



مقایسه تأثیر استامینوفن خوراکی و ایبوپروفن خوراکی در درمان نوزادان نارس مبتلا به PDA: (کار آزمایی بالینی)

سمیرا مهرعلیزاده: دانشیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان کودکان علی اصغر، تهران، ایران

ماندانا کشاکی: دانشیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان شهید اکبرآبادی، تهران، ایران

زهرا حدادی: متخصص کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان کودکان علی اصغر، تهران، ایران (* نویسنده مسئول)

maede.haddadi@yahoo.com

داود امیرکاشانی: استادیار، دانشکده پزشکی، بیمارستان کودکان علی اصغر، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

مجرای شریانی باز،
استامینوفن،
ایبوپروفن،
درمان خوراکی،
نوزاد نارس

زمینه و هدف: مجرای شریانی باز (PDA) یکی از شایع‌ترین نقص‌های مادرزادی قلب در نوزادان نارس است. یکی از راه‌های درمانی برای بسته شدن PDA استفاده از داروهایی همچون ایبوپروفن و استامینوفن است. این مطالعه به منظور مقایسه اثربخشی و عوارض استامینوفن و ایبوپروفن به صورت مصرف خوراکی در درمان PDA در نوزادان نارس طراحی شده است.

روش کار: مطالعه حاضر کارآزمایی بالینی یک سو کور بر روی ۶۰ نوزاد نارس که با تشخیص PDA در سال ۱۴۰۰ در بخش NICU بیمارستان اکبرآبادی بستری شدند، انجام گردید. نوزادان از لحاظ سن حاملگی، سن تقویمی و وزن تولد مشابه سازی شدند و به صورت راندوم و ساده در ۲ گروه دریافت کننده ایبوپروفن خوراکی (N=۳۰) و استامینوفن (N=۳۰) تقسیم شدند و در نهایت میزان و مدت زمان بسته شدن PDA، و یافته‌های اکوکاردیوگرافی قبل و بعد از مداخله و عوارض جانبی احتمالی در نوزادان هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها در SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان بسته شدن PDA در گروه دریافت کننده ایبوپروفن و استامینوفن به ترتیب برابر با ۷۶٪/۱۶۶ و ۷۳٪/۳۳ بود. ($p > 0.05$) در بیمارانی که ایبوپروفن و استامینوفن دریافت کرده بودند، به ترتیب علائم مینی بر NEC (۱۰٪، ۰٪) (۰/۰۱)، هایپربیلیروبینمی (۴۳/۳۳٪، ۲۶/۶۶٪) ($p = 0.03$) و خونریزی گوارش (۶٪/۶۶، ۰٪) ($p = 0.04$) به طور معناداری شایع تر بود. همچنین به ترتیب ۱ و ۳ نفر از بیمارانی که تحت درمان با استامینوفن و ایبوپروفن قرار گرفته بودند، فوت شدند که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود ($p = 0.24$).

نتیجه‌گیری: با وجود آن که میزان بسته شدن PDA با تجویز استامینوفن با ایبوپروفن خوراکی تفاوت معنی داری نداشت، بروز عوارض در استامینوفن کمتر از ایبوپروفن بود و این دارو می‌تواند جایگزین مناسبی برای استفاده در درمان نوزادان نارس دارای PDA باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Mehralizadeh S, Kashaki M, Hadadi Z, Amirkashani D. Comparison between the Efficacy of Oral Acetaminophen and Ibuprofen in the Treatment of Preterm Infants with PDA (A Clinical Trial). Razi J Med Sci. 2023;30(3): 1-10.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Original Article

Comparison between the Efficacy of Oral Acetaminophen and Ibuprofen in the Treatment of Preterm Infants with PDA (A Clinical Trial)

Semira Mehraliz

adeh: Associate Professor, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Aliasghar Children's Hospital, Tehran, Iran

Mandana Kashaki: Associate Professor, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Shahid Akbarabadi Hospital, Tehran, Iran

Zahra Hadadi: Pediatrician, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Aliasghar Children's Hospital, Tehran, Iran (* Corresponding) maede.haddadi@yahoo.com

