

## مقایسه‌ی نتایج درمانی و عوارض ایبوپروفن خوراکی و استامینوفن داخل وریدی در بسته‌شدن مجرای سرخرگی بازمانده در نوزادان نارس

### چکیده

دریافت: 1398/03/14 ویرایش: 1398/03/22 پذیرش: 1398/08/23 آنلاین: 1398/08/30

سمیرا مهرعلی‌زاده<sup>1\*</sup>، مجید میرمحمدخانی<sup>2</sup>، آیلین کلانترزاده<sup>3</sup>

**1-** گروه قلب کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.  
**2-** مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.  
**3-** پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

**زمینه و هدف:** مجرای شریانی باز یک یافته‌ی شایع در نوزادان نارس است که می‌تواند باعث ایجاد عوارض خطیری مانند خونریزی داخل مغزی، انتروکولیت نکرروزان و دیسپلازی ریوی شود. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثربخشی ایبوپروفن خوراکی و استامینوفن داخل وریدی در بسته‌شدن مجرای سرخرگی بازمانده‌ی نوزادان نارس بود. **روش بررسی:** در این مطالعه‌ی تحلیلی-مقطعی که در بیمارستان امیرالمومنین (ع) سمنان از اردیبهشت 1391 تا دی 1395 انجام شد، تمامی نوزادان نارس مبتلا به مجرای سرخرگی بازمانده که تحت درمان با یکی از دو داروی استامینوفن تزریقی و ایبوپروفن خوراکی قرار گرفته بودند، به روش تمام‌شماری انتخاب شدند. یافته‌های اکوکاردیوگرافی قلب و نیز عوارض ناشی از این دو دارو پیش و پس از انجام درمان در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** 24 نوزاد (62/5%) با سن حاملگی  $31/46 \pm 3/43$  هفته مورد بررسی قرار گرفتند. هیچیک از خصوصیات مربوط به اکوکاردیوگرافی در دو گروه درمان در زمان‌های پیش و پس از درمان و نیز عوارض ناشی از داروها، تفاوت معناداری با هم نداشت. متوسط تعداد دوره‌های درمانی در نوزادان تحت درمان با ایبوپروفن خوراکی ( $1/0 \pm 06/25$ )، تفاوت معناداری با نوزادان تحت درمان با استامینوفن وریدی ( $1/25 \pm 0/46$ ) نداشت ( $P=0/190$ ). وضعیت بسته‌شدن مجرای سرخرگی بازمانده در دو گروه درمان در پایان دوره‌ی اول ( $P=0/112$ ) و دوم درمانی ( $P=0/386$ )، تفاوت معناداری با هم نداشت.

**نتیجه‌گیری:** اثربخشی ایبوپروفن خوراکی و استامینوفن داخل وریدی در بسته‌شدن مجرای سرخرگی بازمانده یکسان بوده و میزان بروز عوارض ناشی از دارو نیز در دو گروه تفاوتی نداشت.

**کلمات کلیدی:** استامینوفن، ایبوپروفن، تزریق داخل وریدی، مجرای سرخرگی بازمانده، نوزاد نارس.

\*نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان حضرت علی‌اصغر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، گروه قلب کودکان.

تلفن: 021-22226127

E-mail: mehralizadehmd@yahoo.com

### مقدمه

بسته می‌شود و چنانچه این مجرا باز بماند تحت عنوان مجرای سرخرگی بازمانده (PDA) نیازمند پیگیری و اقدامات درمانی خواهد بود. گزینه‌های درمانی PDA، بیشتر شامل جراحی و یا دارودرمانی با مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز است. پژوهش‌های پیشین برخی پیامدهای منفی و وخیم درمان از طریق جراحی را آشکار کرده‌اند که از آن میان می‌توان به پنوموتوراکس، شیلوتوراکس و عفونت اشاره

مجرای شریانی، راه ارتباطی بزرگی است که به‌طور طبیعی در جنین باز بوده و سبب می‌شود که قسمت اصلی خون قلب راست به علت مقاومت بالای عروق ریوی به جای ریه‌ها، به جریان عمومی خون منتقل شود. در نوزاد رسیده در چند ساعت اول تولد این مجرا

