

بررسی تاثیر ایبوپروفن خوراکی در بسته شدن مجرای شریانی نوزادان رسیده

چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۰۳ ویرایش: ۱۴۰۰/۱۱/۱۰ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۱/۰۳/۰۱

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه ارزیابی اثربخشی و امنیت استفاده از ایبوپروفن خوراکی با دوز بالا نسبت به دوز معمولی، در درمان PDA در نوزادان رسیده بود. نوزادان رسیده (هفته تولد ۴۲-۳۷) با سن بیشتر از سه روز با تشخیص PDA وارد این مطالعه شدند. از اکوکاردیوگرافی جهت تعیین قطر مجرای شریانی، فشار گرادینانت و نسبت قطر La/Ao استفاده شد.

روش بررسی: این مطالعه کارآزمایی بالینی با حجم نمونه ۶۰ نفر نوزاد از مرداد ۱۳۹۲ تا مرداد ۱۳۹۴، به صورت کاملاً تصادفی به یکی از دو گروه تخصیص داده شدند جمع‌آوری گردید که گروه اول سه دوز ایبوپروفن خوراکی (mg/kg) ۵ و ۵ و ۱۰ به فاصله ۲۴ ساعت) و گروه دوم یک دوز ۲۰ mg/kg، ایبوپروفن خوراکی و سپس دو دوز ۱۰ mg/kg پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت گرفتند. تست پیگیری اکو ۴۸ ساعت و دو هفته پس از درمان توسط کاردیولوژیست که از دسته‌بندی گروه‌ها آگاه نبود انجام شد. همچنین از نظر تغییرات تعداد پلاکت، BUN و CR و عارضه‌ها بین دو گروه با استفاده از تحلیل‌های آماری مقایسه انجام شد.

یافته‌ها: مجرای شریانی در ۷۳٪ بیماران گروه اول و ۷۶٪ گروه دوم پس از ۴۸ ساعت اول بسته شد، که تفاوت آماری معنادار نداشت ($P=1/000$). عارضه جدی درمانی در هیچ‌یک از گروه‌ها دیده نشد.

نتیجه‌گیری: نتیجه این بود که دوز بالاتر ایبوپروفن خوراکی (۲۰ Mg/kg و ۱۰ و ۱۰) نتایج بهتری در بسته شدن PDA در نوزادان ترم نداشت. عارضه کلیوی یا گوارشی در هر دو گروه دیده نشد.

کلمات کلیدی: ایبوپروفن، نوزادان ترم، مجرای باز شریانی.

منوچهر سلطانی^۱، بهمن صادقی سده^۲، غلامعلی فتاحی بیات^۱، پرستو ملایی توانا^{۳*}، مجتبی احمدلو^۴

۱- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۴- گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه کودکان.

تلفن: ۰۲۱-۵۵۴۱۹۰۰

E-mail: dr_p1984@yahoo.com

مقدمه

مجرای شریانی راه ارتباطی بزرگی می‌باشد که به‌طور طبیعی در جنین باز بوده و تنه شریان اصلی ریوی را به آئورت نزولی متصل می‌کند. سبب می‌شود که قسمت اصلی خون قلب راست وارد ریه‌ها نشده و به جریان سیستمیک منتقل شود.^۱ مجرای شریانی دارای یک لایه عضلانی صاف در لایه مدیا می‌باشد که با افزایش فشار اکسیژن و تغییرات بیوشیمیایی در نوزاد ترم باعث بسته شدن عملکردی مجرای شریانی در چند ساعت اول تولد می‌شود.^۲

در رحم، خون از بطن راست خارج شده و وارد مجرای شریانی و از آنجا وارد آئورت می‌شود. در هفته ششم حاملگی، مقدار خونی

شیوع بیماری‌های مادرزادی قلب بین ۱۲/۳-۴/۰۵ در هر هزار تولد زنده می‌باشد.^۱ مجرای شریانی باز (Patent ductus arteriosus) از شایع‌ترین بیماری‌های مادرزادی قلب در کودکان بوده و حدود ۱۰٪-۵ بیماری‌های مادرزادی قلب را شامل می‌شود.

شیوع PDA در نوزادان نارس ۱۶ برابر نوزادان ترم می‌باشد.^۳ به طوری که در نوزادان پره‌مچور با وزن بدو تولد ۱۵۰۰-۵۰۰ gr، شیوع PDA بیش از ۳۰٪ برآورد شده است.^۴

درمان‌های اولیه موثر نباشد. برای بستن مجرای شریانی در گام اول از مهارکننده‌های پروستاگلاندین سنتتاز استفاده می‌شود.

اولین داروی مورد استفاده ایندومتاسین (Indomethacin) بود که با توجه به عوارض نسبتاً شایع آن، تلاش برای جایگزینی دارو انجام شد و سرانجام سازمان غذا و داروی آمریکا اجازه مصرف ایبوپروفن لیزین (نئوپروفن) (Ibuprofen Lysine (NeoProfen)) را به شکل وریدی در موارد باز ماندن مجرای شریانی علامت‌دار در نوزادان نارس صادر کرد.

