

تأثیر دوزهای مختلف ایبوپروفن در درمان مجرای شریانی باز در نوزادان نارس

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۸/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۰/۲۶

زمینه و هدف: در حال حاضر به‌طور عمده از ایبوپروفن برای بستن مجرای شریانی باز (PDA) استفاده می‌شود ولی، مطالعات اندکی در پیدا کردن دوزهای مؤثرتری از ایبوپروفن انجام شده است. به همین دلیل بر آن شدیم تا با انجام یک مطالعه مداخله‌ای با مقایسه دوز معمول ایبوپروفن با دوز جدیدی از آن، به دوز مؤثرتری دست پیدا کنیم.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی شاهددار تصادفی شده، ۶۰ نوزاد مبتلا به PDA تأیید شده با اکوکاردیوگرافی از طریق تصادفی‌سازی در دو گروه ۳۰ نفری تقسیم و بررسی شدند. به یک گروه ۱۰mg/kg ایبوپروفن به عنوان دوز اولیه در روز اول و دو دوز ۵mg/kg در دو روز متوالی و به گروه دیگر دوز ۱۵mg/kg به عنوان دوز اولیه در روز اول و دو دوز ۷/۵mg/kg در دو روز متوالی تجویز گردید و میزان بسته شدن PDA و عوارض درمانی در دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: ۳۰ نفر (۱۰۰ درصد) از نوزادان در گروه ۱۵ میلی‌گرم و ۲۳ نفر (۷۶/۷ درصد) در گروه ۱۰ میلی‌گرم دارای پاسخ درمانی بودند و نیاز به انجام مداخله جراحی پیدا نمودند که اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان می‌داد (P=۰/۰۱۱) و بیش‌ترین پاسخ به درمان در دو گروه مورد بررسی بعد از ۲۴ ساعت از تجویز دوز اول دارو بود.

نتیجه‌گیری: استفاده از دوز بالاتر ایبوپروفن اثربخشی مؤثرتری در درمان باز ماندن مجرای شریانی در نوزادان دارد و سبب کاهش معنی‌داری در میزان فراوانی موارد نیازمند جراحی می‌شود، ولی عوارض دارویی چندانی را در قیاس با دوز معمول این دارو ایجاد نمی‌نماید.

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

حجت ا... جعفری فشارکی^۱
فاطمه‌السادات نیری^{۲*}
پروین اکبری اسبقی^۲، الهه امینی^۲
مجتبی صداقت^۲

۱- گروه کودکان

۲- مرکز تحقیقات مادر، جنین و نوزاد

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، بیمارستان ولیعصر

تلفن: ۰۳۱۱-۲۲۹۳۶۲۱

E-mail: fnayeri@tums.ac.ir

مقدمه

نگه می‌دارند. در حالت طبیعی بعد از تولد و تحت تأثیر اکسیژن و تنفس، مقاومت عروق ریوی به‌تدریج کاهش می‌یابد. خون وارد گردش خون ریوی می‌شود و با خود پروستاگلاندین‌ها را به ریه می‌برد و در آنجا متابولیزه و از گردش خون حذف می‌شوند. خون اکسیژن دار نقش مهمی نیز در بسته شدن مجرای شریانی ایفا می‌کند.^۱ گردش خون طبیعی جنین، به جفت و باز بودن مجرای شریانی (Patent Ductus Arteriosus, PDA) وابسته است و به دنبال تولد و با جدا شدن جفت و شروع تنفس، گردش خون تغییر می‌کند و بسته شدن مجرا بلافاصله شروع می‌شود. با وجود این، در نوزادان

مجرای شریانی (Ductus arteriosus)، رگی است که شریان ریوی را به آنورت متصل می‌کند. در رحم، خون به علت فشار بالای ریه‌ها از ریه‌ها شانت می‌شود. بنابراین، خون از بطن راست خارج می‌شود، وارد مجرای شریانی و از آنجا وارد آنورت می‌شود. در هفته شش حاملگی، مقدار خونی که به مجرای شریانی جریان پیدا می‌کند تقریباً ۶۰-۵۰ درصد کل برون ده قلب را تشکیل می‌دهد. پروستاگلاندین‌ها وازودیلاتورهای قدرت‌مندی هستند که در رحم مجرای شریانی را باز

فعالی ایبوپروفن (Ibuprofen, Soha Pharmaceutical Company, Iran) تجویز شد: ۱۰ mg/kg به عنوان دوز بارگیری (Loading) در روز اول، و دو دوز ۵ mg/kg در دو روز متوالی و به گروه دیگر (گروه مورد) دوز ۱۵ mg/kg به عنوان دوز بارگیری (Loading) در روز اول و دو دوز ۷/۵ mg/kg در دو روز متوالی تجویز گردید.

