

اثربخشی تجویز پیشگیرانه استامینوفن خوراکی در بستن مجرای شریانی باز در نوزادان نارس در مقایسه با گروه کنترل: کارآزمایی بالینی تصادفی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۱/۲۹ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۲/۱۲ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۱/۲۴

زمینه و هدف: مجرای شریانی در اکثر نوزادان ترم در روز اول زندگی به صورت عملکردی بسته می‌شود و مجرای شریانی باز (Patent Ductus Arteriosus, PDA) به صورت دائمی غیرطبیعی است. در ۶۰-۳۰٪ نوزادان با وزن بسیار کم این مجرا باز می‌ماند. این مطالعه با هدف بررسی میزان اثربخشی تجویز پیشگیرانه استامینوفن در بستن مجرای شریانی نوزادان نارس انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۳۲ نوزادان نارس با سن بارداری ≥ 32 هفته و وزن تولد ≥ 1500 g، بستری در بخش مراقبت ویژه نوزادان بیمارستان ولی عصر (عج) مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) شهر تهران از فروردین ماه تا اسفند ماه سال ۱۳۹۱ انجام گرفت. نوزادان به‌طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. در گروه اول در ۲۴ ساعت اول تولد قطره استامینوفن شروع و به مدت ۴۸ ساعت تجویز شد، ۲۴-۳۶ ساعت پس از آخرین دوز، و گروه دوم بدون مداخله در ۵-۴ روزگی اکوکاردیوگرافی شدند.

یافته‌ها: شانزده نفر در گروه دریافت‌کننده استامینوفن و ۱۶ نفر در گروه شاهد بودند. ۲۰ بیمار پسر و ۱۲ بیمار دختر بودند. از نظر مشخصات جمعیتی هر دو گروه همگن بودند. در گروه مورد در ۱۲ نفر مجرای شریانی بسته و در چهار نفر باز بود، در گروه شاهد در هشت نفر مجرای شریانی بسته و در هشت نفر باز بود ($P=0/273$). اثر استامینوفن بر باز یا بسته بودن مجرای شریانی بررسی گردید ($P=0/30$).

نتیجه‌گیری: بین دو گروه دریافت‌کننده استامینوفن و گروه شاهد موارد مجرای شریانی بسته معنادار نبود. هر چند اختلاف عددی مهم به نظر می‌رسد اما با توجه به حجم کم نمونه، نتوانستیم نشان دهیم که این اختلاف معنادار است. شاید در مطالعات گسترده‌تر بتوان اثربخشی استامینوفن را نشان داد.

کلمات کلیدی: نوزاد نارس، مجرای شریانی باز، پاراستامول.

پروین اکبری اسبق^۱
محمدرضا زرکش^{۲*}، فیروزه نیلی^۳
فاطمه سادات نیری^۴، اعظم توفیقی
نعیم^۵

- ۱- گروه کودکان، بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۲- گروه کودکان، بیمارستان جامع زنان محب یاس، بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۳- پژوهشکده سلامت خانواده، مرکز تحقیقات مادر، جنین و نوزاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۴- پژوهشکده سلامت خانواده، مرکز تحقیقات تغذیه با شیر مادر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۵- گروه کودکان، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان جامع زنان محب یاس، بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۰۰۰۰۲

E-mail: zarkesh@sina.tums.ac.ir

مقدمه

دارد. بار حجمی و بزرگی شریان ریوی، وریدهای ریوی، دهلیز و بطن چپ و آنورت بستگی به حجم خون عبوری از این مجرا دارند. مکانیسم بسته شدن این مجرا به‌خوبی مشخص نشده است. شاید افزایش اکسیژن شریانی محرک بسته شدن آن باشد و واسطه این عمل نیز شاید تقابل پیچیده‌ای از میانجیگرهای شیمیایی اتونومیک، اعصاب، پروستاگلاندین‌ها و بافت عضلانی مجرا باشد. این مجرا در اکثر نوزادان ترم در روز اول زندگی به‌صورت عملکردی بسته

با بسته شدن مجرای شریانی در چند روز اول پس از تولد، تمام خون خروجی بطن راست وارد بستر شریانی ریوی می‌شود. در صورتی که این مجرا پس از تولد باز بماند و مقاومت عروقی ریوی کاهش یابد، جریان خون از طریق این مجرا از سمت آنورت به شریان ریوی خواهد بود. البته این جریان در تمام سیکل قلبی ادامه