Davood Amirkashani: Associate Professor, School of Medicine, Aliasghar Children Hospital, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Patent ductus arteriosus (PDA) is one of the most common congenital heart defects in premature infants. Despite the relatively high prevalence of PDA in preterm infants, there is still no clear treatment pattern for these patients. The main treatment options for PDA include surgical obstruction of the duct or the use of medications such as prostaglandin synthetase inhibitors. Previous studies have reported that surgery leads to complications, the most important of which include pneumothorax, chylothorax, infections, and ultimately increased mortality. Therefore, the option of surgical treatment for PDA is largely limited. Finding a suitable treatment option for uncomplicated recovery of PDA in premature infants is very valuable to increase the life of premature infants. Indomethacin was the first prostaglandin synthetase inhibitor to be used to treat PDA. However, due to its relatively common side effects, attempts were made to replace the drug, and the US Food and Drug Administration eventually authorized the intravenous administration of ibuprofen lysine (neoprofen) to premature infants with PDA. At present, according to the results of previous studies, ibuprofen is mainly used to close PDAs. Ibuprofen is as effective as indomethacin and has fewer renal side effects. Recent studies have shown that acetaminophen can also be used effectively to treat PDA in premature infants. However, the use of this drug (orally and parenteral) has not been widely studied in clinical trials. On the other hand, recent studies have examined the positive and uncomplicated effect of intravenous acetaminophen as well as ibuprofen on treat PDA. Therefore, conducting a study comparing the oral use of acetaminophen and ibuprofen in PDA closure in preterm infants is valuable and will greatly help in choosing the best treatment option in them. Therefore, in this study, the effect of oral acetaminophen and ibuprofen on premature infants with PDA was investigated.

Methods: This interventional study was conducted from April to Nov 2020. A total of 60 preterm neonates with diagnosis of PDA admitted in NICU of Akbar Abadi Hospital Tehran were selected. Neonates were randomly assigned to two groups. In the first intervention group, oral Acetaminophen was prescribed every 6 hours at a dose of 15 mg/kg for 3 days. In the second intervention group, oral Ibuprofen was prescribed at a dose of 10 mg/kg for day one and 5 mg/kg for the next two consecutive days. Inclusion criteria included Parent's consent to participate in the study, Gestational age between 26 to 37 weeks, and Diagnosis of ductus arteriosus based on echocardiographic evidence at 24 to 72 hours after birth. Exclusion criteria included premature newborn with fever and seizure, life-threatening infections, clinical or radiographic evidence of necrotizing enterocolitis, evidence of bleeding, platelets less than 50,000 per ml, Liver failure,

Keywords

Patent Ductus Arteriosus, Acetaminophen, Ibuprofen, Oral medication, Preterm Infant

Received: 08/04/2023

Published: 10/06/2023

congenital brain-neurological disorders, metabolic and genetic syndromes, pulmonary hypoplasia syndrome, congenital heart anomalies or other fatal abnormalities. Finally, the extent and duration of PDA closure, and echocardiographic findings before and after the intervention and side effects in infants of both groups were evaluated. Data were entered in SPSS and analyzed.

Results: The demographic characteristics in neonates showed that in terms of gender variability, the frequency of boys and girls in the group of oral acetaminophen and ibuprofen were 16 (53.3%), 14 (46.7%) and 17 (56.7%) and 13 (43.3%), respectively. The mean of gestational age was 33.15 ± 6 weeks. Total of 78.33% of patients underwent cesarean section. The mean birth weight of neonates at the time of diagnosis in the acetaminophen and ibuprofen groups was 2231.41 ± 690.25 and 1854 ± 453.47 gr, respectively.

About 26.66% of patients had Large PDA. The results of statistical analysis showed that the mean gestational age and weight in the two groups receiving Acetaminophen and Ibuprofen were not significantly different ($P = 0.14$), ($P = 0.746$). The LA / AO ratio in the acetaminophen and ibuprofen groups at the beginning of treatment was 0.42 ± 1.57 and 0.56 ± 1.74 , respectively, which were not significantly different from each other. At the end of the treatment period, patients in both groups had a significant decrease in LA / AO ratio. After the intervention in the acetaminophen group was 0.36 ± 1.20 and compared to before the intervention was statistically significant ($P = 0.013$) and in the Ibuprofen group was 0.40 ± 1.38 . There was a statistically significant decrease compared to the results before the intervention ($P = 0.017$). However, the LA / AO ratio at the end of the treatment period did not differ significantly between the Acetaminophen and Ibuprofen groups ($P = 0.412$). PDA size in acetaminophen and ibuprofen groups at the beginning of treatment was 2.85(0.48) and 2.81(0.75), respectively, which was not significantly different from each other, but at the end of treatment patients in both groups was significantly reduced. There was a significant decrease in PDA size, this ratio was 1.72(0.92) in the acetaminophen group after the intervention and had a statistically significant decrease compared to the results before the intervention. ($P = 0.001$) In the ibuprofen group, it was equal to 1.74(1.02) which was significantly lower than before the intervention ($P = 0.024$). But PDA size at the end of treatment was not significantly different between acetaminophen and ibuprofen groups.

After the first course of treatment in the ibuprofen and acetaminophen groups, 43.33% and 46.66% of PDA s were closed, respectively, which was not significantly different between the two groups ($P = 0.979$). After the second course of treatment, PDA closure was observed in 33.3% and 26.66% of ibuprofen and acetaminophen groups respectively, and there was no statistically significant difference between the two groups ($P = 0.653$). The most common clinical complications in patients receiving acetaminophen and ibuprofen were short-term hyperbilirubinemia (26.66% and 43.33%, respectively), which was significantly higher in the ibuprofen group ($p = 0.03$).