دارو به صورت خوراکی تجویز شد و در ابتدای مطالعه از یک شرکت واحد تهیه شد. اولین بررسی پاسخ به درمان ۲۴ ساعت بعد از پایان ۷۲ ساعت (بعد از شروع درمان) با اکوکاردیوگرافی که توسط یک فرد واحد فوق تخصص قلب و عروق کودکان انجام می‌شد، صورت گرفت.

اگر مجرای شریانی چهار روز بعد از اولین دوز تجویز شده بازمانده بود، عین رژیم اول تکرار می‌شد و اگر ۲۴ ساعت بعد از پایان ۷۲ ساعت درمان مجدد باز هم مجرای شریان بازمانده بود، مشاوره جراحی (برای بستن PDA) صورت می‌گرفت (به عبارت دیگر، شکست درمان دارویی تلقی می‌شد). همان‌طور که در معیارهای ورود به مطالعه ذکر شد، PDA با مشاهده شانت چپ به راست از طریق مجرای شریانی در اکوکاردیوگرافی تشخیص داده می‌شد. داده‌های آزمایشگاهی، داده‌های دموگرافیک و پیامد بالینی در طی مطالعه ثبت می‌شدند.

مصرف قبل از تولد کورتون توسط مادر، وزن تولد و جنسیت نیز مورد توجه قرار گرفت. بی‌خطری دوزهای مختلف ایبوپروفن به طور دقیق و طی ۱۲۰ ساعت مطالعه، بررسی شد. آثار جانبی کلیوی با استفاده از مقادیر نیتروژن اوره (BUN) بررسی می‌شد و بی‌خطری دارو در دستگاه گوارش به طور بالینی بررسی می‌شد. سه بار سونوگرافی مغز انجام شد: قبل از ورود به مطالعه، سه ساعت بعد از دوز بارگیری و ۷۲ ساعت بعد از شروع درمان.

از والدین کلیه بیمارانی که در این مطالعه وارد شده‌اند، فرم رضایت‌نامه کتبی گرفته شد و نام بیمارانش شرکت کننده در این طرح محفوظ ماند. مفاد بیانیه هلسینکی در حمایت از حقوق بیمارانش رعایت گردید. هم‌چنین مجوز کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه گرفته شد. در نهایت آنالیز آماری با کمک نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۳ انجام شد و آزمون‌های مورد استفاده در مورد مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه بر اساس نتایج آزمون t Student's Independent Sample بود و در مورد متغیرهای کیفی نیز از

پره‌ترم و یا کم وزن اغلب PDA بسته نمی‌شود.^۲ درمان‌های دارویی که در این زمینه به کار می‌روند ایندومتاسین و ایبوپروفن هستند.^{۳-۵} در حال حاضر و با توجه به نتایج مطالعات، به طور عمده از ایبوپروفن (۱، ۲، ۳ mg/kg) به ترتیب روزهای ۱، ۲، ۳ برای بستن PDA استفاده می‌شود،^{۶-۱۰} با وجود این، مطالعات اندکی در پیدا کردن دوزهای مؤثرتری از ایبوپروفن انجام شده است. به همین دلیل بر آن شدیم تا با انجام یک مطالعه مداخله‌ای با مقایسه دوز مذکور ایبوپروفن با دوز جدیدی از آن، به دوز مناسب‌تر و مؤثرتری دست پیدا کنیم.

