

P. Herbert Eiríksson, Hörður Bergsteinsson, Guðmundur Bjarnason, Hróðmar Helgason

OPIN FÓSTURÆÐ Í FYRIRBURUM Tíu ára uppgjör frá vökudeild Barnaspítala Hringins

INNGANGUR

Fósturæð (ductus arteriosus) liggur á milli lungnaslagæðar (truncus pulmonalis) og ósæðar. Súrefnisþéttni í blóði fóstursins er lág og hleypir fósturæðin blóði framhá samföllnum og loftlausum lungum fóstursins til fylgjunnar (1). Prostaglandín, sem finnst í nokkru magni í blóði fóstursins eiga þátt í að halda æðinni opinni (1). Prostaglandín E1, E2, I2 og prostasyklín eru þar talin hafa mesta þýðingu (2,3). Eftir fæðingu eykst mjög lungnablóðflæði og súrefnismettun blóðs samhliða örara niðurbroti prostaglandína (1). Fósturæð lokast oftast á fyrsta sólarhring eftir fæðingu (1,2,3).

Stundum lokast fósturæð ekki á eðlilegum tíma eða hún opnast að nýju. Hjá fyrirburum er samdráttarsvörun við súrefni og víkkunarsvörun við prostaglandínum háð meðgöngulengd þannig að því lengra sem liðið er á meðgöngu því öflugri er svörun við súrefni (4). Hjá fyrirburum er fósturæðin eðlileg útlits og í reynd um að ræða seinkaða lokun (4). Lokun er í fyrstu starfrænn samdráttur æðarinnar en varanleg bandvefsmýndun á sér stað á tveimur til þremur vikum (1). Hjá fullburða börnum með opna fósturæð er fósturæðin oftast óeðlileg útlits og því um byggingarlegan galla að ræða sem skýrir léleg áhrif prostaglandín hömlunar hjá þeim (6). Opin fósturæð (patent ductus arteriosus) er oftast vandamál fyrirbura, einkum þeirra sem fá lungnasjúkdóm og getur leitt til hjartabilunar (5). Nýgengi sjúkdómsins hefur aukist á seinni árum og má rekja það til framfara í meðferð fyrirbura (3).

Meðferð opinna fósturæðar er annars vegar almenn stuðningsmeðferð, svo sem takmörkun vökvagjafar, blóðgjöf, notkun þvagræsilyfja og öndunaraðstoð. Reynist hins vegar almenn meðferð ófullnægjandi, er æðinni lokað annað hvort með notkun indomethacins eða með

skurðaðgerð (7). Þótt fósturæð hafi fyrst verið lokað með skurðaðgerð árið 1939, var slíkri aðgerð hjá fyrirbura ekki lýst fyrr en árið 1963 (8,9). Indomethacin var fyrst notað til að loka opinni fósturæð árið 1976, en verkun lyfsins byggist á því að það hamlar verkun cyclo-oxygenasa, efnahvata sem hvatar súrefnistengingu endóperoxíða yfir í forstig prostaglandína (6). Skurðaðgerð og indomethacin hafa verið notuð jöfnum höndum, hvort tveggja með góðum árangri (10,11,12,13).

Markmið rannsóknarinnar sem er hér til umfjöllunar er afturvirk athugun á reynslu barnalækna á Barnaspítala Hringins á opinni fósturæð með tilliti til almennrar stuðningsmeðferðar, notkunar indomethacins og skurðaðgerðar. Einnig athugun á þáttum sem kynnu að draga úr virkni indomethacins og hvaða aukaverkunum megi búast við. Ennfremur skoðum við nýgengi, dánartölur og árangur mismunandi meðferðarforma.

EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Vökudeild Barnaspítala Hringins tók til starfa árið 1976, fyrsta heila starfsárið var 1977. Við völdum því fyrstu 10 heilu starfsár deildarinnar, 1977 til 1986, og skoðuðum sjúkraskrár allra fyrirbura sem fengu greininguna »opin fósturæð« (patent ductus arteriosus). Meðferð og árangur meðferðar auk fylgikvilla voru athuguð. Árangur var metinn eftir fæðingarþyngd og meðgöngulengd. Einnig var sýrustig blóðs athugað er indomethacin var gefið. Athugað var hvort árangur fyrstu árin væri sambærilegur við seinni árin og nýgengi athugað. Staðtölulegur samanburður var gerður með kí-kvaðrat prófi þar sem við átti.