نارس با سن بارداری (GA) کمتر یا مساوی ۳۲ هفته و وزن تولد ≥ 1500 gr بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان ولی عصر (عج) در مجتمع بیمارستانی امام‌خیمینی (ره) شهر تهران در سال ۱۳۹۱ با رعایت اصول هلسینکی و ضوابط اخلاق پزشکی همراه با دریافت رضایت‌نامه کتبی از والدین انجام گرفت. (مجوز کمیته اخلاق دانشگاه ۱۳۹۲/۵/۱۳-۹۲/د/۱۳۰/۹۰۵ و ID: IRCT2014090519050N1)

نوزادان در صورت ابتلا به نقایص مادرزادی قلبی که باز بودن مجرای شریانی برای آنها حیات بخش است مانند آترزی شریان ریوی، وجود نهنجاری‌های مادرزادی ماژور یا کروموزومی، سابقه استفاده از ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی در دوران بارداری توسط مادر، وجود هیدروپس فتاليس یا افزایش دائمی فشارخون ریوی نوزادی (PPHN)، آپگار دقیقه پنجم > 5 ، علامت‌دار شدن PDA و نیاز به درمان با ایبوپروفن، وجود استفراغ یا هماتمز در سه روز اول تولد، نقص آنزیم G6PD در خون بر اساس آزمایش بدو بستری در نوزادی از مطالعه ما خارج شدند.

نوزادانی که در طی مطالعه به هر دلیلی فوت کردند، با رضایت شخصی بیمارستان را ترک کردند، نیاز به درمان با ایبوپروفن پیدا کردند و یا دچار PPHN شدند، از مطالعه حذف شدند. با توجه به اینکه مطالعه‌ای تاکنون با عنوان مشابه در مورد اثربخشی استامینوفن در بستن مجرای شریانی باز انجام نشده بود از این رو عددی به‌عنوان درصد اثربخشی برای محاسبه حجم نمونه دو گروه وجود نداشت. بنابراین با توجه به فرصت موجود، تمام نوزادان دارای شرایط ورود به مطالعه تا پایان سال ۱۳۹۱ بررسی شدند.

در نهایت ۳۲ نوزاد پس از احراز شرایط فوق با استفاده از جدول اعداد تصادفی در گروه الف یا ب قرار گرفتند. در گروه الف نوزاد در صورت منفی بودن تست سنجش نقص آنزیم G6PD در بدو تولد، در ۲۴ ساعت اول تولد شروع به دریافت قطره خوراکی استامینوفن (Acetaminophen- Hakim® Oral Drops 100 mg/ml, Hakim Pharmaceutical Co., Tehran, Iran) به میزان ۱۵ mg/kg در هر دوز با فواصل شش ساعته به مدت ۴۸ ساعت کرده و ۲۴-۳۶ ساعت پس از آخرین دوز، اکوکاردیوگرافی توسط متخصص قلب کودکان به عمل آمد. در گروه ب نیز نوزاد بدون مداخله (تجویز استامینوفن) در ۴-۵ روزگی اکوکاردیوگرافی شد. معیارهای PDA در

می‌شود اما به صورت آناتومیک در پایان هفته اول روی می‌دهد. مجرای شریانی باز (PDA) به صورت دائمی غیرطبیعی است^۱ ولی در ۶۰-۳۰٪ نوزادان با وزن تولد بسیار کم (وزن تولد > 1500 gr) باز می‌ماند.^۲ بسته شدن خودبه‌خود دائمی این مجرا فقط در یک سوم نوزادان کمتر از ۱۰۰۰ gr در چهار روز اول زندگی رخ می‌دهد، از این روی اکثریت قابل توجهی از این نوزادان کاندید مداخلات دارویی یا جراحی هستند.