Conclusion: Although the rate of PDA closure with oral acetaminophen compared to oral ibuprofen was not different, the incidence of side effects in acetaminophen group was lower than ibuprofen and this drug can be a suitable alternative for use in the treatment of preterm infants with PDA.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Mehralizadeh S, Kashaki M, Hadadi Z, Amirkashani D. Comparison between the Efficacy of Oral Acetaminophen and Ibuprofen in the Treatment of Preterm Infants with PDA (A Clinical Trial). Razi J Med Sci. 2023;30(3): 1-10.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

مقدمه

مجرای شریانی راه ارتباطی بزرگی است که به طور عادی در جنین باز بوده و تنه شریان اصلی ریوی را به آئورت نزولی وصل کرده و بخش عمده خون قلب راست به جریان خون سیستمیک منتقل می‌شود. (۱) علل متعددی باعث بسته شدن مجرای شریانی می‌شود، با افزایش فشار اکسیژن شریانی با تهویه ریه‌ها پس از تولد مجرا بسته می‌شود، در واقع تعادل بین اثرات منقبض کننده اکسیژن و گشادکننده پروستاگلاندین‌ها بر روی باز ماندن شریان نقش اساسی دارد. (۲) اثر این مواد بستگی به سن داخل رحمی نوزاد داشته و در نوزاد نارس این اختلال شیوع بیشتری دارد. (۳) مجرای شریانی باز یا PDA (Patent Ductus Arteriosus) یکی از اختلالاتی است که در ارتباط با افزایش مرگ و میر در نوزادان نارس، به ویژه در نوزادان نارس زیر ۳۴ هفته جنینی، می‌باشد (۴). در بیشتر نوزادان نارس به تدریج با افت فشار شریان ریوی بعد از تولد و عدم انقباض مجرای شریانی، می‌تواند باعث شانت حجم زیادی از خون حتی در چند ساعت بعد از تولد شود. شانت خون زیاد، از محل مجرا باعث افزایش جریان خون ریوی و همچنین باعث کاهش جریان خون سیستمیک می‌شود (۵). نوزادان با کاهش گردش خون سیستمیک در معرض عوارض زیادی مانند افزایش فشار سیستولیک و دیاستولیک، نبض پر یا باندینگ، افزایش نیاز به اکسیژن، ادم ریوی، تاکیکاردی، پره کوردیوم فعال، نار سایی قلبی، خونریزی داخل مغزی، خونریزی ریوی و انتروکولیت نکروزان هستند (۶). نوزادان با میزان بروز PDA طی دو دهه اخیر به میزان معنی داری افزایش یافته است که به علت افزایش در میزان زنده ماندن نوزادان نارس تر می‌باشد. علیرغم شیوع نسبتاً بالای PDA در نوزادان نارس، همچنان الگوی درمانی مشخصی در جهت بهبود این بیماران وجود ندارد. گزینه‌های اصلی درمانی PDA شامل انسداد مجرا با جراحی و یا استفاده از دارو‌ها از جمله مهارکننده‌های پروستاگلاندین سنتتاز می‌باشد (۷). مطالعات قبلی گزارش کردند که جراحی منجر به عوارضی که مهمترین آن‌ها شامل پنوموتوراکس، شیلوتوراکس، عفونتها و نهایتاً افزایش میزان مرگ و میر می‌باشند (۸). به همین منظور، گزینه جراحی در جهت درمان PDA تا