NIÐURSTÖÐUR

Fimmtíu og tveir fyrirburar greindust með opna fósturæð, 27 drengir og 25 stúlkur, kynhlutfall 1,1:1. Sex voru greindir á árunum

1977-1980 eða 0,52 af 1000 fæddum börnum á ári, en 46 á árunum 1981-1986 eða 2,8 af 1000 fæddum börnum á ári. Á Íslandi fæddust á þessu 10 ára tímabili 75 börn með fæðingarþyngd innan við 1000 g, og reyndust 12 þeirra hafa opna fósturæð eða 13,7%. Af þeim þurftu 11 meðferð, indomethacin og/eða aðgerð (92%). Eitt hundrað áttatíu og tvö börn fæddust með fæðingarþyngd á milli 1000 og 1499 g og greindust 17 þeirra með opna fósturæð eða 9,3%. Af þeim þurftu 11 meðferð, indomethacin og/eða aðgerð (64%).

Ef til vill gefa árin 1983-1986 betri mynd af nýgengi opinnar fósturæðar, þar sem sjúklingar voru fleiri og greiningaraðferðir betri. Á því tímabili fæddust á landinu öllu 32 lifandi fædd börn með fæðingarþyngd innan við 1000 g. Níu (29%) þeirra voru með opna fósturæð og þurftu öll meðferðar við, indomethacin og/eða skurðaðgerð. Þá voru 62 lifandi fædd börn með fæðingarþyngd frá 1000 til 1499 g. Tólf (19,3%) þeirra voru með opna fósturæð og þurftu níu (75%) þeirra meðferð, indomethacin og/eða skurðaðgerð. Eitt barn var einnig með lítið op á milli slegla (ventricular septal defect). Meðgöngulengd var frá 25 til 35 vikna, miðtala 29 vikur. Fæðingarþyngd var frá 530 g upp í 2840 g, miðtala 1380 g.

Tuttugu og sjö börn fengu indomethacin og/eða gengust undir skurðaðgerð, 14 drengir og 13 stúlkur (tafla I). Átján sjúklingar fengu eingöngu indomethacin, sjö fóru í aðgerð án undangenginnar indomethacin notkunar og tveir fóru í aðgerð eftir að indomethacin hafði verið notað án árangurs. Mynd 1 sýnir hvernig skiptingin er á milli þessara meðferðarhópa.

Af 20 börnum sem fengu indomethacin, lokaðist æðin hjá 14 (70%), tvö fóru í aðgerð en fjögur börn dóu áður en til aðgerðar kom.

Þegar tilhögun meðferðar er skoðuð með hliðsjón af fæðingarþyngd er áberandi að börn með fæðingarþyngd yfir 1500 g spjara sig best og indomethacin lokaði fósturæðinni í öllum tilvikum er það var notað. Hjá börnum innan við 1000 g var árangurinn lakastur en í 43% tilvika lokaðist æðin. Sex af níu börnum sem fóru í aðgerð voru undir 1000 g, fjögur þeirra höfðu ekki fengið indomethacin fyrir aðgerð. Virkni indomethacins er lökust í léttustu börnunum, þ.e. börnum sem voru lítil miðað

Table I: Mode of therapy by sex.

	Indomethacin	Surgery	Indo and Surgery
Boys	9	5	0
Girls	9	2	2
Total	18	7	2

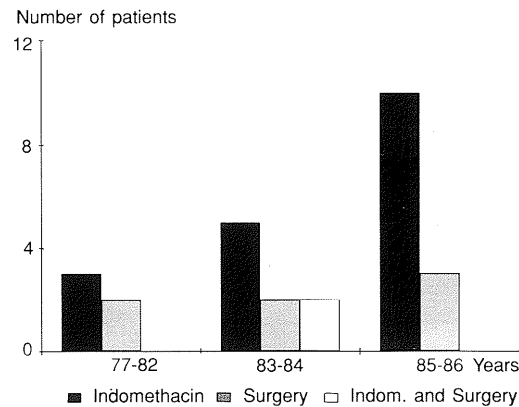


Fig. 1. PDA closure by years. In the first 6 years PDA was treated in 5 patients but in 22 patients in the latter 4 years.