دارویی، مسمومیت‌زایی مهمترین مسئله‌ای است که این داروها را متمایز می‌کند. عوارض جانبی آنها را می‌توان به دو دسته‌ی اثرات کوتاه‌مدت برگشت‌پذیر (مانند کاهش پرفیوژن اندامی و کاهش عملکرد کلیه‌ها) و اثرات بلندمدت (مانند بیماری مزمن ریوی و تخریب رشد عصبی) تقسیم کرد. مقایسه‌ی عوارض جانبی کوتاه‌مدت این دو دارو، مزایای ایبوپروفن را بر ایندومتاسین نشان می‌دهد. بنابراین با توجه به عوارض جانبی بالقوه‌ی این دو دارو و همچنین موارد زیاد کنترااندیکاسیون مصرف آنها، یافتن یک داروی جایگزین موثر و ایمن، ضروری به‌نظر می‌رسد. برخی مطالعات جدیدی که در سال‌های گذشته انجام شده‌اند، نشان می‌دهند که استامینوفن وریدی که دارویی رایج از نوع ضد درد و تب‌بر است، می‌تواند به‌طور موثری، برای درمان مجرای شریانی بازمانده در نوزادان نارس به‌کار گرفته شود، درعین‌حال که عوارض جانبی چندانی در مورد آن گزارش نشده است.<sup>15</sup>

مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی اثربخشی ایبوپروفن خوراکی و استامینوفن داخل وریدی در بسته‌شدن مجرای سرخرگی بازمانده‌ی نوزادان نارس انجام شد.

## روش بررسی

مطالعه در قالب یک مطالعه تحلیلی-مقطعی Cross-sectional پنج ساله برنامه‌ریزی شد. پس از دریافت تاییدیه از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه، پرونده‌های بالینی بایگانی‌شده‌ی نوزادان نارس متولدشده در بیمارستان امیرالمومنین (ع) سمنان، از فروردین 1391 تا دی 1395 مورد بررسی قرار گرفتند. تمام نوزادان نارس متولد شده توسط فوق‌تخصص نوزادان معاینه شده و در صورت وجود سوفل قلبی و یا نبض Bound همچنین وابستگی به اکسیژن و یا نارسایی قلبی جهت انجام اکوکاردیوگرافی ارجاع شدند. سپس اکوکاردیوگرافی ترانس‌توراسیک برای نوزادان انجام گرفت. پس از بررسی کامل قلب در صورت وجود ناهنجاری مادرزادی نوزاد از مطالعه خارج شد. در صورت وجود مجرای شریانی، قطر مجرا، میزان شنت، نسبت left atrium and aorta ratio (LA/Ao) و عملکرد قلب مورد بررسی قرار گرفتند. نوزادان نارس که شنت در آنها براساس نسبت LA/Ao بالاتر از 1/2 بود و شنت چشمگیری برقرار بود، انتخاب شده و جهت ورود

کرد، چرا که به هر حال بیمار هدف، یک نوزاد نارس است که به‌طور مسلم انجام جراحی را با مشکل روبه‌رو خواهد ساخت. از سویی در بیش‌تر از 40% موارد، فلج تارهای صوتی و اثر آن بر تغذیه و اختلالات تنفسی نیز در پی انجام جراحی PDA گزارش شده است.<sup>2,1</sup> مطالعات جدیدتر، ارتباط بین انسداد مجرای شریانی بازمانده از طریق جراحی را با ناهنجاری‌های رشدی عصبی، بیماری مزمن ریوی و رتیئوپاتی شدید نوزادان نارس نیز تایید کرده‌اند که این موارد نیز فواید انجام جراحی را در درمان این عارضه زیر سوال می‌برد.<sup>3,4</sup> افزون‌بر عوارض تحمیل شده‌ی ناشی از جراحی، در برخی موارد انسداد این مجرا از طریق جراحی نتوانسته است وضعیت بالینی نوزادان مبتلا به این بیماری را بهبود بخشد، بنابراین پژوهشگران با روی‌آوردن به سمت درمان‌های کم‌تر تهاجمی، سعی در حصول نتیجه بهتری را در این باره داشته‌اند، چرا که باور بر این است انسداد این مجرا از طریق دارودرمانی می‌تواند از بروز اختلال در رشد آلونولار (که در بسیاری از موارد انسداد این مجرا با جراحی روی می‌دهد)، جلوگیری کند.<sup>5-7</sup>