تاثیر ایبوپروفن همانند ایندومتاسین بوده همچنین مزیت ایبوپروفن آن است که جریان خون مزاتریک و کلیه‌ها را نسبت به ایندومتاسین کمتر کاهش داده و عوارض کلیوی کمتری دارد.^{۱۸،۱۹}

اثر ایبوپروفن در بستن مجرای شریانی باز در نوزادان نارس مشابه ایندومتاسین می‌باشد. عدم دسترسی به بروفن تزریقی در برخی کشورها و وجود احتمال کاهش عوارض مصرف خوراکی دارو نسبت به نوع تزریقی سبب شد تا مطالعاتی درباره اثربخشی بروفن خوراکی در بسته شدن مجرای شریانی انجام شود.^{۲۰،۲۱}

در مطالعات انجام شده بر روی نوزادان نارس تاثیر تجویز ایبوپروفن ثابت شده است. در مطالعه Heyman و همکاران، ۵۱ نوزاد ترم با مجرای شریانی باز بررسی شده و با دوز اولیه ۱۰ mg/kg ایبوپروفن خوراکی روز اول و دو دوز ۵ mg/k روزانه درمان شدند.

این مطالعه ایبوپروفن خوراکی را در بستن مجرای شریانی در ۷۳/۳٪ بیماران که دارو گرفته‌اند، موثر دانسته است.^{۲۱}

هنوز در مورد درمان مجرای شریانی باز در نوزادان رسیده اختلاف نظر وجود دارد. در نوزادان ترم به علت اختلال ساختاری در مجرای شریانی، احتمال بسته شدن خودبه‌خودی طی شش ماه اول بسیار کم می‌باشد و اکثر کاردیولوژیست‌های اطفال در موارد بدون علامت تا نه ماه صبر می‌کنند. در نهایت این نوزادان تحت اقدامات اینترونشنال جهت بسته شدن مجرای شریانی قرار می‌گیرند که این اقدامات نیز علاوه بر هزینه مالی، عوارض خاص خود را دارند.^{۲۲}

درمان‌های دارویی متداول در مجرای شریانی باز در حال حاضر عموماً استفاده از ایندومتاسین و ایبوپروفن هستند.^{۲۴،۲۳} در حال حاضر با توجه به نتایج مطالعات محدود، به‌طور عمده از ایبوپروفن (۱۰ mg/kg و ۵ و ۵) به‌ترتیب روزهای اول دوم و سوم برای بستن

که به مجرای شریانی جریان پیدا می‌کند تقریباً ۶۰٪-۵۰٪ کل برون‌ده قلب را تشکیل می‌دهد.

پروستاگلاندین‌ها (Prostaglandins) وازودیلاتورهای قدرتمندی هستند که در دوران زندگی داخل رحمی مجرای شریانی را باز نگه می‌دارند. در حالت طبیعی پس از تولد و تحت تاثیر اکسیژن بالا و تنفس، مقاومت عروق ریوی به‌تدریج کاهش می‌یابد. خون وارد گردش خون ریوی شده و با خود پروستاگلاندین‌ها را به ریه می‌برد و در آنجا متابولیزه و از گردش خون حذف می‌شوند. خون اکسیژن‌دار نقش مهمی در بسته شدن مجرای شریانی ایفا می‌کند.^{۸،۷}

در نوزاد ترم بسته شدن فونکسیونل (عملکردی) مجرای شریانی در چند ساعت اول تولد اتفاق افتاده و تقریباً در همه نوزادان رسیده، پس از ۹۶ ساعت خونی از مجرا عبور نمی‌کند.^۹

مکانیسم بسته شدن مجرا پس از تولد متعدد بوده و نشان‌دهنده افزایش فشار اکسیژن شریانی با آغاز تهویه ریوی است.^{۱۰} برخی پروستاگلاندین‌ها نیز در این میان نقش دارند، به‌عبارتی بسته شدن مجرای شریانی حاصل تعادل اثر انقباضی اکسیژن و اثر گشادکنندگی پروستاگلاندین‌هاست.^{۱۱}

گردش خون طبیعی جنین، به جفت و باز بودن مجرای شریانی وابسته است.^۷ اما باز ماندن مجرای شریانی پس از تولد سبب بروز علائمی چون افزایش فاصله فشار سیستولیک و دیاستولیک، نبض پر یا باندینگ، افزایش نیاز به اکسیژن، ادم ریوی، تاکیکاردی، پره کوردیوم فعال و در نهایت نارسایی قلب راست می‌گردد.^{۱۲}

عوارض دراز مدت مجرای شریانی باز شامل اختلال رشد، عفونت‌های مکرر ریوی، نارسایی و بزرگی قلب، اندوکاردیت باکتریال و پیشرفت فشارخون ریوی می‌باشد. میزان بروز مجرای شریانی باز در ایالات متحده ۰/۰۶٪-۰/۰۲٪ تولدهای زنده نوزادان ترم است که این میزان در نوزادان پره‌ترم بیشتر می‌باشد.

بستن مجرای شریانی باز با درمان دارویی در نوزادان پره‌مچور که دچار شنت چپ به راست سمپتوماتیک شده‌اند باعث کاهش موربیدیتی می‌گردد.^{۱۴،۱۳}

درمان مجرای شریانی باز در مرحله اولیه شامل محدودیت مایعات، استفاده از دیورتیک، تهویه با فشار مثبت اکسیژن، درمان آنمی و استفاده از داروهای تقویت‌کننده قدرت قلب می‌باشد. اگر

حجم نمونه برای هر گروه ۳۰ نفر و در مجموع ۶۰ نفر در نظر گرفته شد.