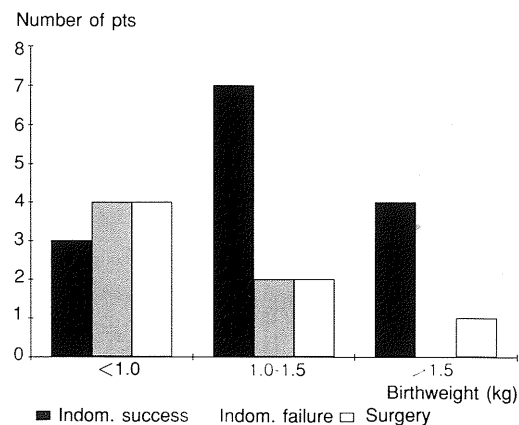


Fig. 2. PDA therapy and birthweight. Indomethacin is less effective in patients with birthweight less than 1.0 kg.

við meðgöngulengd (small for gestational age), 43% í börnum innan við 1000 g, 78% í börnum 1000-1500 g og lokaðist í öllum sem voru yfir 1500 g, (mynd 2).

Meðalfæðingarþyngd barnanna sem svöruðu indomethacini var 1318 ± 380 g (SEM), en þyngd barnanna sem ekki svöruðu var

947 ± 144 g ($p < 0.001$). Hins vegar var ekki marktækur munur á meðgöngulengd þessara tveggja hópa (mynd 3). Ekki var marktækur munur á sýrustigi blóðs (pH) við indomethacin gjöf hjá þeim sem svöruðu meðferð og hinum sem ekki svöruðu. Þá var ekki marktækur munur á aldri við gjöf lyfsins hjá þeim sem svöruðu og hinum sem ekki svöruðu meðferð, (mynd 3).

Fyrstu sex ár tímabilsins var indomethacin einungis notað í þrjú skipti, þar af tvívegis án árangurs. Á þeim tíma var lyfið gefið í maga, en ekki í æð eins og gert hefur verið eftir 1982 og því vart sambærilegt. Því hefur lyfið reynst virkt í 13/17 (78%) á síðustu fjórum árum tímabilsins.

Aukaverkanir sem komu fram voru tímabundin hækkun á kreatínin hjá tveimur (10%). Ekkert barn fékk blæðingu í meltingarveg. Í okkar sjúklingahópi reyndust átta sjúklingar hafa heilablæðingu og tafla I sýnir hve oft heilablæðing sást í mismunandi meðferðarhópum. Ekki var marktækur munur á tíðni heilablæðinga í þeim sjúklingum sem gengust undir aðgerð og hinum sem fengu indomethacin (tafla 2).

Tíu sjúklingar dóu og voru dánarsakir berkjufár (bronchopulmonary dysplasia) með öndunarbilun (7/10) og sýkingar (3/10). Fimm reyndust hafa heilablæðingu við krufningu án þess að það hafi verið dánarsökkin.

Af 20 börnum sem fengu indomethacin voru sjö (35%) undir 1000 g við fæðingu. Af sjö börnum sem gengust undir aðgerð án undangenginnar indomethacin gjafar voru fjögur (57%) undir 1000 g við fæðingu. Við nánari athugun á ástæðum fyrir því að ekki var notað indomethacin hjá þessum sjö börnum, kemur í ljós að frábendingar fyrir notkun lyfsins fundust hjá fjórum börnum (intracranial blæðing (einn sjúklingur), hækkun á kreatínin (tveir sjúklingar), aldur barnsins (einn sjúklingur)) en ekki verður séð af sjúkraskrá hvernjar ástæðurnar voru í þremur tilvikum.

UMRÆÐA

Frá og með árinu 1981 fer tilfellum fyrirbura með opna fósturæð verulega fjölgandi. Má rekja þessa fjölgun að hluta til bættrar greiningartækni, en hjartaómskoðun var

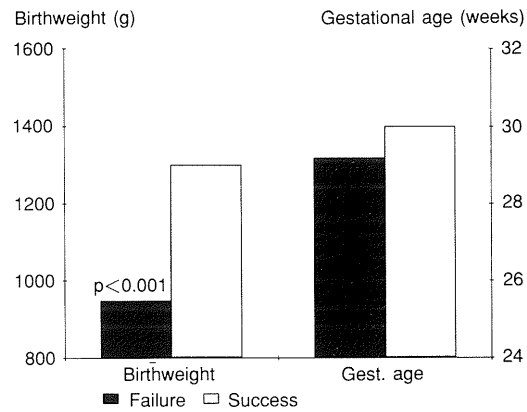


Fig. 3. The results of indomethacin use when compared with gestational age and birthweight. The patients who failed indomethacin therapy had significantly lower birthweight ($p < 0.001$) although there was no significant difference in gestational age ($p > 0.05$).