در بیشتر کشورها، دو نوع مهارکننده‌ی سیکلواکسیژناز موجود است که به‌طور عمده و استاندارد برای بستن مجرای شریانی بازمانده به‌کار گرفته می‌شود، این دو عبارتند از: ایندومتاسین و ایبوپروفن لیزین. هر کدام از این داروها نقاط قوت و ضعف خاصی دارند و عمدتاً به‌دلیل ملاحظات اقتصادی، بیش‌تر مؤسسات درمانی ترجیح می‌دهند تا فقط یکی از این دو دارو را در برنامه‌ی درمانی خود بگنجانند. از طرفی هنگامی که دوز استاندارد هر دارو اعمال می‌شود، میزان موفقیت بسته‌شدن مجرای شریانی بازمانده برای هر دو دارو، در حد مشابهی است.<sup>8-10</sup> میزان پاسخ واقعی در نوزادان بسیار کم وزن بین 40 تا 60% تخمین زده می‌شود، در حالی‌که دوز بهینه‌ی آنها در نوزادانی با سن بالاتر می‌تواند انسداد دایمی را در بیش از 90% نوزادان نارس به‌دنبال داشته باشد.<sup>9,11,12</sup> از طرف دیگر، باز شدن دوباره‌ی مجرا ممکن است در 20% نوزادانی که تحت این درمان‌ها قرار می‌گیرند، روی دهد.<sup>13</sup> همچنین افزایش سن نوزادان به بیش از 10 روز، میزان پاسخ آنها را کاهش می‌دهد.<sup>14</sup>

میزان به‌نسبت کم بسته‌شدن PDA در نوزادان بسیار کم وزن، نه به علت تفاوت‌های فارماکودینامیک، بلکه بیش‌تر ناشی از تفاوت‌های فارماکوکینتیک این دو دارو است.<sup>14</sup> باوجود فواید بالای این دسته‌ی

غیرپارامتریک آن (Mann-Whitney U test) برای متغیرهای کمی و Chi-square test یا Fisher's exact test. برای متغیرهای کیفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در تمام آزمون‌ها سطح اطمینان برابر 95% و سطح کمتر از 0/05 معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

طی مدت بررسی، در مجموع 24 نوزاد نارس وارد مطالعه شدند و در دو گروه استامینوفن وریدی (8 نوزاد) و ایبوپروفن خوراکی (16 نوزاد) مورد بررسی قرار گرفتند. توزیع وضعیت بسته‌شدن PDA در پایان دوره‌ی اول و دوم درمانی در نوزادان در جدول 1 آورده شده است. پس از دوره اول درمان، در گروه استامینوفن وریدی از هشت نوزاد، مجرای سرخرگی در 4 مورد بسته شده بود (50%) در حالی که مجرای سرخرگی در گروه ایبوپروفن خوراکی در 13 مورد از 16 نوزاد (81/3%) بسته شده بود. دو نفر از نوزادان گروه استامینوفن وریدی و یک نوزاد از گروه ایبوپروفن به علت بازماندن مجرا درمان مرحله دوم را گرفتند. در پایان دوره درمانی دوم در گروه استامینوفن وریدی در یک مورد مجرای سرخرگی همچنان باز مانده بود (50%). مورد درمان شده توسط ایبوپروفن خوراکی نیز در پایان مرحله دوم درمان همچنان باز مانده بود (100%). وضعیت بسته‌شدن PDA در دو گروه درمان در در پایان دوره‌ی اول و دوم درمانی، تفاوت معناداری با هم نداشت. میانگین و انحراف‌معیار زمان بسته‌شدن PDA در نوزادان تحت درمان با ایبوپروفن خوراکی،  $6/00 \pm 4/19$  روز و میانگین  $\pm$  انحراف‌معیار زمان بسته‌شدن PDA در نوزادان تحت درمان

به مطالعه معرفی شدند. پس از آماده شدن چک لیست شامل داده‌های دموگرافیک، شرح حال و وضعیت بالینی نوزادان، به صورت اتفاقی به دو گروه تقسیم شدند و استامینوفن وریدی یا ایبوپروفن خوراکی برای آنها آغاز گردید. گفتنی است که مطالعه به صورت دوسوکور انجام شده است. میزان استامینوفن وریدی  $15 \text{ mg/kg}$  وزن هر شش ساعت به مدت سه روز بوده است. (استامینوفن وریدی یا آمپول آپوتل [Uni-Pharma, Athens, Greece] حاوی  $150 \text{ mg/ml}$  بود).