کلیه نوزادان بیش از سه روز از تولدشان گذشته و سن داخل رحمی بیش از ۳۷ هفته داشتند (نوزاد ترم). کلیه نوزادان ترم بدون علامت بالینی یا بستری شده به علت ایکنتر جهت انجام اکوکاردیوگرافی ارجاع شدند. همچنین هرگونه علائم حاکی از وجود مجرای شریانی باز از جمله تاکی کاردی ($HR > 160/min$)، افزایش فعالیت جلوی قلب، سوفل سیستولیک یا مداوم و نبض‌های پر که از نظر پزشک معالج مربوط به مجرای شریانی باز شناخته شدند، نوزاد را کاندید اکوکاردیوگرافی نمودند.

با تایید وجود مجرای شریانی باز با انجام اکوکاردیوگرافی (با حساسیت و ویژگی بالا در تشخیص مجرای شریانی باز) نوزاد واجد شرایط ورود به مطالعه می‌شد. نوزادان گروه مورد 20 mg/kg ایوپروفن خوراکی به‌عنوان دوز اولیه و سپس 10 mg/kg روزانه برای دو روز دریافت نمودند.^{۲۷}

نوزادان گروه کنترل 10 mg/kg ایوپروفن خوراکی به‌عنوان دوز اولیه و سپس 5 mg/kg روزانه برای دو روز دریافت کردند. پزشک مسئول اکوکاردیوگرافی نوزاد از میزان داروی مصرفی اطلاعی نداشت. ۲۴ ساعت و دو هفته پس از دوز سوم دارو اکوکاردیوگرافی انجام شده و نتایج ثبت گردید و در انتها نتایج به‌دست آمده بین دو گروه مقایسه شد.

در طی مصرف دارو نیز به والدین توصیه شد در صورت کاهش دفعات یا حجم ادرار نسبت به روزهای پیش و همچنین مدفوع قیری یا استفراغ خونی و بی‌قراری شدید نوزاد سریعاً مراجعه نمایند. نوزاد از نظر بروز علائم خونریزی، شمارش پلاکت و میزان کراتینین پیش از شروع درمان و پس از آخرین دوز دریافت دارو پیگیری شد. در صورت بستری بودن این آزمایشات در بیمارستان انجام می‌شد و در غیر این صورت به شکل سرپایی انجام و نتیجه آن به‌طور دقیق پیگیری می‌گردید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل نوزاد ترم (سن داخل رحمی ۴۲-۳۷ هفته)، سن ≤ 3 روز، اثبات مجرای شریانی باز با اکوکاردیوگرافی و تکمیل فرم رضایت‌نامه آگاهانه بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل موارد زیر بود: عدم تمایل به شرکت در مطالعه، وجود موارد منع مصرف ایوپروفن از جمله کراتینین $> 1/8$ ،

PDA نوزادان پره‌ترم استفاده می‌شود.^{۲۷،۲۸} با وجود این، مطالعات اندکی در پیدا کردن دوزهای موثرتری از ایوپروفن انجام شده است. همچنین اکثریت قریب به اتفاق مطالعات بر روی نوزادان پره‌مچور و یا با وزن کم بوده است.

هرچند در یک مطالعه منفرد، ایوپروفن خوراکی در بستن مجرای شریانی در نوزادان ترم موثر بوده است، اما ما در این مطالعه بر آنیم تا به بررسی تاثیر این دارو با دوز دو برابر در بسته شدن مجرای شریانی بپردازیم و درصد بسته شدن مجرای شریانی را با دوز دو برابر بررسی کنیم.

با توجه به هزینه بسیار ناچیز ایوپروفن خوراکی و طریقه آسان مصرف آن به‌صورت خوراکی در مقایسه با اقدامات اینترونشنال، اگر درصد بسته شدن مجرا پس از سه دوز با مقدار دو برابر بیشتر باشد می‌توان جهت افزایش ضریب بسته شدن مجرا از دوز دو برابر استفاده نمود و از این طریق از اقدامات اینترونشنال و تحمیل هزینه و استرس ناشی از عمل بر روی بیماران کاست.

به همین دلیل بر آن شدیم تا مطالعه‌ای برای بررسی اثربخشی ایوپروفن خوراکی (با دوز دو برابر) در بستن مجرای شریانی نوزادان ترم و همچنین از نظر تغییرات تعداد پلاکت، BUN و CR و عارضه ترومبوسیتوپنی، افزایش کراتینین سرم و عارضه خونریزی گوارشی آن را طراحی و اجرا نماییم.

روش بررسی

در این کارآزمایی بالینی ۶۰ نوزاد رسیده مبتلا به مجرای شریانی باز با توجه به معیارهای ورود و پس از تکمیل رضایت‌نامه آگاهانه توسط والدین وارد مطالعه شدند. نمونه‌های با توجه به معیارهای ورود، به‌صورت کاملاً تصادفی به‌روش تصادفی‌سازی بلوکی (بلوک چهارتایی) در دو گروه A و B در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند.