Table II. Cerebral hemorrhage (CH) with regard to therapy.

Treatment group	No of patients with CH	Percent
Indomethacin	4/18 *	22%
Surgery	2/7 *	28%
Indomethacin and Surgery	1/1	50%

* One patient had cerebral hemorrhage before treatment.

fyrst notuð á deildinni árið 1981. Á síðustu árum koma einnig til bættar lífslíkur lítilla fyrirbura (þ.e. barna með fæðingarþyngd innan við 1000 g) í kjölfar tæknibyltingar í nýburagjörgæslu, og þar með vaxandi fjöldi sjúklinga með opna fósturæð (8,9).

Indomethacin var fyrst notað á vökudeild árið 1977. Skammtur lyfsins var 0.2 mg/kg, gefið í allt að þrjú skipti á 12 tíma fresti. Árið 1981 var framkvæmd héraendis fyrsta skurðaðgerð á fyrirbura með opna fósturæð, þótt áður hafi slíkar aðgerðir verið gerðar á eldri börnum (15). Helstu ábendingar skurðaðgerða hafa verið árangurslausar indomethacin gjafir eða að frábendingar hafi verið gegn notkun lyfsins.

Í þessari rannsókn er ekki munur á tíðni opinnar fósturæðar hjá drengjum og stúlkum, þegar æðin var það stór að indomethacin og/eða aðgerðar var þörf. Í uppgjöri frá Barnaspítala Hringsins frá 1976 hjá eldri börnum var sjúkdómurinn mun tíðari í stúlkum (16).

Rannsókn okkar sýnir að vænta má lokunar æðarinnar í allt að 78% tilvika þegar lyfið er gefið í æð. Þá er athyglisvert að þegar fæðingarþyngd og meðgöngulengd voru skoðuð með hliðsjón af virkni lyfsins, var ekki marktækur munur á meðgöngulengd. Hins vegar var marktækur munur á fæðingarþyngd þeirra sem svöruðu indomethacini og hinna sem ekki svöruðu (mynd 3). Þetta bendir til að léttburar í hópi fyrirbura svari ekki eins vel indomethacin gjöf. Erlendar rannsóknir hafa einnig sýnt fram á að minnstu börnin svara indomethacin meðferð lakast en ekki hægt að sjá að það hafi verið léttburar sem lakast hafi svarað (11,12).

Í rannsókn okkar var aldur barnanna breytilegur þegar lyfið var gefið, frá tveimur dögum upp í 45 daga. Við lyfjagjöf var ekki marktækur munur á aldri þeirra sem svöruðu lyfinu og hinna sem ekki svöruðu. Aðrar rannsóknir hafa sýnt fram á að lyfið hefur því lakari virkni þeim mun eldra sem barnið er (12).

Aukaverkanir af indomethacini í okkar rannsókn voru fátíðar. Ekkert barn fékk fylgikvilla frá meltingarvegi, en samkvæmt mörgum erlendum rannsóknum hafa blæðingar í meltingarvegi og garnadrepssýking (ecrotizing enterocolitis) verið verulegt vandamál. Mjög lítið var um garnadrepssýkingar á vökudeild á þessum tíma og hugsanlegt að aðrir þættir en indomethacin-gjöf eigi mestan þátt í þessum sýkingum. Það hefur verið sýnt fram á að indomethacin dregur úr blóðflæði til heila (14,15) en tíðni heilablæðinga er svipuð eftir indomethacin og skurðaðgerð (10). Erfitt er að fullyrða, hvort heilablæðingar tengjast indomethacin gjöf þar sem ekki var munur á tíðni þeirra hjá þeim sem fengu lyfið og hinum sem fóru í aðgerð. Þá er erfitt að fá viðmiðunarhóp (matched control) varðandi heilablæðingar, vegna þess að oftast eru það minnstu og veikustu börnin sem fá heilablæðingar og hjartabilun vegna opinnar fósturæðar.