ایبوپروفن خوراکی  $10 \text{ mg/kg}$  برای روز اول و  $5 \text{ mg/kg}$  برای روزهای دوم و سوم بوده است. (ایبوپروفن مصرفی از [SOHA Pharmaceutical Co., Karaj, Iran] حاوی  $100$  میلی‌گرم در هر پنج میلی‌لیتر بود). طی این مدت نوزادان از نظر بروز عوارضی مانند خونریزی گوارشی (شامل وجود خون در لوله معده و یا خون مخفی در مدفوع)، کاهش برون‌ده ادراری (کمتر از  $1 \text{ ml/kg/h}$ ) مورد بررسی قرار گرفتند. کراتینین سرم و پلاکت خون پیش از درمان و در پایان دوره سه روزه درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند.

کراتینین بیشتر از  $1/6 \text{ mg/dl}$  و پلاکت کمتر از  $50000$  در دسی‌لیتر جزء عوارض درمان در نظر گرفته شدند. همچنین رتینوپاتی در پایان هفته اول مورد بررسی قرار گرفت. پس از پایان دوره اول درمان تمام نوزادان بار دیگر تحت بررسی اکوکاردیوگرافیک قرار گرفتند و وجود مجرای شریانی و میزان شنت یا اندازه آن تحت بررسی دوباره قرار گرفت. در صورت باز ماندن مجرای شریانی در هر مورد، دوره دوم درمان انجام شد. پس از پایان دوره دوم درمان نیز اکوکاردیوگرافی انجام شد تا وضعیت بسته شدن مجرا مورد بررسی قرار گیرد. داده‌ها به کمک آزمون‌های Student's t-test یا معادل

جدول 1: توزیع وضعیت بسته‌شدن مجرای سرخرگی بازمانده (PDA) در نوزادان نارس به تفکیک نوع درمان دریافتی

P*	نوع درمان		وضعیت
	ایبوپروفن خوراکی تعداد(درصد)	استامینوفن وریدی تعداد(درصد)	
0/112	13(81/3)	4(50/0)	پایان دوره درمانی اول (24 نوزاد)
	3(18/8)	4(50/0)	بسته (بدون نیاز به درمان مجدد) باز (نیازمند درمان اضافه)
0/386	-(-)	1(50/0)	پایان دوره درمانی دوم (سه نوزاد)
	100	50/0	بسته (بدون نیاز به درمان مجدد) باز (نیازمند درمان اضافه)

\* آزمون آماری: Chi-square test, P<0/05 معنادار در نظر گرفته شد.

جدول 2: توزیع عوارض ناشی از درمان مجرای سرخرگی بازمانده (PDA) در نوزادان نارس به تفکیک نوع درمان دریافتی

P*	مجموع	نوع درمان		عوارض ناشی از درمان (بج مورد)
		استامینوفن وریدی	ایبوپروفن خوراکی	
		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	
0/667	1(100)	1(100)	-(-)	برونده ادراری کمتر از یک میلی گرم به ازای هر کیلو در ساعت در طی هشت ساعت گذشته
0/667	1(100)	1(100)	-(-)	سطح کراتینین سرم بالاتر از 1/6 mg/dl
0/333	1(100)	-(-)	1(100)	تعداد پلاکت کمتر از 50×10 <sup>9</sup> در لیتر
0/667	1(100)	1(100)	-(-)	خونریزی گوارشی
0/667	1(100)	1(100)	-(-)	رتینوپاتی

\* آزمون آماری: Fisher's exact test, P&lt;0/05 معنادار در نظر گرفته شد.