این مطالعه پس از تاییدیه کد در پژوهش کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک IR.ARAKMU.REC.92.151.14 و با کد کارآزمایی بالینی IRCTID: IRCT2013102215113N1 ثبت شد. با احتساب ۱۰٪ ریزش و با فرض خطای نوع اول ۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ و براساس فرمول مقایسه میانگین‌ها در دو گروه،

یافته‌های پژوهش نشان داد که در کل نمونه‌های مورد پژوهش، ۴۰٪ (۲۴ نفر) پسر و ۶۰٪ (۳۶ نفر) دختر بودند. از نظر علایم بالینی ۶۸/۳٪ نرمال، ۲۵٪، سوفل سیستولیک، ۵/۱٪ تاکی پنه، ۱/۷٪ آپنه داشتند.

در گرافی قفسه سینه در ۹۶/۷٪ موارد یافته پاتولوژیکی دیده نشد اما در ۵۱/۷٪ موارد افزایش پترن و در ۱/۷٪ هم کاردیومگالی گزارش شد. در مقایسه دو گروه نیز در ابتدای مطالعه براساس Chi-Square test نسبت جنسی (P=۰/۲۹۲)، علایم بالینی (P=۰/۲۸۷). یافته‌های عکس قفسه سینه (P=۰/۳۶۸) یکسان داشتند و مشابه بودند. از نظر خصوصیات دموگرافیک نیز در بدو مطالعه دو گروه مشابه جدول ۱ بودند.

مقایسه سطح خونی کراتینین، اوره و تعداد پلاکت در پیش و پس از درمان به تفکیک دو گروه برحسب Paired Sample t test تفاوت معناداری نشان نداد، یا به عبارت دیگر درمان با این دو دوز متفاوت ایبوپروفن بر پارامترهای فوق تاثیر معناداری ایجاد نمود (جدول ۲ و جدول ۳). یافته‌های اکوکاردیوگرافیک نمونه‌های مورد پژوهش در دو گروه نیز به شکل جدول ۴ بود.

براساس یافته‌های اکو کاردیوگرافیک نسبت بسته شدن مجرای شریانی نیز در دو گروه به تفکیک زمان مطابق جدول زیر بود. (جدول ۵). در هیچ یک از نمونه‌های دو گروه در این مطالعه، استفراغ، خونریزی گوارشی یا عارضه جدی دیگر مشاهده نشد.

بحث

مجرای شریانی باز (Patent ductus arteriosus) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مادرزادی قلب است که علایم بالینی آن وابسته به اندازه و مقاومت عروق ریوی است. طیف علایم بالینی که از مرگ در نوزادان نارس در چند روز اول زندگی تا یک سوفل خفیف پس از دوران نوجوانی متغیر می‌باشد. در شرح حال این بیماران یافته اختصاصی وجود ندارد و نشانه‌های بیماری عمده تا بستگی به جنبه‌های آناتومیک و فیزیولوژیک کانال شریانی در افراد مختلف دارد.

خونریزی فعال گوارشی یا شرح حال بیماری خونریزی دهنده در والدین یا نوزاد، اترکولیت نکروزان و سپتی سمی، مجرای شریانی باز همراه با سایر اختلالات نظیر TORCH (عفونت‌های داخل رحمی)، ناهنجاری مادرزادی قلبی، عفونت تهدیدکننده حیات، پلاکت کمتر از ۵۰ هزار عدد در ml برون‌ده اداری کمتر از ۱ ml/kg در ساعت در ۱۲ ساعت اخیر در صورت یافته بالینی مثبت، غلظت کراتینین سرمی بیشتر از ۱۲۰ μmol، خونریزی داخل مغزی شدید (درجه سه و چهار)، هیپر بیلی روبینمی شدید نیازمند به تعویض خون و همچنین مواردی که مادر یا نوزاد شیرخوار تحت درمان با هر عامل ضد التهابی غیراستروئیدی یا داروهای تحت تاثیر قراردهنده متابولیسم ایبوپروفن قرار گرفته بودند.

ابزار جمع‌آوری اطلاعات در این مطالعه، پرسش‌نامه حاوی اطلاعات دموگرافیک و سوابق بیماری و نتایج اکوکاردیوگرافی (با حساسیت و ویژگی ۷۹ و ۹۵٪، ارزش اخباری مثبت اکوکاردیوگرافی M-Mode در تشخیص PDA برابر ۹۰/۳٪ و اکوکاردیوگرافی داپلر ۹۸/۴٪ بود.^{۲۸،۲۹}

داده‌ها پس از جمع‌آوری و کدبندی اطلاعات، وارد نرم‌افزار آماری (SPSS software, version 23 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) شده و آنالیز توصیفی و تحلیلی شدند. داده‌های کمی به صورت شاخص‌های مرکزی و پراکندگی (میانگین و انحراف معیار استاندارد) گزارش شدند. جهت تجزیه و تحلیل نتایج با توجه به نرمال نبودن توزیع داده‌ها از Mann-Whitney U test جهت مقایسه میانگین‌ها در بین گروه‌ها و همچنین Wilcoxon نیز استفاده گردید. در کلیه تحلیل‌ها P>۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی با حجم نمونه ۶۰ نفر در دو گروه ۳۰ نفره از کودکان رسیده (سن حاملگی ۳۷-۴۲ هفته) مبتلا به مجرای شریانی باز، با هدف مقایسه دوز دو برابر ایبوپروفن نسبت به دوز معمولی در بسته شدن مجرای شریانی در مراجعین به بیمارستان امیرکبیر، بیمارستان طالقانی و مراجعه‌کنندگان به کلینیک انجام شد.