حدود زیادی محدود شده است. لذا، پیدا کردن یک گزینه درمانی مناسب در جهت بهبود بدون عارضه PDA در نوزادان نارس برای افزایش حیات نوزادان نارس بسیار ارزشمند می‌باشد. ایندومتاسین اولین داروی مورد استفاده و مهارکننده پروستاگلاندین سنتتاز می‌باشد که برای درمان PDA استفاده شده است (۹). اما با توجه به عوارض نسبتاً شایع آن، تلاش برای جایگزین کردن این دارو انجام شد و سرانجام سازمان غذا و داروی آمریکا اجازه مصرف ایبوپروفن لیزین (نئوپروفن) را به شکل وریدی برای نوزادان نارس دچار PDA صادر کرد (۴). در حال حاضر و با توجه به نتایج مطالعات قبلی، به طور عمده از ایبوپروفن برای بستن PDA استفاده می‌شود (۱۰، ۱۱). مصرف ایبوپروفن همانند ایندومتاسین موثر بوده و مزیت بروفن آن است که جریان خون مزانتریک و کلیه‌ها را نسبت به ایندومتاسین کمتر کاهش می‌دهد و عوارض کلیوی کمتری دارد (۱۲). اگرچه مطالعات دراز مدت در زمینه اثر سودبخش ایبوپروفن بر کارکرد مغز نوزادان نارس و تکامل آنها هنوز در دسترس نیست و مطالعات پیگیری این نوزادان تا سن ۱۸ ماهگی و سپس تا رسیدن به سن مدرسه مورد نیاز می‌باشد (۱۳). مطالعات اخیر همچنین نشان دادند که استامینوفن نیز می‌تواند به طور موثری برای درمان PDA در نوزادان نارس به کار گرفته شود (۱۱). با این وجود مصرف این دارو (به صورت خوراکی و تزریقی) به طور گسترده‌ای در مطالعات کارآزمایی بالینی بررسی نشده است و لذا به طور یقین نمی‌توان تاثیر آن بر روی بهبود PDA در نوزادان نارس را ارائه کرد. از سوی دیگر مطالعات اخیر تاثیر مثبت و بدون عارضه تزریق این دارو و همچنین داروی ایبوپروفن را در بهبود PDA مورد بررسی قرار دادند. با توجه به اینکه مطالعات کارآزمایی بالینی اخیر تاثیر تزریق این دارو را به طور جداگانه بررسی کردند، انجام یک مطالعه بر روی مقایسه مصرف خوراکی دو داروی استامینوفن و ایبوپروفن در بهبود PDA در نوزادان نارس ارزشمند بوده و کمک زیادی به انتخاب بهترین گزینه درمانی در آنها خواهد داشت. به همین منظور، جهت انتخاب بهترین گزینه دارویی، در این مطالعه کارآزمایی بالینی تاثیر مصرف خوراکی دو داروی استامینوفن و ایبوپروفن در نوزادان نارس دچار PDA مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک سو کور با گروه های موازی می باشد که در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با کد اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد IRCT20211010052715N1 ثبت شده و در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد IR.IUMS.FMD.REC.1400.050 به تصویب رسیده است. این مطالعه بر روی ۶۰ نوزاد نارس با تشخیص مجرای شریانی باز بستری شده در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان اکبرآبادی تهران از اردیبهشت ماه تا آبان ماه سال ۱۴۰۰ انجام شده است.

معیارهای ورود به مطالعه نوزادان نارس (با سن حاملگی ۲۶ تا ۳۷ هفته) با تشخیص قطعی PDA بین ۲۴ تا ۷۲ ساعت ابتدای زندگی از طریق روش اکوکاردیوگرافی، علائم بالینی PDA فعال از نظر همودینامیکی و معیارهای خروج شامل عفونت های تهدید کننده حیات، شواهد بالینی یا رادیوگرافیک انتروکولیت نکروزان، شواهدی از خونریزی در ارگان ها، پلاکت کمتر از ۵۰ هزار عدد در میلی لیتر، نارسایی کبدی، ناهنجاری های مادرزادی، نارسایی کلیوی، سندرم های متابولیکی و ژنتیکی، سندرم هایپوپلازیای ریوی، آنومالی های قلبی مادرزادی و سایر ناهنجاری های کشنده، هایپر بیلیروبینمی منجر به تعویض خون و عدم رضایت والدین به شرکت در مطالعه بود. بر اساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه اطلاعات دموگرافیک مربوط به نوزادان (سن تولد، قد و وزن، جنسیت، مدت زمان بستری در NICU، نوع زایمان، سن بارداری، سن مادر و سابقه بیماری زمینه ای در مادران ثبت گردید سپس نوزادان به صورت تصادفی در ۲ گروه دریافت کننده ایبوپروفن خوراکی (N=۳۰) و استامینوفن خوراکی (N=۳۰) قرار گرفتند.

بر اساس مطالعه Oncel (۹) تعداد نمونه با استفاده از رابطه زیر در هر گروه به دست آمد:

$$n \geq 2 \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

که در آن

احتمال خطای نوع اول: $\alpha = 0.05 \Rightarrow z_{\alpha} = 1.96$

احتمال خطای نوع دوم: $\beta = 0.2 \rightarrow Z_{\beta} = 0.84$

اندازه اثر: 0.75

$$n = 2 \frac{(1.96+0.84)^2}{(0.75)^2} = 30$$

تجویز و استفاده از داروها در روز دوم تا چهارم زندگی نوزادان انجام شد. داروی استامینوفن به صورت قطره خوراکی (با دوز ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) در هر دوز و با فاصله ۶ ساعت به مدت ۷۲ ساعت تجویز شد و در صورت اثبات تداوم باز ماندن مجرای شریانی در اکو کنترل، برای بیماران نوبت دوم دوره درمانی نیز انجام شد. شربت ایبوپروفن نیز از طریق خوراکی (با دوز ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن در روز اول و سپس با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم در روز دوم و سوم) در فواصل ۲۴ ساعته برای ۳ نوبت تجویز شد. میزان و مدت زمان بسته شدن PDA، بر اساس یافته های اکوگرافی گرافی و همچنین میزان مرگ و میر در نوزادان هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. همچنین در طول مطالعه بیماران کاملاً تحت نظر پزشک متخصص مربوطه بوده و بروز هر گونه اثرات جانبی نظیر انتروکولیت نکروزان، نارسایی کلیوی، مشکلات گوارشی و ... ثبت گردید. نهایتاً میزان بهبود PDA همراه با سایر اندیکاسیون درمانی در هر دو گروه قبل و پس از درمان مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. در نهایت پس از جمع آوری اطلاعات، داده ها در نرم افزار آماری SPSS وارد شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده ها از نرم افزار SPSS ورژن ۲۲ استفاده شد. نتایج حاصله برای متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف استاندارد (Mean \pm SD) و (Median, IQR) و برای متغیرهای کیفی طبقه ای به صورت درصد بیان گردید. برای مقایسه متغیرهای کمی از Mann-Whitney U Test و t مستقل و برای بررسی ارتباط متغیرهای کیفی از Chi-Square Test استفاده شد. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج مشخصات دموگرافیک در کودکان نشان داد که به لحاظ متغیر جنسیت فراوانی جنسیت پسر و دختر