روش بررسی

در این مطالعه کارآزمایی شاهددار تصادفی شده، ۶۰ نوزاد مبتلا به PDA تأیید شده با اکوکاردیوگرافی از طریق تصادفی‌سازی (Randomization) در دو گروه ۳۰ نفری تقسیم و بررسی شدند. مطالعه در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان ولیعصر (عج) انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: سن حاملگی بین ۲۹ هفته و شش روز تا ۳۵ هفته و شش روز در زمان تولد، وزن تولد بین ۱۰۰۰ تا ۲۵۰۰ گرم، سن بعد از تولد ۷۲ تا ۱۲۰ ساعت، PDA قابل توجه از نظر همودینامیک و تأیید شده با اکوکاردیوگرافی.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ناهنجاری مادرزادی قلبی، عفونت تهدید کننده حیات، شواهد بالینی یا رادیوگرافیک انتروکولیت نکروزان (Necrotizing Enterocolitis, NEC)، شواهدی از خونریزی، پلاکت کم‌تر از ۵۰ هزار عدد در میلی‌لیتر، نارسایی کبدی، برون‌ده اداری کم‌تر از ۱ ml/kg در ساعت در ۱۲ ساعت اخیر، غلظت کراتینین سرمی بیش‌تر از $120 \mu\text{mol}^{-1}$ ، خونریزی داخل مغزی شدید (درجه ۴ و ۳) و هیپربیلیروبینمی شدید نیازمند به فوتوتراپی. هم‌چنین در مواردی که مادر یا نوزاد شیرخوار تحت درمان با هر عامل ضد التهابی غیراستروئیدی یا داروهای تحت تأثیر قرار دهنده متابولیسم ایبوپروفن قرار گرفته بودند، از مطالعه خارج شدند.

گروه ۶۰ نفری از نوزادان دارای شرایط ورود به مطالعه انتخاب و از طریق تخصیص تصادفی (Randomization allocation) در دو گروه ۳۰ نفری قرار گرفتند. به یک گروه (گروه شاهد) دوز رایج

جدول-۱: توزیع فراوانی پاسخ به درمان ۲۴ ساعت بعد از پایان اولین دوره درمانی در دو گروه

مجموع	پاسخ درمانی اولیه		گروه مورد
	منفی	مثبت	
۳۰ (٪۱۰۰)	۶ (٪۲۰)	۲۴ (٪۸۰)	گروه مورد
۳۰ (٪۱۰۰)	۱۰ (٪۳۳/۳)	۲۰ (٪۶۶/۷)	گروه کنترل
۶۰ (٪۱۰۰)	۱۶ (٪۲۶/۷)	۴۴ (٪۷۳/۳)	مجموع

جدول-۲: توزیع فراوانی پاسخ نهایی به درمان در دو گروه

مجموع	پاسخ درمانی اولیه		گروه مورد
	منفی	مثبت	
۳۰ (٪۱۰۰)	۰ (٪۰)	۳۰ (٪۱۰۰)	گروه مورد
۳۰ (٪۱۰۰)	۷ (٪۲۳/۳)	۲۳ (٪۷۶/۷)	گروه کنترل
۶۰ (٪۱۰۰)	۷ (٪۱۱/۷)	۵۳ (٪۸۸/۳)	مجموع

در دو گروه همسان بود ($P > 0/05$). هفت نفر (٪۲۳/۳) از نوزادان در گروه ۱۵mg و پنج نفر (٪۱۶/۷) در گروه ۱۰mg دچار عارضه گوارشی به صورت خونریزی گوارشی گردیدند که اختلاف آماری معنی داری را بین دو گروه نشان نمی داد ($P = 0/519$). پاسخ درمانی در هیچ یک از دو گروه مورد بررسی ارتباطی با وزن نوزادان مورد مطالعه نداشت ($P > 0/05$) که به علت این مطلب بود که سن بارداری و نیز وزن نوزادان حایز شرایط ورود به مطالعه خیلی به طیف پایین نزدیک بود. اختلاف آماری معنی داری بین مقادیر قبل و بعد سدیم در دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$).

