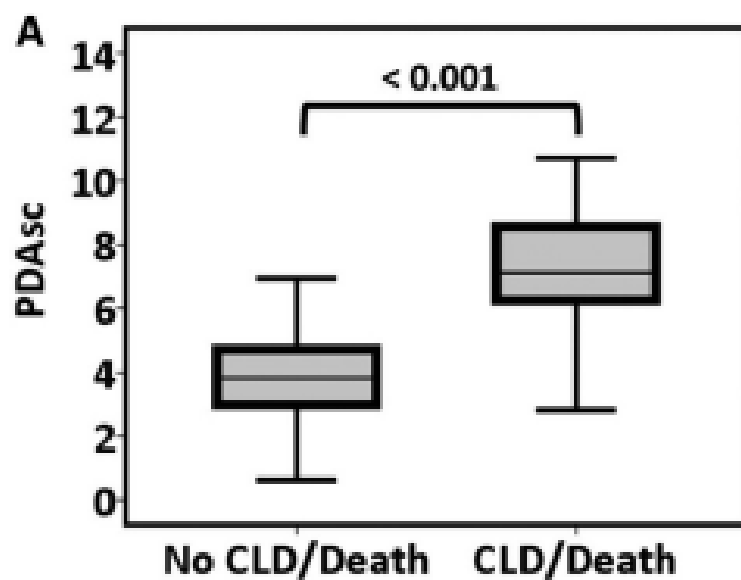
Predictor variable	Unstandardized β	Standardized β	<i>P</i>
Gestation	−1.304	−0.398	<.01
PDA diameter	0.781	0.079	.07
LVO	0.008	0.272	.03
PDA Vmax	−1.065	−0.163	.02
LV a'	−0.470	−0.236	.01



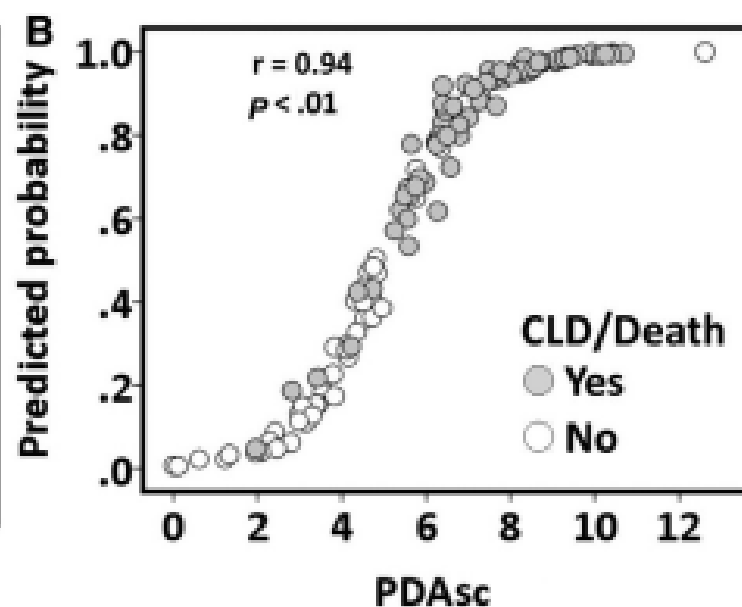
PDA severity score (PDAsc)

- 141 trẻ sơ sinh 26 tuần, CN 952g. Điểm từ 0 (nguy cơ thấp) -13 (nguy cơ cao)
- Kết luận: trẻ loạn sản phổi/ tử vong có điểm PDAsc cao hơn (7.3 vs 3.8, $p < 0,01$)
- Điểm PDAsc tại thời điểm 2 ngày tuổi có khả năng dự đoán mối liên quan giữa PDA và tử vong/ loạn sản phổi.

El-khuffash (J Pediatr 2015;167:1354-61)



PDAsc giữa 2 nhóm



**Mối liên quan giữa PDAsc và
mức độ dự đoán tử vong/BPD**



Điều trị

Có gì HOT?





Nguyên tắc điều trị

Điều trị
bảo tồn

Điều trị
thuốc

Phẫu
thuật



Điều trị hay không điều trị?