درمان PDA نوزادان نارس مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه 110 نوزاد نارس با سن حاملگی 25 تا 31 هفته، در دو گروه 55 نفره تقسیم شدند. در زمان 24 تا 72 ساعت بدو تولد، به این نوزادان استامینوفن تزریقی و ایبوپروفن داده شده و نتایج بین دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. تا سه روز پس از انجام مداخله، نوزادان از نظر ابتلا به PDA مورد مقایسه قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که استامینوفن ضمن اثربخشی بالاتر در درمان PDA، عوارض بسیار کمتری نسبت به ایبوپروفن داشته است. نویسندگان این مطالعه انجام آنرا با حجم نمونه‌های آماری بیش‌تر و رفع محدودیت‌های این مطالعه پیشنهاد کرده‌اند.<sup>16</sup> نتایج پژوهش Dang و همکاران که با هدف مقایسه‌ی اثربخشی و ایمنی استامینوفن در مقابل ایبوپروفن خوراکی بر روی 160 نوزاد نارس (با سن حاملگی کمتر از 34 هفته) صورت گرفت، نشان داد که هر دو دارو به‌طور یکسان در بسته‌شدن مجرای شریانی بازمانده اثرگذاری داشتند (81/2% در مقابل 78/8%) که این نتایج با یافته‌های مطالعه‌ی ما همخوانی داشت.<sup>17</sup>

در مطالعه‌ی حاضر، بررسی وضعیت درمان نوزادان دو گروه نشان داد که تفاوت آماری معناداری در وضعیت بسته‌شدن PDA بین نوزادان تحت درمان با ایبوپروفن و نوزادان تحت درمان با استامینوفن در پایان دوره‌ی اول درمانی مشاهده نشد. Oncel و همکارانش با ارزیابی اثربخشی و ایمنی استامینوفن در مقابل ایبوپروفن خوراکی برای درمان مجرای شریانی بازمانده در نوزاد نارس با سن حاملگی کمتر از 30 هفته که وجود مجرای شریانی بازمانده در آنها از طریق

با استامینوفن وریدی، 10/50±8/65 روز بود. بین زمان بسته‌شدن PDA در نوزادان دو گروه مورد بررسی تفاوت معناداری وجود نداشت (P=0/069). عوارض ناشی از درمان PDA در دو گروه در جدول 2 آمده است. همان‌طور که در جدول 2 مشاهده می‌شود، از پنج مورد عارضه مشاهده شده یک مورد (کاهش تعداد پلاکت) در گروه استامینوفن و چهار مورد (کاهش برونده ادراری، افزایش سطح کراتینین، خونریزی گوارشی و رتینوپاتی) در گروه ایبوپروفن روی داده است.

## بحث

یافته‌های مطالعه‌ی اخیر نشان داد که نتایج استفاده از ایبوپروفن خوراکی و استامینوفن داخل وریدی در بسته شدن PDA قابل مقایسه بوده و هر دو داروی ایبوپروفن خوراکی و استامینوفن داخل وریدی به یک میزان در بسته‌شدن PDA در نوزادان نارس موثر هستند. همچنین، تفاوتی بین میزان بروز عوارض ناشی از تجویز دو داروی یادشده در روند درمان این گروه از نوزادان وجود نداشته است.

در این مطالعه، همان‌طوری که انتظار می‌رفت و در فرضیات این مطالعه نیز بدان اشاره شده بود، تفاوت معناداری بین تاثیر ایبوپروفن خوراکی و استامینوفن داخل وریدی در بسته‌شدن PDA در نوزادان نارس مشاهده نشد. در مطالعه‌ای که Dani و همکاران انجام دادند، اثربخشی و سلامت استامینوفن تزریقی با ایبوپروفن در پیشگیری و

Dang و همکاران که با هدف مقایسه‌ی اثربخشی و ایمنی استامینوفن در مقابل ایبوپروفن خوراکی بر روی 160 نوزاد نارس (با سن حاملگی کمتر از 34 هفته) صورت گرفت، خونریزی گوارشی در گروه استامینوفن تا حدی کمتر از گروه دریافت‌کننده‌ی ایبوپروفن بود. البته در این مطالعه هیچ تفاوت معناداری در سایر عوارض جانبی یا مشکلات بین دو گروه مشاهده نشده بود.<sup>17</sup> در مطالعه‌ی ما نیز از بین نوزادان مورد بررسی تنها یک نفر مبتلا به خونریزی گوارشی شده بود که وی نیز در گروه دریافت‌کننده‌ی ایبوپروفن قرار داشت، هرچند هیچ تفاوت معناداری در این عارضه و نیز سایر عوارض جانبی بین دو گروه درمان مشاهده نشد. به نظر می‌رسد که عدم مشاهده اختلاف معنادار در مطالعه‌ی اخیر، با وجود بالاتر بودن میزان بروز عوارض در بین نوزادان تحت درمان با ایبوپروفن، شاید ناشی از کم بودن تعداد نمونه‌های مورد مطالعه بوده است.