این میزان در بین دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت ($P=0.9/79$). در دوره دوم در مان در گروه ایبوپروفن و استامینوفن به ترتیب در ۱۰ نوزاد (%) شده بود و بین دو گروه تفاوت آماری معناداری وجود نداشت ($P=0.653$). (نمودار ۱)

یافته‌های جدول ۲ نشان می‌دهد، سایز PDA در گروه استامینوفن و ایبوپروفن در ابتدای شروع درمان به ترتیب برابر با $2/85$ ($0/48$) و $2/81$ ($0/75$) بود که تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند اما در انتهای دوره‌ی درمانی بیماران نیز در هر دو گروه کاهش قابل توجهی در سایز PDA مشاهده شد، به صورتی که این نسبت، بعد از مداخله در گروه استامینوفن برابر با $1/72$ ($0/92$) بود و نسبت به قبل از مداخله از نظر آماری کاهش معناداری نداشت ($P=0/001$) و در گروه

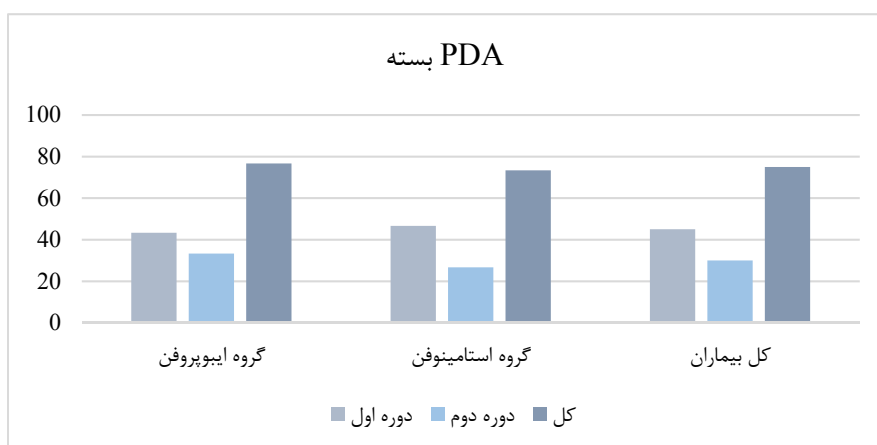
در گروه استامینوفن و ایبوپروفن خوراکی به ترتیب برابر با 16 ($53/3$ ٪)، 14 ($46/7$ ٪) و 17 ($56/7$ ٪) و 13 ($43/3$ ٪) بوده است. میانگین سن حاملگی در بیماران برابر با $33/15 \pm 6$ هفته بود. در مجموع $78/33$ ٪ از بیماران تحت زایمان سزارین قرار گرفته بودند. میانگین وزن کل نوزادان در زمان تشخیص برابر با $562/48 \pm 1982/23$ گرم بود. $26/66$ ٪ از بیماران دارای Large PDA بودند.

نتایج تحلیل‌های آماری نیز نشان داد میانگین سن حاملگی و وزن نوزادان در دو گروه دریافت کننده استامینوفن و ایبوپروفن از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت ($p=0/14$, $p=0/746$) (جدول ۱).

پس از دوره اول درمان در گروه ایبوپروفن و استامینوفن به ترتیب در ۱۳ نوزاد ($43/33$ ٪) و ۱۴ نوزاد ($46/66$ ٪) از بیماران PDA بسته شده بود، که

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار سن حاملگی و وزن بیماران

متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار	حداقل-حداکثر
گروه استامینوفن	سن حاملگی (هفته)	۲۶-۳۶
	گروه ایبوپروفن	۲۷-۳۵
	کل بیماران	۲۶-۳۶
گروه استامینوفن	وزن بیماران (گرم)	۹۴۵-۲۶۰۰
	گروه ایبوپروفن	۸۴۵-۲۲۴۳
	کل بیماران	۸۴۵-۲۶۰۰