Điều trị

Mối liên quan giữa PDA và **bệnh tật/ tử vong**

Điều trị sẽ **giảm** đáp ứng

Còn ống động mạch làm **tăng**
loạn sản phổi

Không điều trị

Khả năng **tự đóng** cao

Đóng **không hiệu quả**

Tác dụng phụ



Điều trị hay không điều trị?

- Có hay không **mối liên quan** giữa PDA và các biến chứng ngắn hạn (IVH, tử vong), dài hạn (loạn sản phổi)?



Điều trị hay không điều trị?

- 187 trẻ được chẩn đoán PDA. 75% điều trị với indomethacin or phẫu thuật, 25% điều trị bảo tồn.
- Kết quả
 - Tỷ lệ tử vong/ loạn sản phổi 43%. Quyết định điều trị PDA liên quan đến **tuổi thai, đường kính PDA lớn**
 - **Tuổi thai thấp** có liên quan đến tử vong hoặc loạn sản phổi

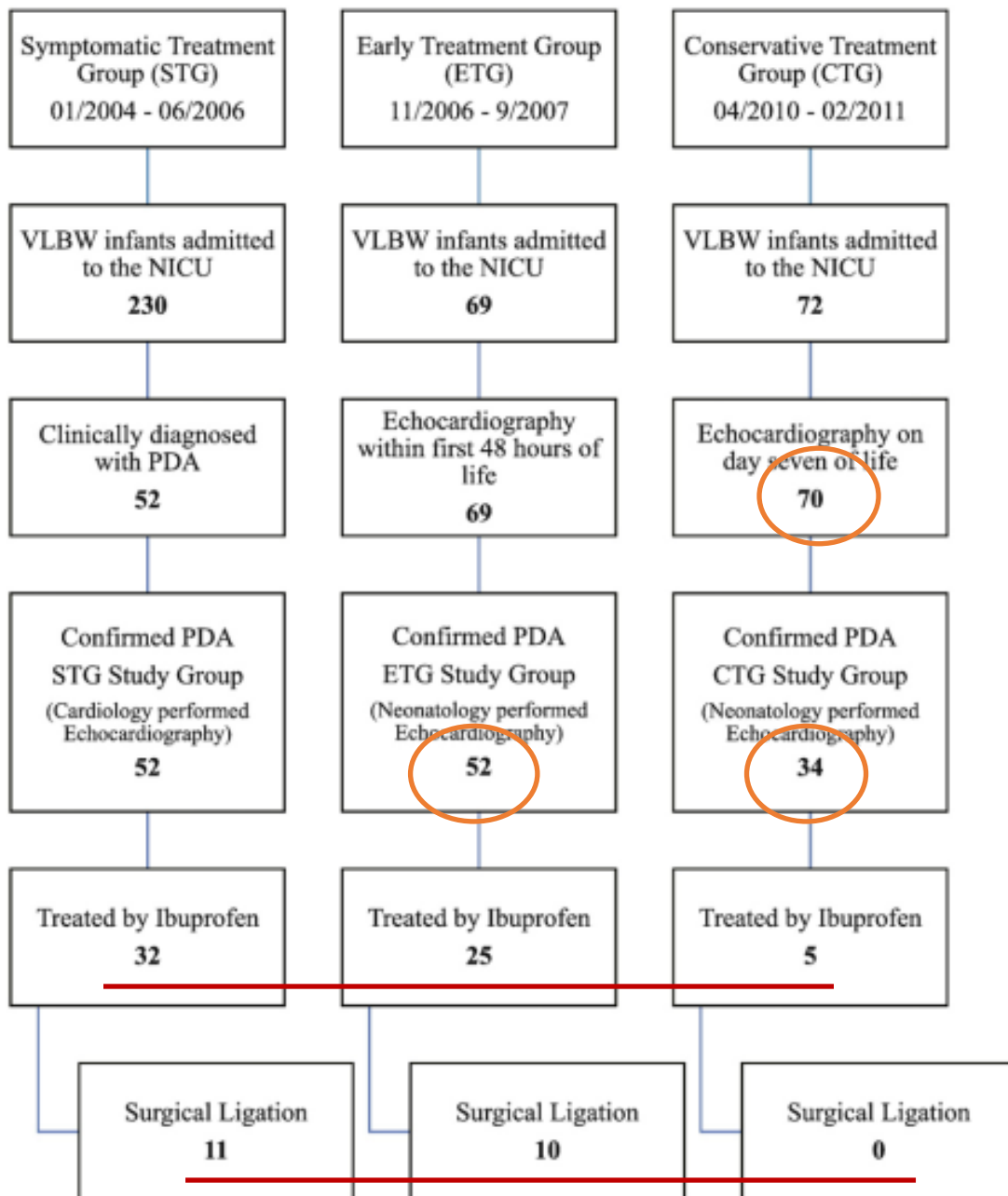
Chock et al (2014), Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Premature Infants with a Patent Ductus Arteriosus