براساس نتایج پژوهش Sinha و همکاران، بر خلاف تجویز ایبوپروفن که عوارض جانبی زیادی به جا گذاشته بود، پس از تجویز استامینوفن خوراکی هیچ نوع عوارض جانبی مشاهده نشد.<sup>19</sup> براساس نتایج مطالعه‌ی Terrin و همکاران نیز اگرچه درمان نوزادان با ایبوپروفن یا ایندومتاسین عوارض جانبی زیادی ایجاد کرده بود، اما در مدت درمان با استامینوفن هیچ نوع عوارض جانبی یا مشکل وخیمی مشاهده نشده بود.<sup>20</sup> در مطالعه‌ی دیگر، Aikio و همکاران در مقاله‌ای با موضوع درمان زود هنگام مجرای شریانی بازمانده در نوزادان نارس با استفاده از استامینوفن، با بیان این که کاربرد ایندومتاسین و ایبوپروفن برای درمان و انسداد مجرای شریانی بازمانده در نوزادان نارس عوارض زیادی دارد، به مطالعه‌ی گذشته‌نگر در سال 2009 پرداخته‌اند که تأثیر کاربرد زود هنگام استامینوفن را در کاهش بروز مجرای شریانی بازمانده، بدون عوارض جانبی، بررسی می‌کرده است. این پژوهشگران در مطالعه‌ی خود، 105 نوزاد با سن حاملگی بسیار کم را که پیش از 72 ساعت از تولد استامینوفن دریافت کرده بودند، انتخاب و مطالعه نمودند. به غیر از آن، 96 نوزاد با سن حاملگی بسیار کم و بدون بیماری مادرزادی جدی که در طول 18 ماه پیش از مطالعه پذیرش شده بودند، به عنوان گروه کنترل تعیین شدند. نتایج نشان داد، پس از کاربرد استامینوفن بروز مجرای شریانی بازمانده از 30/7% به 14/7% کاهش یافته است. درمان ایبوپروفن برای 15 نوزاد که استامینوفن برای آنها تجویز شده

اکوکاردیوگرافی تأیید شده بود، نشان دادند که پس از نخستین دوره‌ی درمان، مجرای شریانی بازمانده‌ی مربوط به 77/5% از نوزادان دریافت‌کننده‌ی ایبوپروفن و مجرای شریانی بازمانده‌ی مربوط به 72/5% از نوزادان دریافت‌کننده‌ی استامینوفن بسته شد که تفاوت آماری معناداری مابین این دو گروه پس از پایان دوره‌ی اول درمان دیده نشد که این نتایج مشابه یافته‌های مطالعه‌ی ما بوده است.<sup>18</sup>

نتایج مطالعه‌ی حاضر، نشان داد که افزون‌بر یکسان بودن اثرات درمانی ایبوپروفن خوراکی و استامینوفن داخل وریدی در بسته شدن PDA در نوزادان نارس، عوارض محدود مشاهده شده نیز در دو گروه درمانی تفاوت معناداری با هم نداشتند. در بررسی همین موضوع، در مطالعه Sinha و همکاران که به درمان مجرای شریانی بازمانده در نوزادان نارس اختصاص داشت، یافته‌های خود را درباره‌ی انسداد مجرای شریانی بازمانده در 10 نوزاد نارس (با سن حاملگی 27 تا 33 هفته) گزارش کردند. تجویز ایبوپروفن در این 10 نوزاد که وجود مجرای شریانی بازمانده به‌طور بارز در آنها تشخیص داده شده بود، اثری نداشت یا عوارض جانبی زیادی به جا گذاشته بود، اما پس از تجویز استامینوفن، انسداد مجرای شریانی بازمانده در مدت 48 ساعت مشاهده شد و در عین حال هیچ نوع عوارض جانبی نیز اتفاق نیفتاده بود.<sup>19</sup>