Á síðustu árum hafa verið gerðar rannsóknir, þar sem indomethacin er gefið fyrr en áður hefur tíðkast (13). Kemur þar til ný greiningartækni, Doppler ómskoðun, sem gerir fært að sjá blóðflæði í fósturæð áður en hjartabilunareinkenni koma fram. Lyfið er þá gefið strax og flæði er inn í lungnaslagæð,

bæði í systólu og díastólu. Svo virðist sem þessi tilhögun auki líkur þess að fósturæð lokist fyrir tilstilli lyfsins (13).

Á vökudeild Barnaspítala Hringins hefur meðferð okkar færst í svipað horf og að ofan er lýst, þ.e. að nota lyfið til lokunar æðarinnar sem fyrst eftir að Doppler ómskoðun sýnir að blóð fer frá ósæð um fósturæð inn í lungnaslagæð. Fullburða börnum er ekki gefið lyfið enda hefur verið sýnt fram á að það er gagnslaut hjá þeim (5). Kemur þá aðeins aðgerð til greina. Okkur hefur reynst lyfið öruggt og hafa færri aukaverkanir en sambærilegar erlendar rannsóknir sýna.

SUMMARY

Patients with patent ductus arteriosus (PDA) diagnosed at the neonatal intensive care unit at Barnaspítali Hringins over a 10 year period are presented in this paper. There were 52 patients with PDA, 20 of whom received indomethacin for closure. The overall closure rate was 70%. After intravenous administration was started, the closure rate went up to 78%. The efficacy of the drug was diminished in the infants less than 1000 g and the infants who did not respond to the drug were small for gestational age. The side effects of indomethacin were minimal.

We conclude that the use of indomethacin is a safe and effective method of achieving PDA closure in premature infants. Although indomethacin use seems to be safe in the small for gestational age premature infant, it is clearly less effective for that group of patients.

HEIMILDIR

1. Anderson RH, MacCartney FJ, Shinebourne EA, Tynan M. Patent ductus arteriosus. In: Paediatric Cardiology. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1987: 933-6.
2. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacological closure of patent ductus arteriosus in premature infants. N Engl J Med 1976; 295: 526-9.
3. Heyman MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. N Engl J Med 1976; 295: 530-3.
4. Heyman MA. Patent ductus arteriosus. In: Heart disease in Infants, Children and Adolescents. New York: Mosby, 158-71.
5. Blanco CE, Siassi B, Cabal LA. Persistent patency of ductus arteriosus in premature infants. Am J Cardiol 1973; 31: 121.
6. Clyman RI, Heyman MA. Pharmacology of the ductus arteriosus. Pediatr Clin North Am 1981; 28: 77.

7. Mavroudis C, Cook LN, Fleischaker JW, et al. Management of patent ductus arteriosus in the premature infant: Indomethacin versus ligation. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 561-6.
8. Powell ML. Patent ductus arteriosus in premature infants. *Med J Aust* 1963; 2: 58-60.
9. Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of patent ductus arteriosus: Report of first successful case. *JAMA* 1939; 112: 729-31.
10. Gersony WM, Peckham GJ, Curtis Ellison R, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102 (6): 895-906.
11. Dasmahapatra HK, Sethia B, Pollock JCS. Surgical closure of persistent ductus arteriosus (PDA) in infants before 30 weeks gestation. *J Cardiovasc Surg* 1986; 27: 675-8.
12. Palder SB, Schwartz MZ, Tyson KRT, Marr CC. Management of patent ductus arteriosus: A comparison of operative v. pharmacologic treatment. *J Ped Surg* 1987; 22 (12): 1171-4.
13. Evans WN, Cass KA, Feldman BH. Indomethacin therapy for patent ductus arteriosus. *AJDC* 1987; 141: 1042.
14. Cowan F. Indomethacin, patent ductus arteriosus and cerebral blood flow. *J Pediatr* 1986; 109 (2): 341-3.
15. Pryds O, Greisen G, Johansen KH. Indomethacin and cerebral blood flow in premature infants treated for patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 315-6.
16. Júlíusson B, Þórarinnsson H, Ólafsson G. Ductus arteriosus persists. *Læknablaðið* 1976; 62: 53-7.