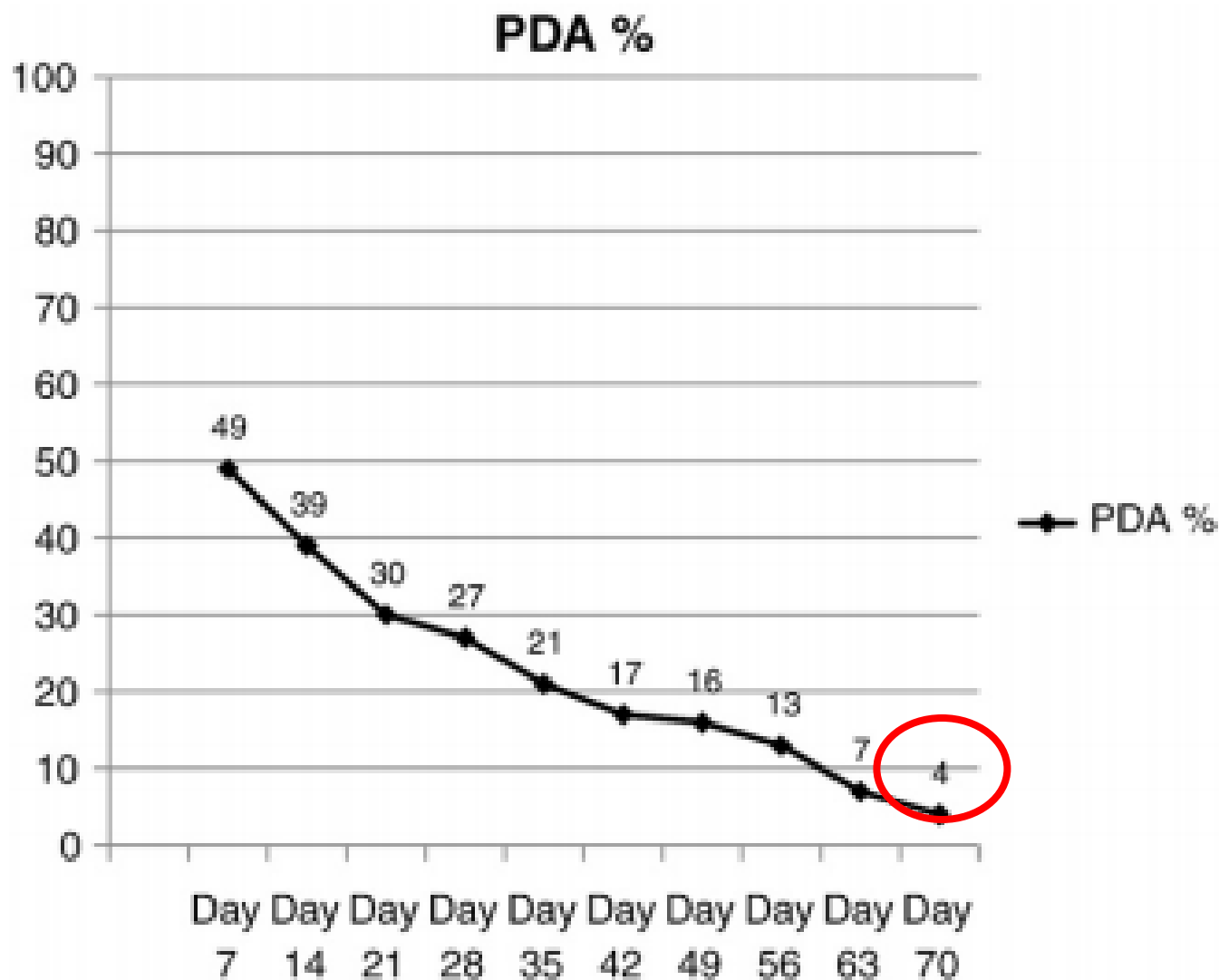


Điều trị hay không điều trị?

- 138 trẻ < 1500g, 3 nhóm
 - **Nhóm điều trị triệu chứng** (STG): SA tim đánh giá PDA khi lâm sàng nghi ngờ. (52 trẻ)
 - **Nhóm điều trị sớm** (ETG): SA trong 48h và điều trị ibuprofen nếu có PDA lớn. (52 trẻ)
 - **Nhóm điều trị bảo tồn** (CTG), được SA vào ngày 7 & đtử bằng thông khí áp lực dương và giới hạn dịch, nếu thất bại -> điều trị ibuprofen (chỉ định điều trị hạn chế hơn), đánh giá mỗi tuần (34 trẻ)

J.B. Letshwiti et al (2017), A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants





Tỉ lệ PDA tại thời điểm 70 ngày tuổi



- **Kết quả:**

- **BPD** ở nhóm điều trị bảo tồn **thấp hơn** so với nhóm điều trị triệu chứng (18% - 51%, $p = 0,003$) và điều trị sớm (18% và 46%, $p=0,02$).
- **Không khác biệt** về tử vong, IVH.

J.B. Letshwiti et al (2017), A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants



Điều trị hay không điều trị?

- 178 trẻ 23-26w, thở máy, PDA có triệu chứng $\geq 2\text{mm}$
- Era 1: **điều trị thuốc -> phẫu thuật**. Era 2: **không điều trị**.
- Kết quả
 - ❖ Thời điểm đóng: **13** ngày (Era 1) – **44** ngày (Era 2)
 - ❖ Era 2: dùng lợi tiểu & giới hạn dịch nhiều hơn