تجویز پیشگیرانه ایندومتاسین باعث بهبود میزان بسته شدن دائمی مجرای شریانی شده است.^۱ همچنین تجویز پیشگیرانه ایندومتاسین نیاز به بستن مجرا به روش جراحی را نیز کاهش داده، خونریزی شدید داخل بطنی مغز را کم می‌کند، اما میزان بقا بدون نقص تکاملی عصبی را بهبود نمی‌بخشد.^۳ با وجود اینکه ایبوپروفن تأثیر مشابهی در بسته شدن مجرای شریانی دارد با عوارض جانبی کمتری همراه است.^۴ بستن مجرا با روش جراحی میزان مرگ و بیمار بالایی دارد، همچنین با پیامد بد تکامل عصبی همراهی بوده و محدود به زمانی است که با وجود درمان با ایندومتاسین یا ایبوپروفن، مجرای شریانی به صورت قابل توجهی از نظر همودینامیک وجود دارد و یا درمان دارویی ممنوعیت دارد.^۱

گزارش‌هایی مبنی بر اینکه پاراستامول باعث پیشرفت در بستن مجرای شریانی می‌شود، وجود دارد که بیشتر در مدل‌های حیوانی باردار دیده شده و یک مورد بسته شدن مجرای شریانی جنین در رحم پس از مصرف خودسرانه استامینوفن و نیمزولید در دوره بارداری گزارش شده است.^۵ تجربیات بالینی بسیاری در مصرف پاراستامول در نوزادان در سال‌های اخیر به دست آمده است چرا که مصرف آن به جهت کاهش درد در نوزادان رو به افزایش است.^{۶،۷} بنابراین اگر پاراستامول عوارض جانبی کمتر همراه با اثربخشی مطلوب داشته باشد می‌تواند در بستن PDA مدنظر قرار گیرد.

در این مطالعه تأثیر تجویز این داروی بسیار کم عارضه را در نوزادان نارس در بستن PDA به صورت پیشگیرانه و با دوز رایج ضد درد و مجاز آن بررسی کردیم.

روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی مداخله‌ای در نوزادان

قلوی و ۹ بیمار (۲۸/۱٪) حاصل زایمان چندقلویی بودند. به صورت کلی چهار نوزاد حاصل زایمان واژینال (۱۲/۵٪) و ۲۸ نوزاد حاصل سزارین (۸۷/۵٪) بودند. دامنه وزن تولد بیماران از ۷۷۰ gr تا ۱۵۰۰ gr با متوسط ۱۲۱۳/۹ gr (Standard deviation, SD=۲۴۷/۱) و دامنه سن بارداری در زمان تولد از ۳۲-۲۶ هفته با متوسط ۳۰ هفته (SD=۲) بود. هر دو گروه از نظر مشخصات جمعیتی همگن بودند و اختلاف معنادار با هم نداشتند (جدول ۱). تمامی افراد گروه مورد هشت دوز آن را بر اساس دستور کار و بدون وجود هیچگونه مشکلی دریافت نمودند. در پیگیری بیماران، تنها یک نوزاد از گروه شاهد به علت خونریزی داخل بطنی حین انتقال خون زیر و تنیلاتور در سن ۱۶ روزگی فوت گردید (سن بارداری ۲۷ هفته و وزن ۸۰۰ gr) پس از انجام اکوکاردیوگرافی در هر دو گروه نتایج زیر به دست آمد: در گروه مورد در ۱۲ نفر (۷۵٪) مجرای شریانی بسته و در چهار نفر (۲۵٪) باز بود، در گروه شاهد در هشت نفر (۵۰٪) مجرای شریانی بسته و در هشت نفر (۵۰٪) باز بود (P=۰/۲۷۳ و Chi-square=۲/۱۳).

نتیجه بررسی آماری دو گروه در جدول ۲ آمده است.

با محاسبه لجستیک رگرسیون اثر استامینوفن بر باز یا بسته بودن مجرای شریانی انطباق یافته برای چند قلویی به عنوان متغیر همراه بررسی گردید که تفاوت معنادار نبود (P=۰/۳۰). همچنین در بررسی به عمل آمده میان نوزادان حاصل از زایمان چندقلویی با زایمان

اکوکاردیوگرافی عبارتند از: نسبت قطر دهلیز چپ به ریشه آئورت بیشتر از ۱/۳ mm و قطر مجرای داخلی بیشتر از ۱/۵ mm. اکوکاردیوگرافی توسط دستگاه اکوکاردیوگرام موجود در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان با نام (GE Vivid 3 ultrasound machine, General Electric Healthcare, UK) انجام شد.