جدول ۱: مقایسه خصوصیات دموگرافیک به تفکیک گروه در ابتدای مطالعه

گروه	تعداد	انحراف معیار±میانگین	P*
سن (ساعت)	۳۰	۳۸/۳±۰/۸۹	۰/۱۳۹
مدت بستری (روز)	۳۰	۴/۲±۰/۹۹	۰/۹۰۰
وزن (kg)	۳۰	۳۱۴۸/۶±۴۴۴/۱	۰/۰۹۰
سن مادر (سال)	۳۰	۲۷/۵±۰/۹	۰/۴۹۶
نسبت La/Ao	۳۰	۱±۰/۴۰۲	۰/۱۲۷
کراتینین (mg)	۳۰	۰/۵۲±۰/۱۶۸	۰/۳۴۸
اوره (mg)	۳۰	۰/۴۸±۰/۱۶	۰/۸۰۰
پلاکت (۱۰۰۰*)	۳۰	۲۷±۱۰/۲	۰/۸۴۳
	۳۰	۲۲/۸۷±۷/۶	
	۳۰	۲۷۱±۱۱۱	
	۳۰	۲۶۶±۸۴	

آزمون آماری Independent samples t-test* .P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته می‌شود.

جدول ۲: مقایسه پارامترهای کلیوی به تفکیک دو گروه در پیش و پس از مداخله

گروه	پیش از مداخله	پس از مداخله	P
کراتینین	۰/۵۲±۰/۱۶	۰/۴۹±۰/۱۶	۰/۱۶۱
	۰/۴۸±۰/۱۵	۰/۴۶±۰/۱۳	۰/۶۱۶
اوره	۲۷±۱۰/۲	۲۵/۱±۸/۸	۰/۲۵۳
	۲۲/۸۷±۷/۶	۲۳±۷/۲	۰/۸۳۶

آزمون آماری Paired-Samples T Test* .P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته می‌شود.

هستند، در فیزیولوژی مجرای شریانی اهمیت زیادی دارند. پروستاگلاندین E1 و E2 و پروستاگلین نقش فعالی در باز ماندن مجرای شریانی در زندگی داخل رحمی دارند. باز ماندن یا بسته شدن مجرای شریانی بستگی به تعادل بین اثرات انقباضی اکسیژن و مواد وازواکتیو و اثرات گشادکننده چندین پروستاگلاندین دارد.^{۳۳،۳۴}

مکانیسم‌های اصلی بسته شدن مجرای شریانی پس از تولد به خوبی شناخته نشده است. و عوامل موثر شامل تهویه، افزایش فشار اکسیژن خون شریانی و آزاد شدن برخی مواد وازواکتیو (برادی کینین یا کاتکل آمین‌ها) می‌باشند. پروستاگلاندین‌ها که مواد حاصل از متابولیسم اسیدهای آراشیدونیک بوده و وابسته به سیکلواکسیژناز

مکانیسم‌های اصلی بسته شدن مجرای شریانی پس از تولد به‌خوبی شناخته نشده است. و عوامل موثر شامل تهویه، افزایش فشار اکسیژن خون شریانی و آزاد شدن برخی مواد وازواکتیو (برادی کینین یا کاتکل آمین‌ها) می‌باشند. پروستاگلاندین‌ها که مواد حاصل از متابولیسم اسیدهای آراشیدونیک بوده و وابسته به سیکلواکسیژناز هستند، در فیزیولوژی مجرای شریانی اهمیت زیادی دارند. پروستاگلاندین E₁ و E₂ و پروستاگلاندین نقش فعالی در باز ماندن مجرای شریانی در زندگی داخل رحمی دارند. باز ماندن یا بسته شدن مجرای شریانی بستگی به تعادل بین اثرات انقباضی اکسیژن و مواد وازواکتیو و اثرات گشادکننده چندین پروستاگلاندین دارد.^{۳۳،۳۴}

درمان دارویی مجرای شریانی باز با کمک مهارکننده‌های پروستاگلاندین سنتتاز به‌خصوص ایبوپروفن و ایندومتاسین انجام می‌گیرد.

درمان استاندارد با ایندومتاسین وریدی بوده و از سال ۲۰۰۲ مقالات متعدد مصرف ایبوپروفن وریدی را به اندازه ایندومتاسین وریدی موثر دانستند و در اغلب این مطالعات عوارض کلیوی و مغزی و کاهش جریان خون مزاتریک کمتری با بروفن گزارش شد.^{۳۵،۳۶،۳۷}

در مطالعه Thomas و همکاران نه مطالعه مربوط به بستن مجرا توسط ایندومتاسین و ایبوپروفن با هم مقایسه شدند که در مجموع ۵۶۶ نوزاد وارد این مطالعات شده بودند. تفاوتی در میزان بسته شدن مجرا بین دو دارو گزارش نشد.^{۱۹}