بحث

مطالعات زیادی در مقایسه تأثیر و عوارض جانبی «ایندومتاسین با ایبوپروفن»، «ایبوپروفن خوراکی با وریدی» و «دوزهای مختلف ایبوپروفن» به عمل آمده اند. ^{۱۴-۱۱} در حال حاضر و با توجه به نتایج مطالعه‌ها، به طور کلی از ایبوپروفن (۱، ۵، ۱۰، ۵ mg/kg) به ترتیب روزهای ۱، ۲ و ۳ برای بستن PDA استفاده می شود. هر چند در این

آزمون‌های χ^2 و Fisher's exact t-test استفاده گردید. $P < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین وزن هنگام تولد در گروه مورد ۱۳۰۰/۲ و در گروه شاهد ۱۳۲۴/۳ گرم بود که در دو گروه همسان بود ($P > 0/05$). میانگین سن بارداری در گروه مورد ۲۹/۷۷ هفته و در گروه شاهد ۳۰/۸۸ هفته بود که در دو گروه همسان بود ($P > 0/05$).

۱۶ نفر (٪۵۳/۳) از نوزادان در گروه مورد و ۱۹ نفر (٪۶۳/۳) درصد) در گروه شاهد مذکر بودند که در دو گروه همسان بود ($P > 0/05$). ۱۲ نفر (٪۴۰) از مادران نوزادان در گروه مورد و هفت نفر (٪۲۳/۳) در گروه شاهد دارای سابقه مصرف دارویی مثبت در طی بارداری و سابقه مثبت از نظر بیماری‌های زمینه‌ای بودند که در دو گروه همسان بود ($P > 0/05$). دریافت کورتون در فاز قبل از زایمان در ۱۲ نفر (٪۴۰) از مادران نوزادان در گروه مورد و ۱۱ نفر (٪۳۶/۷) در گروه شاهد دیده شد که در دو گروه همسان بود ($P > 0/05$). هیپر بیلی روبینمی خفیف در ۱۰ نفر (٪۳۳/۳) از نوزادان در گروه مورد و هفت نفر (٪۲۱/۲) در گروه شاهد دیده شد که در دو گروه همسان بود ($P > 0/05$).

۱۹ نفر (٪۶۳/۳) از نوزادان در گروه ۱۵mg و ۱۴ نفر (٪۴۶/۷) در گروه ۱۰mg دارای PDA بزرگ در فاز پیش از انجام مداخله درمانی بودند که در دو گروه همسان بود ($P > 0/05$). هر چند پاسخ اولیه در دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت، اما پاسخ نهایی در دوز بالاتر بیش تر بود (جداول- ۱ و ۲) ($P = 0/011$).

۹ نفر (٪۳۰) از نوزادان در گروه ۱۵mg و ۱۱ نفر (٪۳۶/۷) در گروه ۱۰mg دچار IVH گردیدند که اختلاف آماری معنی داری را بین دو گروه نشان نمی داد ($P = 0/584$).

۱۲ نفر (٪۴۰) از نوزادان در گروه ۱۵mg و شش نفر (٪۲۰) در گروه ۱۰mg دچار افزایش BUN و کراتینین گردیدند که اختلاف آماری معنی داری را بین دو گروه نشان نمی داد ($P = 0/091$).

کاهش برون‌ده ادراری به کم‌تر از ۰/۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم در دقیقه بعد از شروع درمان در چهار نفر (٪۱۳/۳) از نوزادان در گروه مورد و سه نفر (٪۱۰) در گروه شاهد دیده شد که

(۱۰۰٪) با سن کم‌تر از ۳۰ ساعت، ۹۱٪ از نوزادان کم‌تر از ۷۰ ساعت، ۸۷٪ از نوزادان با سن ۷۰ تا ۱۰۸ ساعت و ۷۰٪ از نوزادان بالای ۱۰۸ ساعت، PDA بسته شده است. در دیگر مطالعاتی که بر روی ۶۶ نوزاد درمان شده با ایبوپروفن داخل وریدی با دوز ۱۰ mg/kg، ۵، ۵، انجام شد، با توجه به فارماکوکینتیک ایبوپروفن سطح زیر منحنی (AUC) و Area Under the Curve (AUC) و روزه‌های ایبوپروفن محاسبه شدند و بر روی بسته شدن PDA بررسی شدند.^{۱۷، ۱۸} او پیشنهاد نمود که بهترین درمان برای نوزادان با سن کم‌تر از ۷۰ ساعت بعد از تولد، تزریق ایبوپروفن در سه دور متوالی و در سه روز به صورت ۱۰ mg/kg، ۵، ۵ می‌باشد و برای نوزادان بین ۷۰ تا ۱۰۸ ساعت سن بعد تولد حداقل ۱۴/۷ mg/kg، ۷، ۷ و نوزادان بین ۱۰۸ تا ۱۸۰ ساعت بعد از تولد حداقل ۱۸ mg/kg، ۹، ۹ می‌باشد و به این دلیل که هیچ ارتباطی بین افزایش سطح زیر منحنی (AUC) ایبوپروفن و تغییرات کراتینین سرمی وجود ندارد به نظر نمی‌آید که این برنامه جدید منجر به ایجاد توکسیسیته ایبوپروفن شود.