داده‌های نوزاد شامل تاریخ تولد، جنسیت، وزن تولد، سن بارداری هنگام زایمان، نوع روش زایمان و تک قلویی یا چند قلویی بودن بارداری از پرونده نوزاد جمع‌آوری شدند و پرسشنامه طرح بر این اساس توسط مجری طرح تکمیل شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط SPSS software, version 18 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) از طریق آزمون‌های آماری Chi-square test و رگرسیون لجستیک انجام گرفت و در مقایسه متغیرهای کمی از Student's t-test استفاده شد. همچنین میزان P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۳۲ بیمار به صورت تصادفی و بر اساس جدول اعداد تصادفی وارد مطالعه شدند. ۱۶ نفر در گروه دریافت‌کننده استامینوفن (گروه مورد) و ۱۶ نفر در گروه شاهد بودند. ۲۰ بیمار (۶۲/۵٪) پسر و ۱۲ بیمار (۳۷/۵٪) دختر بودند. ۲۳ بیمار (۷۱/۹٪) حاصل زایمان تک

جدول ۱: ویژگی‌های جمعیتی بیماران در دو گروه مورد و شاهد

| متغیر | گروه شاهد (n=۱۶) | گروه مورد (n=۱۶) | P* |
|---------------------|------------------|------------------|------|
| سن بارداری (روز)** | ۲۱۱±۱۲ | ۲۱۰±۱۴ | ۰/۴۳ |
| وزن (gr)** | ۱۱۹۷±۲۵۶ | ۱۲۳۰±۲۴۴ | ۰/۸۴ |
| پسر (نفر) | ۹ | ۱۱ | ۰/۴۶ |
| دختر (نفر) | ۷ | ۵ | |
| زایمان واژینال | ۱ | ۳ | ۰/۶۰ |
| زایمان سزارین | ۱۵ | ۱۳ | |
| تک‌قلویی | ۱۳ | ۱۰ | ۰/۴۳ |
| چند قلویی | ۳ | ۶ | |
| رتبه تولد اول | ۱۵ | ۱۳ | ۰/۲۲ |
| رتبه تولد دوم و سوم | ۱ | ۳ | |

* آزمون آماری: Student's t-test, P<۰/۰۵ معنادار بود. ** نتایج به صورت انحراف معیار± میانگین گزارش شد.

جدول ۲: ویژگی‌های جمعیتی دو گروه مجرای شریانی باز و بسته

| متغیر | مجرای شریانی باز (n=۱۶) | مجرای شریانی بسته (n=۱۶) | P* |
|---------------------|-------------------------|--------------------------|-------|
| سن بارداری (روز)** | ۲۰۷±۱۳ | ۲۱۲±۱۲ | ۰/۳۰ |
| وزن (gr)** | ۱۱۴۶±۲۵۸ | ۱۲۵۴±۲۳۷ | ۰/۲۳ |
| پسر (نفر) | ۸ | ۱۲ | ۰/۹۹۹ |
| دختر (نفر) | ۴ | ۸ | |
| زایمان واژینال | ۲ | ۲ | ۰/۹۹۹ |
| زایمان سزارین | ۱۰ | ۱۸ | |
| تک قلویی | ۱۲ | ۱۱ | ۰/۰۱ |
| چند قلویی | ۰ | ۹ | |
| رتبه تولد اول | ۱۲ | ۱۶ | ۰/۳۶ |
| رتبه تولد دوم و سوم | ۰ | ۴ | |

* آزمون آماری: Student's t-test, P<۰/۰۵ معنادار بود. ** نتایج به صورت انحراف معیار± میانگین گزارش شد.

بسیار کم مجرای شریانی باز می‌ماند^{۱۲} و بسته شدن خودبه‌خود دایمی این مجرا فقط در یک سوم نوزادان کمتر از ۱۰۰۰ gr در چهار روز اول زندگی رخ می‌دهد، بنابراین اکثریت قابل توجهی از این نوزادان نامزدهای بالقوه برای مداخلات دارویی یا جراحی هستند. بنابراین یکی از مباحث مهم در علم نوزادان، روش‌های بستن مجرای شریانی می‌باشد. اگرچه استفاده از داروهایی مانند ایندومتاسین و ایبوپروفن از روش‌های دارویی رایج است اما عوارض و موانع استفاده از آنها همواره باعث علاقمندی صاحب‌نظران در یافتن روش‌های کم‌عارضه‌تر دارویی می‌باشد. تجویز پیشگیرانه ایندومتاسین نیاز به بستن مجرا به روش جراحی را نیز کاهش داده، خونریزی شدید داخل بطنی مغز را کم می‌کند اما میزان بقا بدون نقص تکاملی عصبی را بهبود نمی‌بخشد.^۳