 - ❖ **Không khác biệt** về tử vong, NEC, IVH.
BPD Era 2 thấp hơn

Sung et al (2016), Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants



Điều trị hay không điều trị

- 2008-2014 tại 134 bệnh viện ở California. Nghiên cứu trẻ non tháng < 1500g.
- Kết quả
 - ❖ Tần suất PDA: 42,8%
 - ❖ 2014: tỉ lệ PDA cần điều trị bằng thuốc **thấp hơn** so với 2008 (15,7% so với 30,5%), tỉ lệ cần điều trị bằng thuốc và phẫu thuật **thấp hơn** (2,9% so với 6,9%)
 - ❖ Tỉ lệ **không điều trị tăng** (78,3% so với 60,5%).

Ngo S et al (2017). Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants



Điều trị hay không điều trị?



Điều trị

? Mối liên quan giữa
PDA và **bệnh tật/ tử
vong**

? Còn ống động mạch làm
tăng loạn sản phổi

Không điều trị

Khả năng **tự đóng** cao
Đóng **không hiệu quả**
Tác dụng phụ



Thời điểm điều trị?

Prophylactic Therapy

- Điều trị dự phòng bằng ibuprofen hay indomethacin hiện **không khuyến cáo**

Presymptomatic Therapy

- **Không khuyến cáo** vì không có sự khác biệt về tử vong, IVH, NEC, loạn sản phổi và ROP

Symptomatic Therapy

- Điều trị khi PDA có triệu chứng lâm sàng là cách tiếp cận **được chấp nhận** rộng rãi hiện nay.