با توجه به این که کارایی و توکسیسیته این مقادیر ایبوپروفن تزریقی باید بیشتر بررسی گردد ما از ایبوپروفن خوراکی با دوز ۱۵ mg/kg، ۷/۵، ۷/۵ استفاده نمودیم.

در مجموع بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه چنین استنباط می‌شود که استفاده از دوز بالاتر ایبوپروفن اثربخشی خوبی در درمان باز ماندن مجرای شریانی در نوزادان دارد و سبب کاهش معنی‌داری در میزان فراوانی موارد نیازمند جراحی می‌شود و همچنین این دوز مطالعه شده دارو عوارض گوارشی و کلیوی (افزایش سطح BUN و Cr سرمی و کاهش برون‌ده اداری) چندانی را در قیاس با دوز معمول آن ایجاد نمی‌نماید و لذا استفاده از آن در نوزادان مبتلا به PDA توصیه می‌گردد. البته در انتها پیشنهاد می‌شود، مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاتر به منظور تأیید یافته‌های این مطالعه انجام شوند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی اثر دوزهای مختلف ایبوپروفن در درمان مجرای شریانی باز در نوزادان نارس بستری در بیمارستان ولیعصر" در مقطع دکترای تخصصی اطفال در سال ۱۳۸۹ با کد ۹۸۵ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

مطالعه در نوزادان تحت درمان دوز بالاتر داروی ایبوپروفن اثربخشی بهتری را نشان داد و نیاز به جراحی کم‌تر بود، اما میزان فراوانی وقوع عوارض دارویی در آن‌ها اختلاف معنی‌داری با نوزادان تحت درمان با دوز کم‌تر ایبوپروفن نداشت و به عبارتی Safety و Efficacy خوبی در مورد دوز بالاتر ایبوپروفن مشاهده گردید. در مطالعه اولیه‌ای که توسط Varvarigou انجام شد به نظر می‌آید ایبوپروفن در درمان PDA به اندازه ایندومتاسین مؤثر بود و از نظر خون‌رسانی کلیه، مزاتر و مغز عوارض کم‌تری به همراه داشت.^{۱۵، ۱۶} هم‌چنین دوزی که در اکثر مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است به صورت ۱۰ mg/kg روز اول و ۵ mg/kg روز دوم ۵ mg/kg روز سوم بوده است و دوزهای دیگر مورد بررسی کامل قرار نگرفته‌اند و این امر اهمیت انجام این مطالعه را از یک سو و اهمیت یافته‌های مثبت به دست آمده در آن را از سوی دیگر نشان می‌دهد.

در مطالعه Cherif اعلام گردید که میزان بسته شدن PDA با استفاده از ایبوپروفن خوراکی در حدود ۷۰٪ است که کم‌تر از آمار حاصل از مطالعه ما می‌باشد.^{۱۷} در مطالعه Heyman اعلام شد که بسته شدن PDA در ۹۵/۵٪ از نوزادان دریافت‌کننده ایبوپروفن حاصل شد که آمار به دست آمده در مطالعه ما در استفاده از دوز بالا نزدیک می‌باشد.^{۱۸} سن نوزاد ارتباط نزدیکی با افزایش کلیرانس ایبوپروفن دارد.