نمودار ۱- توزیع فراوانی بسته شدن PDA پس از هر دوره درمانی براساس اکوکاردیوگرافی

جدول ۲- مدین (Median) و IQR سایز PDA قبل و بعد از مداخله در بیماران هر گروه

*p-value	سایز PDA ثانویه (بعد از مداخله) (mm) Median(IQR)	سایز PDA اولیه (قبل از مداخله) (mm) Median(IQR)	متغیرها (گرم)
۰/۰۰۱	۱/۷۲(۰/۹۲)	۲/۸۵(۰/۴۸)	گروه استامینوفن
۰/۰۲۴	۱/۷۴(۱/۰۲)	۲/۸۱(۰/۷۵)	گروه ایبوپروفن
	۰/۵۳۱	۰/۸۴۲	**p-value

*مقایسه سایز PDA قبل و بعد از مداخله (آزمون مدین و IQR)

**مقایسه سایز PDA بین دو گروه در هر مرحله از مداخله (آزمون مدین و IQR)

جدول ۳- مقایسه عوارض جانبی داروها پس از مداخله در بین دو گروه درمانی

p-value*	ایبوپروفن	استامینوفن	علائم
	دارد	دارد	
	تعداد (درصد فراوانی)	تعداد (درصد فراوانی)	
۰/۴۲	۴ (۱۳٪/۳۳)	۲ (۶٪/۶۶)	لیگوری
۰/۰۱	۳ (۱۰٪)	۰ (۰٪)	انتروکولیت نکروزان (NEC)
۰/۰۳	۱۳ (۴۳٪/۳۳)	۸ (۲۶٪/۶۶)	هایپربیلی روبینمی
۰/۰۴	۲ (۶٪/۶۶)	۰ (۰٪)	خونریزی گوارشی
۰/۲۴	۳	۱	فوت

معناداری نداشت ($P = ۰/۴۱۲$).
عوارض جانبی NEC ($p = ۰/۰۱$)، هایپر بیلیروبینمی ($p = ۰/۰۳$) و خونریزی گوارش ($p = ۰/۰۴$) در بیماران که ایبوپروفن دریافت کرده بودند، نسبت به گروه دریافت کننده استامینوفن، از نظر آماری به طور معناداری شایع تر بود ($p < ۰/۰۵$).

یافته های جدول ۳ نشان می دهد شایع ترین عوارض بالینی در بیماران دریافت کننده استامینوفن و ایبوپروفن، در کوتاه مدت هایپر بیلیروبینمی (به ترتیب ۲۶/۶۶٪ و ۴۳/۳۳٪) بوده است که در گروه دریافت کننده ایبوپروفن شیوع آن به طور معناداری بالاتر بود ($p = ۰/۰۳$).

به طور کلی ۴ بیمار (۶/۶۶٪) فوت شدند که از این تعداد به ترتیب ۱ و ۳ نفر در گروه استامینوفن و ایبوپروفن قرار گرفته بودند اما بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($p = ۰/۲۴$).

میانگین روزهای مورد نیاز برای بسته شدن PDA در گروه دریافت کننده استامینوفن و ایبوپروفن به ترتیب برابر با $۳/۶۷ \pm ۰/۴۶$ و $۳/۹۵ \pm ۰/۶۳$ روز بوده است که

ایبوپروفن نیز برابر با $۱/۷۴ (۱/۰۲)$ بود که آن هم نسبت به قبل از مداخله از نظر آماری کاهش معناداری نداشت ($p = ۰/۰۲۴$).

اما سایز PDA در انتهای دوره درمانی در بین گروه دریافت کننده استامینوفن و ایبوپروفن تفاوت معناداری نداشت ($P = ۰/۵۳۱$).

نسبت LA/AO در گروه استامینوفن و ایبوپروفن در ابتدای شروع درمان به ترتیب برابر با $۱/۵۷ \pm ۰/۴۲$ و $۱/۷۴ \pm ۰/۵۶$ می باشد که تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند و در انتهای دوره درمانی بیماران نیز در هر دو گروه کاهش قابل توجهی در نسبت LA/AO مشاهده شد، به صورتی که این نسبت، بعد از مداخله در گروه استامینوفن برابر با $۱/۲۰ \pm ۰/۳۶$ بود و نسبت به قبل از مداخله از نظر آماری کاهش معناداری نداشت ($P = ۰/۰۱۳$) و در گروه ایبوپروفن نیز برابر با $۱/۳۸ \pm ۰/۴۰$ بود که آن هم نسبت به قبل از مداخله از نظر آماری کاهش معناداری نداشت ($P = ۰/۰۱۷$).

اما نسبت LA/AO در انتهای دوره درمانی در بین گروه دریافت کننده استامینوفن و ایبوپروفن تفاوت

از نظر آماری نیز تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0/42$).

بحث

PDA در نوزادان نارس اغلب با عوارض زیادی همراه است و در میان روش‌های مختلف درمانی، به نظر می‌رسد که دارودرمانی درمان انتخابی مناسب قبل از مداخله جراحی باشد، زیرا ایمنی و اثربخشی آن در درمان PDA در نوزادان نارس ثابت شده است (۱۴). از راه‌های درمان PDA می‌توان به ایندومتاسین یا ایبوپروفن خوراکی که مهارکننده سیکلواکسیژناز ۱، ۲ هستند اشاره نمود اما این داروها با عوارض جانبی همراه هستند (۱۵، ۱۶) و براساس مطالعات قبلی، نوزادان نارس که با استامینوفن خوراکی درمان می‌شوند عوارض جانبی کمتری را نشان می‌دهند (۱۷).