اما در پنج مطالعه با ۴۴۳ نوزاد سطح کراتینین سرم با مصرف بروفن کمتر بالا رفته بود و کم شدن حجم ادرار با بروفن کمتر مشاهده گردید. در دو مطالعه با ۱۸۸ نوزاد نیاز به دریافت اکسیژن در سن ۲۸ روزگی پس از تولد با مصرف بروفن بیشتر دیده شد. ولی سایر عوارض نوزادان نارس از جمله خونریزی داخل بطنی، انتروکولیت نروزان، عدم بسته شدن مجرا در طی یک دوره درمان، رتینوپاتی نرسی، خونریزی گوارشی، باز شدن مجدد مجرا، نیاز به مصرف سورفکتانت و مدت تهویه مکانیکی و در نهایت مدت اقامت در بیمارستان با دو نوع دارو تفاوت نداشت و محققین به این نتیجه رسیدند که هر دو دارو اثرات یکسانی در بستن مجرا داشتند، اما مشکلات کلیوی کمتری با بروفن مشاهده گردید. سپس در برخی کشورها به‌علت عدم دسترسی به بروفن وریدی یا با توجه به مشکلات

جدول ۳: مقایسه تعداد پلاکت به تفکیک دو گروه در پیش و پس از مداخله

P	پیش از مداخله		پس از مداخله	
	گروه	انحراف معیار±میانگین	گروه	انحراف معیار±میانگین
۰/۳۸۳	۲۰-۱۰-۱۰	۲۷۱±۱۱۱	۲۴۹±۷۷	۰/۳۸۳
۰/۳۲۶	۱۰-۵-۵	۲۶۶±۸۴	۲۷۰±۷۸	۰/۳۲۶

آزمون آماری Paired-Samples T Test* P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته می‌شود.

جدول ۴: یافته‌های اکوکاردیوگرافیک اولیه به تفکیک گروه

P	گروه ۲۰-۱۰-۱۰		گروه ۱۰-۵-۵	
	اکوکاردیوگرافیک	Mean±Sd	اکوکاردیوگرافیک	Mean±Sd
۰/۶۲	اندازه انتهایی	۲/۸۷±۰/۹	اندازه انتهایی	۲/۹۷±۰/۵
۰/۰۵۴	آنورتی	۱/۷۱±۰/۴	آنورتی	۱/۹۶±۰/۴
۰/۷۶	اندازه انتهایی	۲/۶۷±۰/۹	اندازه انتهایی	۲/۷۶±۰/۶

آزمون آماری Paired-Samples T Test* P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته می‌شود.

جدول ۵: فراوانی نسبی بسته شدن مجرا به تفکیک گروه و زمان

P*	گروه ۲۰-۱۰-۱۰		گروه ۱۰-۵-۵	
	درصد (تعداد)	درصد (تعداد)	درصد (تعداد)	درصد (تعداد)
۱/۰۰۰	بستن مجرا پس از ۴۸ ساعت	۷۶/۶ (۲۳)	۷۳/۳ (۲۲)	۱/۰۰۰
۱/۰۰۰	بستن مجرا پس از دو هفته	۱۰۰ (۷)	۱۰۰ (۸)	۱/۰۰۰

آزمون آماری Chi-square test* P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته می‌شود.

علایم در معاینه بالینی نیز در افراد مختلف براساس تفاوت در اندازه، آناتومی و فیزیولوژی کانال متفاوت می‌باشد ولی معمولاً یافته‌های بالینی به اندازه‌ای اختصاصی هستند که تشخیص را مطرح سازند.^{۳۲،۳۱}

در مطالعه Cherif و همکاران اعلام گردید که میزان بسته شدن PDA با استفاده از ایبوپروفن خوراکی در حدود ۷۰٪ است که حدوداً مشابه آمار مطالعه ماست.^{۲۲}

در مطالعه Heyman اعلام شد که بسته شدن در ۹۵٪ نوزادان ایجاد شد.^{۲۱} که با نتایج حاصل از مطالعه ما پس از دو هفته مطابقت دارد. علت احتمالی این تفاوت اندک مربوط به رسیده بودن کودکان و روش‌های مختلف بررسی می‌باشد.

در مطالعه Van Overmairea و همکاران دریافتند که سن پس از تولد نسبت به سن حاملگی در بسته شدن مجرا بیشتر اهمیت دارد.^۸ در مطالعات دیگری نشان داده‌اند که سیتوکروم‌های p2c که مسئول متابولیسم کردن ایبوپروفن هستند به‌طور کامل وابسته به سن پس از تولد می‌باشد.^{۱۱} ایبوپروفن توسط سیتوکروم p450 و خصوصاً خانواده cyp2c 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 پس 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 معنا است که، زمانی که یک دوز یکسان به همه نوزادان مورد مطالعه داده می‌شود با افزایش سن نوزاد، کلیرانس به‌ازای kg وزن افزایش می‌یابد.

مطالعات انجام شده نشان دادند که با تزریق ایبوپروفن با دوز ۱۰-۵-۵ mg/kg در سه روز متوالی اول، دوم و سوم در ۱۰۰٪ نوزادان با سن کمتر از ۳۰ ساعت، ۹۱٪ از نوزادان کمتر از ۷۰ ساعت، ۸۷٪ نوزادان با سن ۷۰-۱۸۰ ساعت، ۷۰٪ نوزادان بالای ۱۸۰ ساعت مجرای شریانی بسته شده است. بنابراین می‌توان استنباط کرد که با افزایش سن دوز مورد نیاز دارو افزایش می‌یابد و همچنین میزان بسته شدن مجرا نیز کاهش می‌یابد.