Aranda و Van Overmaire در سال ۲۰۰۱ دریافتند که سن بعد از تولد نسبت به سن حاملگی بیش‌تر اهمیت دارد همچنین مطالعات نشان داده‌اند که سیتوکروم‌های p2c که مسئول متابولیسم ایبوپروفن هستند به طور کامل وابسته به سن بعد از تولد می‌باشد.^{۱۱} ایبوپروفن توسط سیتوکروم P450 و خصوصاً خانواده cyp2c9 و cyp2c8 متابولیسم می‌شود.

نشان داده شده است که مقادیر پروتیین cyp2c در نوزادان با سن کم‌تر از ۲۴ ساعت به وضوح قابل تشخیص است که در هفته اول بعد از تولد میزان آن افزایش می‌یابد به طوری که در پایان ماه اول زندگی به یک سوم مقدار آن در افراد بزرگ‌سال می‌رسد. این به آن معنی است، زمانی که یک دوز یکسان به همه نوزادان مورد مطالعه داده می‌شود با افزایش سن نوزاد، کلیرانس به ازای کیلوگرم وزن افزایش می‌یابد. مطالعات انجام شده نشان دادند که با تزریق ایبوپروفن با دوز ۱۰ mg/kg، ۵، ۵ در سه روز متوالی در تمام نوزادان

References

- Carey BE. Patent ductus arteriosus. *Newborn Infant Nurs Rev* 2003;3(4):126-35.
- 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.
- Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2003;8(6):425-32.
- Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW III, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011.
- The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. *Pediatrics* 1993;91(3):540-5.
- Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol* 1995;22(2):457-79.
- Lagercrantz H, Katz-Salamon M, Forsberg H. The Stockholm Neonatal Project: neonatal mortality and morbidity at the Children's Centre, Karolinska Hospital. *Acta Paediatr Suppl* 1997;419:11-5.
- Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976;295(10):526-9.
- Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128(5 Pt 1):601-7.
- Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, 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.
- 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.
- Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, Saia OS. 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 Bel F, Guit GL, Schipper J, van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr* 1991;118(4 Pt 1):621-6.
- Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1981;68(1):99-102.
- Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996;224(3):350-5; discussion 355-7.
- Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA* 1996;275(7):539-44.
- Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guellouze N, et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2008;122(6):e1256-61.
- 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.

Different doses of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: a randomized clinical trial

Hojjatollah Jafari Fesharaki
M.D.¹
Fatemeh Sadat Nayeri M.D.^{2*}
Parvin Akbari asbaq M.D.²
Elahe Amini M.D.²
Mojtaba Sedaqat M.D.²

1- Department of Pediatrics,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.
2- Maternal, Fetal & Neonatal
Research Center, Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Valiasr Hospital,
Imam Khomeini Hospital, Keshavarz
Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98- 311- 2293621
E-mail: fnayeri@tums.ac.ir

Abstract

Received: November 21, 2011 Accepted: January 16, 2012

Background: Patent ductus arteriosus (PDA) is a common finding among premature or low-birth-weight infants and it often does not close. Nowadays, drugs used for its treatment include indomethacin and more commonly ibuprofen. Oral ibuprofen was recently shown to be as effective and have several important advantages in preterm infants. Studies performed to find the best dose of ibuprofen for PDA treatment are limited; hence, we compared the effects of two different doses of ibuprofen in this interventional study.

Methods: In this randomized controlled clinical trial, we randomly divided 60 patients with echocardiographically confirmed PDA into two groups of 30. This study was done in NICU of Valiasr hospital in 1387-89 years. In the first group, we administered a loading dose of 10 mg/kg ibuprofen on the first day, followed by two doses of 5 mg/kg in the next two days. In the second group, we administered a loading dose of 15 mg/kg ibuprofen on the first day followed by two doses of 7.5 mg/kg in next two days. Eventually, we compared PDA closure rates and complications of therapy between the two groups.

Results: Thirty (100%) patients in 15-mg/kg group and 23 (76.7%) patients in 10 mg/kg group had successful PDA closure with no need for surgery. The two groups had a statistically significant difference ($P=0.011$) and the highest response to treatment was seen within the first 24 hours of treatment.

Conclusion: We may conclude that higher doses of ibuprofen (15 and 2×7.5 mg/kg) would offer better outcomes for PDA closure without gastrointestinal or renal complications and less need for surgery.

Keywords: ibuprofen, patent ductus arteriosus, premature.