- Nhiều chứng cứ cho thấy điều trị thường quy PDA **trước 2 tuần tuổi** không giúp cải thiện tiên lượng (IA)
- Điều trị những trường hợp nguy cơ cao trong 2 tuần đầu tiên: **chưa có bằng chứng**, cần nhiều nghiên cứu
- Khả năng giảm đáp ứng thuốc: **sau 33-34w** tuổi (trước đây 10-14 ngày tuổi) -> trẻ < 28w: có thể khởi đầu điều trị sau 2 tuần tuổi

1. Triệu chứng tại tim (âm thổi, tim tăng động, mạch dội, tăng lưu lượng máu lên phổi/ X quang)

2. Triệu chứng ngoài tim: tăng nhu cầu oxy, phụ thuộc máy thở

LS nghi ngờ PDA

Siêu âm tim Doppler màu xác định hsPDA

PDA ảnh hưởng huyết động (có triệu chứng)

< 14 ngày:

1. Kiểm soát các bệnh lý khác (viêm phổi, bệnh màng trong...)
2. Điều trị bảo tồn: dịch 110 – 140ml/kg, thông khí P dương nếu SHH, kiểm soát thân nhiệt, giữ Hct 35-40%, SpO2 90-95%.
3. Điều trị PDA khi loại trừ các nguyên nhân khác, **bn vẫn phụ thuộc máy thở**

> 14 ngày:

1. Đánh giá lại bệnh nhân + siêu âm kiểm tra
2. Nếu hsPDA + còn triệu chứng -> xem xét điều trị



Phương pháp điều trị





**Điều trị
bảo tồn**

Điều trị thuốc

Phẫu thuật



Pharmaceuticals **2013**, *6*, 1094–1129; doi:10.3390/ph6091094

OPEN ACCESS

pharmaceuticals

ISSN 1424-8247

www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals

Review

Clinical Pharmacology of Furosemide in Neonates: A Review

Gian Maria Pacifici

mechanics. Furosemide stimulates prostaglandin E2 synthesis, a potent dilator of the patent ductus arteriosus, and the administration of furosemide to any preterm infants should be carefully weighed against the risk of precipitation of a symptomatic patent ductus arteriosus. Infants with low birthweight treated with chronic furosemide are at risk for the



Furosemide

- Không khuyến cáo sử dụng lợi tiểu Furosemide ở trẻ PDA ảnh hưởng huyết động vì làm **giảm khả năng đóng ống động mạch** và tăng creatinine, giảm Na máu.