در مطالعه ما، ۳۲ نوزاد تحت بررسی قرار گرفتند، که همگی نارس بوده و سن بارداری کمتر از ۳۲ هفته و وزن > ۱۵۰۰ gr داشتند. در گروه مورد، داروی استامینوفن به میزان دوز رایج ضد درد به مدت ۴۸ ساعت تجویز گردید. در نوزادان نارس خوشبختانه داروی استامینوفن (پاراستامول)، دارویی به‌نسبت ایمن بوده و به‌صورت رایج استفاده می‌شود.^{۱۱}

بین دو گروه دریافت‌کننده استامینوفن و گروه شاهد از نظر سن بارداری، وزن تولد، جنسیت، روش زایمان، تعداد قل و رتبه تولد اختلاف معنادار وجود نداشت و هر دو گروه همگن بودند. تجویز استامینوفن در تمام بیماران گروه مورد بدون وجود مشکل خاصی و به میزان کافی (هشت دوز) صورت گرفت. پس از انجام اکوکاردیوگرافی مشخص گردید که در گروه مورد در ۷۵٪ و در گروه شاهد در ۵۰٪ موارد مجرای شریان بسته است.

اگرچه این اختلاف عددی مهم به نظر می‌رسد اما با توجه به حجم نمونه کم در مطالعه نتوانستیم نشان دهیم که این اختلاف معنادار است (P=۰/۲۷۳). بر اساس منابع علمی موجود، در ۶۰-۳۰٪ نوزادان با وزن بسیار کم مجرای شریانی باز می‌ماند^{۱۲} که در مطالعه ما در گروه شاهد در ۵۰٪ موارد و در گروه مورد در ۲۵٪ موارد مجرای شریانی باز بود. با توجه به پایین‌تر بودن این میزان در گروه مورد نسبت به میزان گفته شده در منابع علمی، شاید در مطالعات گسترده‌تر بتوان اثر بخشی استامینوفن را نشان داد. در بررسی Hammerman و همکاران در هر پنج نوزاد نارس (GA: ۲۶-۳۲w)

جدول ۳: ویژگی‌های جمعیتی دو گروه دریافت‌کننده و بدون نیاز به بروفن

| متغیر | دریافت‌کننده | | P* |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| | بدون نیاز به بروفن | بدون نیاز به بروفن | |
| سن بارداری (روز)** | ۲۰۹±۱۴ | ۲۱۱±۱۲ | ۰/۶۸ |
| وزن (gr)** | ۱۱۴۳±۲۴۶ | ۱۲۴۱±۲۴۷ | ۰/۳۲ |
| پسر (نفر) | ۵ | ۱۵ | ۰/۶۹ |
| دختر (نفر) | ۴ | ۸ | |
| زایمان واژینال | ۱ | ۳ | ۰/۹۹۹ |
| زایمان سزارین | ۸ | ۲۰ | |
| تک قلوبی | ۹ | ۱۴ | ۰/۰۳ |
| چند قلوبی | ۰ | ۹ | |
| دارای سابقه پیشین دریافت استامینوفن | ۳ | ۱۳ | ۰/۴۳ |
| بدون سابقه پیشین دریافت استامینوفن | ۶ | ۱۰ | |

* آزمون آماری: Student's t-test, P<۰/۰۵. معنادار بود. ** نتایج به صورت انحراف معیار± میانگین گزارش شد.

تک‌قلوبی از نظر وزن تولد (P=۰/۴۵)، سن بارداری (P=۰/۹۶)، جنسیت (P=۰/۶۹) و نوع زایمان (P=۰/۳۰) اختلاف معنادار وجود نداشت. در گروه دریافت‌کننده استامینوفن در سه مورد از چهار مورد مجرای شریانی بازمانده، بنا به تشخیص و صلاح‌دید پزشک معالج بروفن تجویز شد (۱۸/۸٪ کل بیماران این گروه) و در گروه شاهد شش مورد از هشت مورد مجرای شریانی بازمانده، بروفن گرفتند (۳۷/۵٪ از کل بیماران این گروه) (P=۰/۴۳) (جدول ۳).