در مطالعه ما سن همه نوزادان میانگین ۳۸ ساعت داشت و حداقل سن ۳۰ ساعت و حداکثر ۴۰ ساعت بود و طراحی مطالعه به گونه‌ای نبود که بتوان دسته‌بندی سنی انجام داد. اما مشابه نتایج این تحقیق در ۸ ساعت اول در نمونه‌های مورد پژوهش ما نیز ۷۳٪ و ۷۶٪ بسته شدن داشتیم که تفاوت آماری معناداری نداشت. نتیجه‌گیری: استفاده از دوز بالاتر ایبوپروفن اثربخشی بالاتری در درمان مجرای شریانی باز در نوزادان ترم ندارد. همچنین این دوز مطالعه

احتمالی کمتر با مصرف داروی خوراکی، بروفن خوراکی را نیز به‌عنوان یک درمان قابل قبول در بستن مجرای شریانی عنوان کردند.^{۳۷، ۳۸، ۳۹، ۴۰} دوزهای مختلفی از این داروها در مطالعات گزارش شده‌اند. ایندومتاسین با دوز ۰/۲ mg/kg به شکل وریدی در سه نوبت برای نوزادان با سن حاملگی بیشتر از ۲۸ هفته توصیه شده و برای نوزادان کوچک‌تر، از مقادیر کمتر استفاده می‌شد.

ایبوپروفن خوراکی یا وریدی با دوز ۱۰ mg/kg در نوبت اول و سپس دو نوبت بعدی ۵ mg/kg با فاصله ۲۴ ساعت استفاده شده است.^{۳۶} در یک مطالعه ارتباطی بین کلیرانس ایبوپروفن، سطح داروی موجود در خون و سن پس از تولد (نه سن داخل رحمی) گزارش گردید و پیشنهاد شد در نوزادان پس از روز چهارم تولد مقدار مصرف بروفن افزایش یابد اما این مطالعه توسط سایر مطالعات تایید نشده و در اغلب مراکز از دوز ثابت دارو استفاده می‌گردد.^{۳۷، ۳۸}

همچنین در مطالعه Sharma و همکاران، فارماکوکینتیک داروی خوراکی مورد بررسی قرار گرفت که نشان داده شد در نوزادان نارس تفاوت‌های معناداری در سطح پلاسمای دارو، نیمه عمر و curve time concentration plasma حتی با مصرف دوز واحد دارو وجود دارد که این تفاوت‌ها به سن حاملگی، وزن هنگام تولد و جنس نوزاد ارتباطی ندارد. از طرف دیگر ارتباط مشخصی بین سطح پلاسمایی دارو و تاثیر آن در بستن مجرا گزارش نشد.^{۳۰} در نتیجه تعیین دوز ایده‌آل دارو هنوز قطعی نیست و همان‌طور که در مقاله Heyman گزارش شد ممکن است که حتی یک دوز دارو اثرات سودبخش را نشان دهد.^{۲۱}

مطالعات زیادی درباره مقایسه تاثیر و عوارض جانبی (ایندومتاسین و ایبوپروفن) و (ایبوپروفن خوراکی با وریدی) و دوزهای مختلف ایبوپروفن به‌عمل آمده است.^{۳۹، ۴۰}

در حال حاضر و با توجه به نتایج مطالعات، به‌طور کلی از ایبوپروفن (۱۰-۵-۵ mg/kg) به‌ترتیب در روزهای اول و دوم و سوم در درمان PDA نوزادان نارس استفاده می‌شود. اما در خصوص مجرای شریانی باز در نوزادان رسیده مطالعات انگشت‌شماری انجام شده است. بنابراین، بر آن شدیم تا دوز دو برابر معمول ایبوپروفن را در نوزادان رسیده مبتلا مقایسه کنیم و میزان بسته شدن و عوارض دارویی احتمالی را بررسی نماییم.

مجرای شریانی نوزادان رسیده" با کد ۹۶۲ و کد اخلاق در پژوهش کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک IRCTID: IR.ARAKMU.REC.92.151.14 و کد ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT2013102215113N1 به ثبت رسیده است که با حمایت معاونت محترم تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اجرا شده است.

شده دارو عوارض گوارشی و کلیوی (افزایش سطح سرمی کراتینین و اوره) بیشتری را در قیاس با دوز معمول ایجاد نمی نماید. به نظر می رسد مطالعات بیشتری به منظور تایید یافته های این مطالعه مورد نیاز می باشد. سپاسگزاری: این مقاله حاصل از پایان نامه دستیار تخصصی اطفال، در سال ۹۷ با عنوان "بررسی تاثیر ایسوپروفن خوراکی در بسته شدن