Terrin و همکاران در مطالعه‌ای با هدف ارزیابی کارایی استامینوفن در درمان مجرای شریانی بازمانده در نوزادان نارس، هشت نوزاد نارس (با میانگین سن حاملگی 26±2 هفته) را که وجود مجرای شریانی بازمانده در آنها تأیید شده، ولی درمان آنها با ایبوپروفن یا ایندومتاسین شکست خورده یا عوارض جانبی زیادی ایجاد کرده بود، انتخاب کرده و درمان با استامینوفن را در مورد آنها بررسی کردند. براساس نتایج حاصل از این مطالعه، در شش مورد از هشت نوزاد، انسداد موفقیت‌آمیز مجرا مشاهده شد، افزون‌بر آن در مدت درمان با استامینوفن، هیچ نوع عوارض جانبی یا مشکل وخیمی مشاهده نشد. بر پایه‌ی این نتایج باید گفت که استامینوفن می‌تواند دارویی ایمن و امیدبخش برای درمان مجرای شریانی بازمانده در نوزادان نارس محسوب شود.<sup>20</sup> براساس نتایج مطالعه کنونی، اگرچه میزان بروز عوارض در بین نوزادان تحت درمان با ایبوپروفن بیشتر از گروه استامینوفن بود، اما بر خلاف فرضیه‌ی مطالعه‌ی اخیر، این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود. براساس نتایج مطالعه صورت گرفته توسط

نتایج مربوط به بیماری‌های زمینه‌ای و شرایط بستری نوزاد در پرونده‌های بالینی افراد، امکان بررسی سایر عوامل و پیامدهای مربوط به درمان نوزادان نارس مبتلا به PDA دچار محدودیت شده بود، هرچند در این مطالعه سعی شد تا با دقت بالا، داده‌ها به‌طور دقیق گردآوری شده تا نتایج قابل اطمینان و تعمیم حاصل گردد. در نهایت پیشنهاد می‌شود که مطالعاتی با تعداد نمونه بیشتر در این خصوص انجام گیرد.

سپاسگزاری: این مقاله منتج از پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه‌ی نتایج درمانی و عوارض ایبوپروفن خوراکی و استامینوفن داخل وریدی در بسته‌شدن مجرای سرخرگی بازمانده‌ی نوزادان نارس" در مقطع پزشکی عمومی با کد 709 پ پاییز 1396 دانشگاه علوم پزشکی سمنان می‌باشد.

بود و همچنین برای 26 نوزاد از گروه کنترل ارابه شد. سه نوزاد درمان‌شده با استامینوفن و هفت نوزاد گروه کنترل به جراحی نیاز پیدا کردند، اما هیچ افزایش چشمگیری از نظر عوارض جانبی مشاهده نشد. به این ترتیب، پژوهشگران از این مطالعه چنین نتیجه گرفته‌اند که تجویز زودهنگام استامینوفن برای نوزادان نارس میزان بروز مجرای شریانی بازمانده را در آنها کاهش می‌دهد، در واقع این مطالعه اثربخشی و ایمنی این دارو را در افزایش انسداد زودهنگام مجرای شریانی بازمانده آشکار می‌کند.<sup>21</sup> در این مطالعه مانند هر مطالعه‌ی دیگری محدودیت‌هایی نیز وجود داشت، یکی از محدودیت‌های مطالعه‌ی ما حجم کم نمونه‌های آماری بود که اظهار نظر قطعی در تعمیم نتایج را محدود می‌سازد. با توجه به گذشته‌نگر بودن این مطالعه، عدم دسترسی مستقیم به بیماران و نیز عدم گزارش دقیق