در نوزادانی که مجرای شریانی باز ماند، تجویز قبلی استامینوفن، روی نیاز به تجویز بعدی بروفن تأثیر نداشت (P=۰/۴۳). با وجود اینکه میانگین تعداد روز پس از تولد هنگام تجویز بروفن در گروه مورد ۱۴/۳ روز و در گروه شاهد ۲/۱ روز بود، این تاخیر در تجویز بروفن از نظر آماری معنادار نبود (P=۰/۱۰).

بحث

مجرای شریانی در اکثر نوزادان ترم در روز اول زندگی به‌صورت عملکردی بسته می‌شود و مجرای شریانی باز (PDA) به‌صورت دایمی غیرطبیعی است.^۱ از آنجایی که در ۶۰-۳۰٪ نوزادان با وزن تولد

اختلاف معنادار دیده نشده است.^{۲۱} بنابراین به نظر می‌رسد لازم است عوامل دیگری مانند علت چندقلویی (طبیعی یا حاصل روش‌های کمک باروری) در مطالعات وسیع‌تر و دقیق‌تر مورد ارزیابی قرار گیرد تا شاید علت احتمالی اختلاف معنادار روشن گردد. در گروه دریافت‌کننده استامینوفن در سه مورد از چهار مورد مجرای شریانی باز بنا به صلاحدید پزشک معالج بروفن تجویز شد که در گروه شاهد در شش مورد از هشت مورد این موضوع اتفاق افتاد ($P=0/43$). ویژگی‌های جمعیتی بین دو گروه دریافت‌کننده بروفن و گروه بدون نیاز به بروفن در تمام موارد سن بارداری، وزن تولد، جنسیت، روش زایمان و تعداد قل تفاوت آماری نداشت.

همچنین در نوزادانی که مجرای شریانی باز ماند، تجویز پیشین استامینوفن، روی نیاز به تجویز بعدی بروفن تأثیر نداشت ($P=0/43$). با وجود اینکه میانگین تعداد روز پس از تولد هنگام تجویز بروفن در گروه مورد ۱۴/۳ روز و در گروه شاهد ۲/۱ روز بود، این تأخیر در تجویز بروفن از نظر آماری معنادار نبود ($P=0/10$).

هرچند مطالعه حاضر به دلیل محدودیت‌های موجود مانند حجم نمونه ناکافی و مدت زمان محدود نتوانست اثربخشی استامینوفن را در بستن مجرای شریانی باز نوزادان نارس به صورت معنادار نشان دهد، اما اعداد به دست آمده می‌تواند مبنایی برای محاسبه حجم نمونه در مطالعات تکمیلی گردد.

بر اساس شواهد موجود در حال حاضر، دو مطالعه کارآزمایی بالینی در کشورهای فلسطین اشغالی و استرالیا برای مقایسه اثر بخشی پاراستامول با ایندومتاسین و پلاسبو در بستن مجرای شریانی نوزادان نارس آغاز شده است که هنوز به اتمام نرسیده است. در مطالعات کوچک‌تر انجام شده شواهد به نفع اثربخشی پاراستامول می‌باشد. پیشنهاد می‌گردد با انجام مطالعات تکمیلی با حجم بالاتر بیماران و حتی تغییر مدت تجویز و نوع داروی داده شده (به عنوان نمونه تجویز پاراستامول تزریقی) و مقایسه آن با داروی دیگر مانند بروفن یا ایندومتاسین یا پلاسبو و بررسی اثرات آن روی بار بیماری (مانند خونریزی داخل بطنی مغز، آنتروکولیت نکرروزان و غیره) و نیز پیگیری طولانی مدت بیماران از نظر تکاملی بتوان به نتایج صحیح دست یافت. چنانچه در مطالعات کارآیی استامینوفن در بستن مجرای شریانی باز به اثبات برسد شاید انقلاب بزرگی در درمان مجرای شریانی باز نوزادان رخ دهد.