References

- Moller J, Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004;147(3):425-39.
- Zanchetta M, Dimopoulos K, Rigatelli G, Pedon L, Zennaro M, Pieri D, et al. Patent ductus arteriosus closure using the new Amplatzer Duct Occluder. Preliminary results and review of the literature. *Minerva Cardioangiolog* 2001;49(6):369-76.
- Brook M, Heymann MA. Patent ductus arteriosus. *Heart Dis Infants Children Adolescents* 1995:746-64.
- 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.
- Swartz EN. Is indomethacin or ibuprofen better for medical closure of the patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child* 2003;88(12):1134-5.
- Rudolph A. The ductus arteriosus and persistent patency of the ductus arteriosus. *Congenital Dis Heart Clin Physiol Considerations* 2001:155-96.
- 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.
- Swartz EN. Is indomethacin or ibuprofen better for medical closure of the patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child* 2003;88(12):1134-5.
- 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.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics: Saunders Philadelphia; 2004.
- Kim LK. Patent Ductus Arteriosus (PDA). Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview#a0156>. Last update: Jan 11 2012.
- Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978;92(3):467-73.
- Stefano JL, Abbasi S, Pearlman SA, Spear ML, Esterly KL, Bhutani VK. Closure of the ductus arteriosus with indomethacin in ventilated neonates with respiratory distress syndrome. Effects of pulmonary compliance and ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(2):236-9.
- 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.
- Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(3):F179-84.
- 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.
- Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(4).
- 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.
- Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 2002;85 Suppl 4:S1252-8.
- 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, 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.
- Amoozgar H, Ghodstehrani M, Pishva N. Oral ibuprofen and ductus arteriosus closure in full-term neonates: a prospective case-control study. *Pediatr Cardiol* 2010;31(1):40-3.
- 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.
- Mohagheghi P, Khosravi N, Mehdiadad K. Effect of oral ibuprofen in ductus arteriosus closure in preterm infants. *J Gorgan Univ Med Sci* 2010;12(2).
- Aranda J, Thomas R. Pharmacology Review Intravenous Ibuprofen for Preterm Newborns. *NeoReviews* 2005;6(11):e516-e23.
- Nouri N, Rajaei Sh. Comparison of Doppler and M-Mode echocardiography in the diagnosis of arterial duct obstruction in children. *Hormozgan Med J* 2001;8(3):129-32.
- Sharma PK, Garg SK, Narang A. Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin Pharmacol* 2003;43(9):968-73.
- Gillam-Krakauer M, Mahajan K. Patent Ductus Arteriosus. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430758>
- 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.
- Corff KE, Sekar KC. Clinical considerations for the pharmacologic management of patent ductus arteriosus with cyclooxygenase inhibitors in premature infants. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2007;12(3):147-57.

34. Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int* 2003;45(6):665-70.
35. Poon G. Ibuprofen lysine (NeoProfen) for the treatment of patent ductus arteriosus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2007;20(1):83-5.
36. 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.
37. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(5):629-36.
38. Narayanan-Sankar M, Clyman RI. Pharmacology ReviewPharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Neonate. *NeoReviews* 2003;4(8):e215-e21.
39. 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.
40. 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.

The effect of oral ibuprofen in ductus arteriosus closure of full-term neonates

Manouchehr Soltani M.D.¹
 Bahman Sadeghi Sedeh M.D.²
 Gholamali Fattahi Bayat M.D.¹
 Parasto Mollai Tavana M.D.^{3*}
 Mojtaba Ahmadlou M.Sc.⁴

1- Department of Pediatrics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2- Department of Social of Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3- Department of Pediatrics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Biostatistics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

* Corresponding author: Department of Pediatrics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
 Tel: +98-21-5541900
 E-mail: dr_p1984@yahoo.com

Abstract

Received: 23 Jan. 2022 Revised: 30 Jan. 2022 Accepted: 15 May. 2022 Available online: 22 May. 2022

Background: This study aimed to assess the efficacy and safety of the oral use of ibuprofen suspension in various doses in the treatment of PDA (Patent ductus arteriosus) in mature babies. Mature babies (37-42 weeks) aged more than 3 days who had been diagnosed with PDA were involved in this study. For the measurement of the ratio of left atrial to aortic root diameters (La/Ao) Color, pressure gradient and the internal ductal diameter, Doppler echocardiography (ECHO) was performed. This clinical trial was performed on 60 infants born between August 2013 to August 2015.

Methods: This clinical trial study was performed on 60 infants were randomly born between August 2013 to August 2015 which Randomly divided into two groups: The first group, received oral ibuprofen in three doses (5, 5, 10 mg/kg at 24-hour intervals) and the second group received an early dose of OIS, in two doses of 10 mg/kg after 24 and 48 hours (totally 20 mg/kg). A follow-up ECHO was performed 48 hours and 2 weeks after treatment by the same pediatric cardiologist who was not aware of the study groups. Evaluation of changes in platelet count, blood urea nitrogen, creatinine and complications of thrombocytopenia, evaluation of elevated serum creatinine, and complications of gastrointestinal bleeding were compared between the two groups using statistical analysis.

Results: Seventy-three percent (73%) patients in the first group and seventy-six (76%) patients in the second group had successful PDA closure in the first 48 hrs. No statistically significant difference between the two groups (P=0.0001) was obtained and the highest response time was observed in the first 48 hours of treatment. After 2 weeks, the PDA closure in both groups was completely successful (100%). No specific side effects were observed between the two groups.

Conclusion: We conclude that higher doses of ibuprofen (20 and 2×5₁₀ mg/kg) do not show better results for PDA closure without renal or gastrointestinal complications.

Keywords: ibuprofen, mature Infants, patent ductus arteriosus.