Prescott and Keim-Malpass (2017), Patent Ductus Arteriosus in Preterm infant



Điều trị
bảo tồn

Điều trị
thuốc

Phẫu thuật



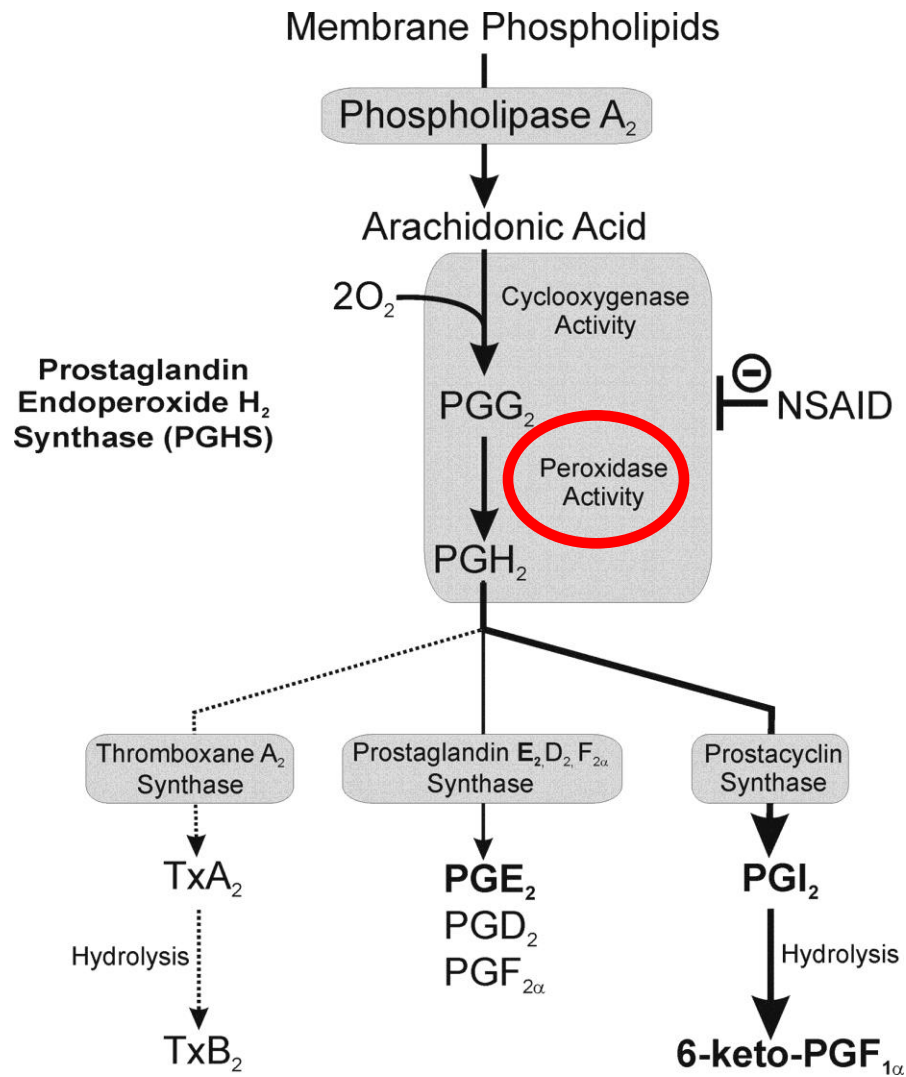
Ibuprofen và indomethacin

- Hiệu quả đóng PDA của indomethacin và ibuprofen **tương đương** nhau nhưng ibuprofen **ít tác dụng phụ** hơn.
- Liều thứ 2 ibuprofen làm **tăng hiệu quả** đóng PDA, liều thứ 3 không có hiệu quả -> xem xét phẫu thuật cột ống động mạch nếu thất bại sau liều 2 (đặc biệt trên bệnh nhân suy tim nặng).

Prescott and Keim-Malpass (2017), Patent Ductus Arteriosus in Preterm infant
H. Olgun et al (2017), Repeated courses of ibuprofen in patent ductus arteriosus: efficacy and safety



Paracetamol





Paracetamol

- Cochrane 2015 gồm 2 thử nghiệm trên 250 cas:
 - Hiệu quả đóng PDA của paracetamol và ibuprofen tương đương, paracetamol ít tác dụng phụ hơn.
 - Cần nhiều nghiên cứu vì paracetamol có liên quan đến những tác dụng phụ về thần kinh trên động vật
 - Chưa có khuyến cáo rõ ràng -> cần thận trọng khi ứng dụng lâm sàng.

Ohlsson A (2015), Paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*



Điều trị
bảo tồn

Điều trị thuốc

Phẫu
thuật



Cột ống động mạch

Phẫu thuật cột ống động mạch (tiên phát hoặc sau khi điều trị thuốc thất bại) so sánh với nhóm điều trị bằng thuốc: tỉ lệ tử vong thấp hơn, tuy nhiên tỉ lệ chậm phát triển thần kinh cao hơn
Nhiều yếu tố gây nhiễu -> cần nhiều nghiên cứu.

Weisz (2014), PDA ligation and health outcomes: A meta-analysis



Đóng ống động mạch bằng thông tim

- Đòi hỏi kỹ thuật cao, đắt tiền.
- Chưa được nghiên cứu nhiều về hiệu quả và an toàn trên trẻ non tháng.



Tóm lại

Ứng dụng
Biomarkers
trong chẩn
đoán và
quyết định
điều trị

Cần đánh
giá lại mối
liên quan
giữa PDA
và các biến
chứng ngắn
và dài hạn

Quyết định
điều trị dựa
trên từng
bệnh nhân

Xu hướng
hiện nay:
Điều trị
bảo tồn



THANK YOU