دارای PDA بزرگ و از نظر همودینامیک مهم، با همان دوز به کار رفته پاراستامول در مطالعه حاضر، مجرای شریانی بسته شد.^۵ در بررسی Oncel و همکاران در ۱۰ نوزاد نارس (۲۹w-۲۴ GA): با PDA مهم از نظر همودینامیک، با تجویز پاراستامول وریدی به مدت ۳-۶ روز، مجرای شریانی بسته شد.^{۱۱}

در مطالعه Sinha و همکاران در ۱۰ نوزاد نارس (۳۳w-۲۷ GA): با مجرای شریانی باز و مهم از نظر همودینامیک، این عارضه با تجویز پاراستامول خوراکی به مدت ۴۸ ساعت بسته شد.^{۱۳} در مطالعه حاضر با تجویز ۴۸ ساعته استامینوفن خوراکی در گروه مورد در ۱۲ نفر (۷۵٪) مجرای شریانی بسته و در چهار نفر (۲۵٪) باز ماند که میزان موفقیت کمتر از مطالعات فوق به نظر می‌رسد اما تفاوت در نحوه اجرای این مطالعات مقایسه نتایج آنها را در حال حاضر ناممکن می‌سازد.

در مطالعات انجام شده در مورد ایندومتاسین، در نوزادان نارس درمان پیشگیرانه با درجه بالاتری (۸۵٪) از بسته شدن ابتدایی مجرای همراه بود.^{۱۲} در مورد ایبوپروفن هنگامی که سوسپانسیون خوراکی آن در نوزادان نارس دارای PDA، تجویز شد در بیشتر از ۹۰٪ موارد بسته شدن مجرا دیده شد.^{۱۵-۱۸}

در مطالعه‌ای که درمان پیشگیرانه PDA با ایبوپروفن در نوزادان نارس انجام شد ($GA < 31w$) در گروه ایبوپروفن در حدود ۸۵٪ موارد PDA در اکوکاردیوگرافی روز سوم دیده نشد که در گروه کنترل در ۶۰-۳۰٪ موارد مجرای شریانی بسته بود.^{۱۹ و ۹}

بر اساس آنالیز آماری صورت گرفته در دو گروه مجرای شریانی بسته و باز، بین سن بارداری، وزن تولد، جنسیت، روش زایمان و رتبه تولد اختلاف معنادار وجود نداشت، اما از نظر تعداد قل این اختلاف دیده شد ($P=0/01$). در این مطالعه ۹ نوزاد حاصل زایمان چندقلویی بود (شش نوزاد در گروه مورد و سه نوزاد در گروه شاهد) که در همه این نوزادان مجرای شریانی بسته بود که ممکن است با چندقلویی بودن زایمان مرتبط باشد و جهت بررسی این موضوع نیاز به مطالعات گسترده‌تر می‌باشد. اگرچه در مطالعات به عمل آمده، به دلیل نارس بودن نوزادان حاصل از زایمان چندقلویی نسبت به تک‌قلوها فراوانی PDA بیشتر بوده است.^{۲۰} اما هنگامی که بعد از گروه‌بندی سن بارداری بین نوزادان حاصل از سه قلویی با دوقلویی و تک‌قلویی مقایسه به عمل آمد، از نظر شیوع PDA بین سه گروه

مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان ولی عصر (عج) در سال ۱۳۹۱" در مقطع فوق تخصصی رشته بیماری‌های نوزادان در سال ۱۳۹۲ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی میزان اثربخشی تجویز پیشگیرانه استامینوفن خوراکی در بستن مجرای شریانی باز در نوزادان نارس بستری شده در بخش