El-Mashad و همکاران در مطالعه‌ای اثربخشی و عوارض جانبی سه داروی مهارکننده پروستاگلاندین پاراستامول، ایندومتاسین و ایبوپروفن را در نوزادان نارس مقایسه کردند. پاراستامول به اندازه ایندومتاسین و ایبوپروفن در بستن PDA در نوزادان نارس مؤثر بود و عوارض جانبی کمتری (عمدتاً بر عملکرد کلیه، تعداد پلاکت‌ها و خونریزی GIT) داشت (۱۸). مطالعه حاضر نیز نشان داد که استامینوفن خوراکی به اندازه ایبوپروفن خوراکی برای بسته شدن PDA در نوزادان نارس مؤثر است که با یافته‌های ما همخوانی دارد.

مطالعه حاضر نشان داد که میزان بسته شدن PDA در گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن و استامینوفن از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت ($p = 0/653$). در مطالعه Meena و همکاران در سال ۲۰۲۰ میزان بسته شدن مجرا با ایندومتاسین، پاراستامول و ایبوپروفن نیز تفاوت آماری معناداری را نشان نداد که با یافته‌های ما همراستاست (۱۹). همچنین El-Mashad و همکاران نیز نشان دادند که میزان بسته شدن PDA با پاراستامول، ایندومتاسین و ایبوپروفن به ترتیب ۸۰، ۸۱ و ۷۷ درصد بود و تفاوت معنی‌داری را مشاهده نکردند (۱۸).

در مطالعه حاضر با مقایسه عوارض جانبی هر دو دارو،

شایع‌ترین عوارض در بیماران دریافت‌کننده استامینوفن و ایبوپروفن، هایپربیلیروبینمی بوده است اما در گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن به طور معناداری شایع‌تر بود ($p = 0/03$). با این وجود افزایش بیلی روبین در هیچ کدام از بیماران در حدی نبوده است که منجر به تعویض خون در بیماران شود و با توجه به اینکه هایپربیلیروبینمی در نوزادان وابسته به فاکتورهای متعدد می‌باشد بنابراین به طور قطع نمی‌توان این عارضه را علت مصرف این داروها بیان کرد. یافته‌های مبتنی بر NEC ($p = 0/01$)، هایپربیلیروبینمی ($p = 0/03$) و خونریزی گوارشی ($p = 0/04$) در بیمارانی که ایبوپروفن دریافت کرده بودند، نسبت به گروه دریافت‌کننده استامینوفن، از نظر آماری به طور معناداری شایع‌تر بود. مطالعات پیشین نیز با یافته‌های ما مطابقت داشت (۱۹، ۲۰).

در مطالعه Yang و همکاران نتایج نشان داد که هر دو داروی ایبوپروفن و استامینوفن، به طور یکسان در درمان مجرای شریانی باز اثرگذاری داشتند. از طرفی، هایپربیلیروبینمی در گروه استامینوفن، تا حدی کم‌تر از گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن بود. که با یافته‌های ما مطابقت دارد. در نهایت اینگونه نتیجه‌گیری کردند که استامینوفن در مقایسه با ایبوپروفن می‌تواند به عنوان داروی اولیه برای درمان مجرای شریانی باز در نوزادان نارس به کار گرفته شود (۲۱).

در مطالعه‌ای که Dani و همکاران در سال ۲۰۱۶ انجام دادند، اثربخشی و سلامت استامینوفن تزریقی با ایبوپروفن در پیشگیری و درمان PDA نوزادان نارس، مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که استامینوفن، ضمن اثربخشی بالاتر در درمان PDA، عوارض بسیار کمتری نسبت به ایبوپروفن داشته است که با یافته‌های مطالعه حاضر همراستا می‌باشد (۲۲).

در مطالعه دیگری Aikio و همکاران که به بررسی تجویز زودهنگام استامینوفن برای نوزادان نارس پرداختند و نتایج نشان داد که استفاده زودهنگام از استامینوفن می‌تواند میزان بروز مجرای شریانی باز را در آن‌ها کاهش می‌دهد (۲۳).

نتایج مطالعه مهرعلی‌زاده و همکاران که به اثربخشی

ibuprofen and intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2013;89:33-9.

3. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U, et al. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *The J Pediatr*. 2013;163(2):406-11. e4.

4. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Aune D, Mbuagbaw L, Veroniki AA, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Mar 27;319(12):1221-1238.

5. Luecke CM, Liviskie CJ, Zeller BN, Vesoulis ZA, McPherson C. Acetaminophen for Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low-Birth-Weight Neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017 Nov-Dec; 22(6): 461-466.

6. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child*. Ed. 2012;97(4):F279-83.

7. Sivanandan S, Bali V, Soraisham AS, Harabor A, Kamaluddeen M. Effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2013;30(9):745-50

8. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Aune D, Mbuagbaw L, Veroniki A-A, et al. Effectiveness and safety of treatments used for the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7):e011271.

9. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2014;164(3):510-4.e1.

10. Terrin G, Conte F, Scipione A, Bacchio E, Conti MG, Ferro R, et al. Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Ital J Pediatr*. 2014;40(1):21.

11. Dash SK, Kabra NS, Avasthi BS, Sharma SR, Padhi P, Ahmed J. Enteral paracetamol or intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2015;52(7):573-8.

12. Barzilay B, Youngster I, Batash D, Keidar R, Baram S, Goldman M, et al. Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.

ایبوپروفن خوراکی و استامینوفن داخل وریدی پرداختند نیز نشان داد که اثربخشی ایبوپروفن خوراکی و استامینوفن وریدی در بسته شدن مجرای سرخرگی باز یکسان بوده و میزان بروز عوارض ناشی از دارو نیز بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (۲۴). که با یافته‌های ما مطابقت ندارد.

با توجه به مطالعات پیشین و یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان گفت که استامینوفن می‌تواند مزایای درمانی مهمی نسبت به NSAIDها (به عنوان مثال، ایندومتاسین و ایبوپروفن) ارائه دهد، زیرا استامینوفن اثر منقبض کننده عروق محیطی ندارد و می‌تواند به نوزادانی با موارد منع بالینی برای NSAIDها داده شود (۲۵). با این وجود باید توجه داشت که متابولیسم استامینوفن با افزایش سن نوزادان تغییر می‌کند و اثرات کبدی در نوزادان کمتر از کودکان بزرگتر است (۲۶).

محدودیت‌های مطالعه: از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم نمونه پایین، نوع وابستگی به اکسیژن (ونتیلاتور، CPAP و...) و تعداد روزهای وابستگی و نیاز یا عدم نیاز به اینوتروپ اشاره نمود.

نتیجه‌گیری

میزان بسته شدن PDA با تجویز استامینوفن یا ایبوپروفن خوراکی تفاوتی نداشت، بروز عوارض در استامینوفن کمتر از ایبوپروفن بود و این دارو می‌تواند جایگزین مناسبی برای استفاده در درمان نوزادان نارس دارای PDA باشد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از مرکز توسعه تحقیقات بالینی حضرت علی اصغر و مرکز توسعه تحقیقات بالینی شهید اکبرآبادی جهت همکاری در انجام این مطالعه کمال تشکر را دارند.

References

- Chan N, Law C, Kwan K. Ibuprofen versus indomethacin treatment of patent ductus arteriosus: comparative effectiveness and complications. *Hong Kong Med J*. 2014;20(3):205-12.
- Yang EM, Song ES, Choi YY. Comparison of oral

2012;97(2):F116-9.

13. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2011;158(4):549-54.e1.

14. Alan S, Kahvecioglu D, Erdeve O, Atasay B, Arsan S. Is paracetamol a useful treatment for ibuprofen-resistant patent ductus arteriosus? *Neonatology*. 2013;104(3):168-169.

15. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 27;1(1):CD010061.

16. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):Cd003481.

17. Kimani S, Surak A, Miller M, Bhattacharya S. Use of combination therapy with acetaminophen and ibuprofen for closure of the patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Paediatr Child Health*. 2020 May 21;26(4):e177-e83.

18. El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):233-40.

19. Meena V, Meena DS, Rathore PS, Chaudhary S, Soni JP. Comparison of the efficacy and safety of indomethacin, ibuprofen, and paracetamol in the closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates - A randomized controlled trial. *Ann Pediatr Cardiol*. 2020 Apr-Jun;13(2):130-5.

20. Yurttutan S, Oncel MY, Arayıcı S, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 May;26(8):825-7.

21. Yang EM, Song ES, Choi YY. Comparison of oral Ibuprofen and intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(1):33-9.

22. Dani C, Poggi C, Mosca F, Schena F, Lista G, Ramenghi L, et al. Efficacy and safety of intravenous paracetamol in comparison to ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: study protocol for a randomized control trial. *Trials*. 2016;17:182.

23. Aikio O, Härkin P, Saarela T, Hallman M. Early paracetamol treatment associated with lowered risk of persistent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(12):1252-6.

24. Mehralizadeh S, Mirmohammadkhani M, Kalantarzade A. Efficacy and complications of oral ibuprofen and intravenous acetaminophen in closure of patent ductus arteriosus of preterm neonates.

Tehran Univ Med J. 2019;77(8):491-97.

25. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1618-e21.

26. Jacqz-Aigrain E, Anderson BJ. Pain control: non-steroidal anti-inflammatory agents. *Semin Fetal Neonatal Med*. Aug 2006;11(4):251-9