## References

- Bose CL, Laughon MM. Treatment to prevent patency of the ductus arteriosus: beneficial or harmful? *J Pediatr* 2006;148(6):713-4.
- Malcolm WF, Hornik C, Evans A, Smith PB, Cotton CM. Vocal fold paralysis following surgical ductal closure in extremely low birth weight infants: a case series of feeding and respiratory complications. *J Perinatol* 2008;28(11):782-5.
- Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr* 2007;150(3):229-34, 234.e1.
- Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007;119(6):1165-74.
- Raval MV, Laughon MM, Bose CL, Phillips JD. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: who really benefits, and at what cost? *J Pediatr Surg* 2007;42(1):69-75.
- Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007;150(3):216-9.
- Chang LY, McCurm D, Yoder B, Shaul PW, Clyman RI. Ductus arteriosus ligation and alveolar growth in preterm baboons with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2008;63(3):299-302.
- Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002;161(4):202-7.
- Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343(10):674-81.
- Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005;164(3):135-40.
- Desfrere L, Zohar S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(2):121-32.
- Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B, Yoon G, Chorne N, Ewig A, et al. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2008;153(2):183-9.
- Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127(3):466-71.
- Shaffer CL, Gal P, Ransom JL, Carlos RQ, Smith MS, Davey AM, et al. Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. *Crit Care Med* 2002;30(2):343-8.
- 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):e1618-21.
- 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.
- Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013;8(11):e77888.
- Oncel MY, Yurtutan S, Erdev 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.
- Sinha R, Negi V, Dalal SS. An interesting observation of pda closure with oral paracetamol in preterm neonates. *J Clin Neonatol* 2013;2(1):30-2.
- Terrin G, Conte F, Scipione A, Bacchio E, Conti MG, Ferro R, Ventriglia F, De Curtis M. Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Ital J Pediatr* 2014;40(1):21.
- 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.

## Efficacy and complications of oral ibuprofen and intravenous acetaminophen in closure of patent ductus arteriosus of preterm neonates

Semira Mehralizadeh M.D.<sup>1\*</sup>  
Majid Mirmohammadkhani  
M.D., M.P.H., Ph.D.<sup>2</sup>  
Aylin Kalantarzade M.D.<sup>3</sup>

1- Department of Pediatrics  
Cardiology, Ali Asghar Hospital,  
Iran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

2- Social Determinants of Health  
Research Center, Department of  
Community Medicine, School of  
Medicine, Semnan University of  
Medical Sciences, Semnan, Iran.  
3- General Practitioner, Tehran,  
Iran.

\* Corresponding author: Department of  
Pediatric Cardiology, Ali Asghar  
Hospital, Iran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-22226127  
E-mail: mehralizadehmd@yahoo.com

### Abstract

Received: 04 Jun. 2019 Revised: 12 Jun. 2019 Accepted: 14 Nov. 2019 Available online: 21 Nov. 2019

**Background:** Previous studies have considered patent ductus arteriosus (PDA) a common finding in premature infants, leading to complications such as intracranial hemorrhage, necrotizing enterocolitis and pulmonary dysplasia. The aim of this study was to assess and compare the efficacy of oral ibuprofen and intravenous acetaminophen in the closure of arterial duct in premature newborns. We also evaluated the complications of each drug.

**Methods:** A cross-sectional and analytical study was conducted at Amiralmomenin Hospital, Semnan City in Iran from April 2012 to December 2017. Subjects were selected through convenient sampling and consisted of all premature infants with patent arterial duct. All of the infants with the diagnosis of PDA were treated with either intravenous acetaminophen or oral ibuprofen. Cardiac echocardiographic findings were assessed in two study groups before and after each treatment course. The complications associated with the two treatment approaches were evaluated in two groups after treatment of each drug.

**Results:** In general, twenty-four neonates (62.5% females) with the average gestational age of  $31.46 \pm 3.43$  weeks were studied. There was no significant difference in the echocardiographic characteristics in the two treatment groups at the pre and post-treatment periods as well as the side effects of the medications. The average number of treatment cycles in newborns treated with oral ibuprofen ( $1.06 \pm 0.25$ ) was not significantly different compared to those with intravenous acetaminophen ( $1.25 \pm 0.46$ ) ( $P=0.190$ ). There was no significant difference concerning closure status of the arterial duct in the two treatment groups at the end of the first period ( $P=0.112$ ) as well as after the second period of treatment ( $P=0.386$ ).

**Conclusion:** Our study indicated similar efficacy of oral ibuprofen and intravenous acetaminophen in the closure of the arterial duct. The incidence of complications was not significantly different between the two groups. The results of this study suggest the use of intravenous acetaminophen as a suitable drug for PDA closure, particularly in cases of ibuprofen contraindications.

**Keywords:** acetaminophen, ibuprofen, intravenous infusions, patent ductus arteriosus, premature infant.