References

- Zahka KG, Erenberg F. Congenital Defects. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 9th ed. St. Louis, MO: Elsevier Mosby; 2011. p. 1261-3.
- Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10(2):177-84.
- Chiruvolu A, Jaleel MA. Therapeutic management of patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev* 2009;85(3):151-5.
- Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999;135(6):733-8.
- 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.
- Agrawal S, Fitzsimons JJ, Horn V, Petros A. Intravenous paracetamol for postoperative analgesia in a 4-day-old term neonate. *Paediatr Anaesth* 2007;17(1):70-1.
- Wilson-Smith EM, Morton NS. Survey of i.v. paracetamol (acetaminophen) use in neonates and infants under 1 year of age by UK anesthetists. *Paediatr Anaesth* 2009;19(4):329-37.
- Dawodu T, Douma CE, Patnode R. Common neonatal intensive care unit (NICU) medication guidelines. In: Cloherty JP, Einchenwald EC, Stark AR, editors. Manual of Neonatal Care. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 675-714.
- De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Papacci P, et al. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000;159(5):364-8.
- Dani C, Bertini G, Reali MF, Murru P, Fabris C, Vangi V, et al. Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta Paediatr* 2000;89(11):1369-74.
- De Lima J, Carmo KB. Practical pain management in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24(3):291-307.
- Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdev O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2013;103(3):166-9.
- 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.
- Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000;136(3):330-7.
- Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R, Baram S, Berkovitch M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics* 2003;112(5):e354.
- Cherif A, Jabnoun S, Khrouf N. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Am J Perinatol* 2007;24(6):339-45.
- Khashashneh I, Amayreh W. Ibuprofen oral suspension for the treatment of patent ductus arteriosus at the neonatal intensive care unit, Prince Rashid Hospital. *Middle East J Fam Med* 2009;7(9):10-2.
- Rajaei S, Noori M. Oral Ibuprofen for Closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature neonates: a pilot study. *Iranian Heart J* 2006;7(2):15-8.
- Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwé W, Jespers A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9449):1945-9.
- Layde PM, Erickson JD, Falek A, McCarthy BJ. Congenital malformation in twins. *Am J Hum Genet* 1980;32(1):69-78.
- Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, Yih M, Arevalo R, Rosenwaks Z, et al. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107(1):28-36.

Prophylactic treatment with oral paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized clinical trial

Parvin Akbari Asbagh M.D.¹
 Mohammad Reza
 Zarkesh M.D.^{2*}
 Firoozeh Nili M.D.³
 Fatemeh Sadat Nayeri M.D.⁴
 Azam Tofighi Naeem M.D.⁵

1- Department of Pediatrics, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Neonatology, Moheb Yas Women Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Neonatology, Maternal-Fetal & Neonatal Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Neonatology, Breastfeeding Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- Department of Pediatrics, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Neonatology, Moheb Yas Women Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
 Tel: +98- 21- 88900002
 E-mail: zarkesh@sina.tums.ac.ir

Abstract

Received: 18 Feb. 2014 Accepted: 03 Mar. 2015 Available online: 13 Apr. 2015

Background: The incidence of Patent Ductus Arteriosus (PDA) in premature infants whose birth weight is less than 1500 grams is approximately 30-60%, most of them need medical or surgical interventions. The purpose of this study is to determine the efficacy of prophylactic treatment with oral paracetamol (Acetaminophen- Hakim® Oral Drops 100 mg/ml, Hakim Pharmaceutical Co., Tehran, Iran) for PDA in preterm infants.

Methods: A randomized clinical trial conducted from March 2012 to March 2013. Thirty-two preterm newborns whose gestational age was under 32 weeks and birth weight was 1500 grams or less, admitted in neonatal intensive care unit (NICU) of Vali-Asr Hospital, Tehran were studied prospectively. They were randomly assigned in two groups. The prophylaxis group received oral paracetamol for a period of two days starting during first 24 hours of life. No placebo was given to the control group. Echocardiography was performed 24-36 hours after the last given dose in prophylaxis group and on the 4th and 5th day in control group. A p-value less than 0.05 are considered significant.

Results: There were 16 newborns in each group (20 boys and 12 girls). In 12 newborns of prophylaxis group the ductus arteriosus was closed although in control group in 8 newborns the duct was closed. No significant difference was observed in sex, gestational age, birth weight, mode of delivery, multifetal gestation and birth order between two groups. The rate of ductal closure was 75% and 50% in prophylaxis group and control group respectively (P=0.27).

Conclusion: Our study demonstrated that prophylactic paracetamol is ineffective in PDA closure, although the rate of ductal closure between two groups seems remarkable. Paracetamol as a new strategy for PDA closure because of cost effectiveness and harmlessness may be used in future. However, we presume larger sample size studies are needed to show the efficacy of paracetamol, side effects, and complications in PDA prophylaxis treatment.

Keywords: acetaminophen, patent ductus arteriosus, preterm infants.