

مقایسه اثرات درمانی و عوارض ایوپروفن و ایندومتاسین خوراکی در بسته شدن مجرای شریانی باز در نوزادان نارس

پروانه صادقی مقدم (MD)^۱، محمدحسین ارجمندیا (MD)^۱، اکرم حیدری (MD)^۲، سیده معصومه محققى کمال (MD)^۳، محمد آقاعلى (MD)^۴*

۱- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم

۲- گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی قم

۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی قم

۴- گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت: ۹۵/۱۲/۲۰، اصلاح: ۹۶/۳/۱۰، پذیرش: ۹۶/۳/۲۵

خلاصه

سابقه و هدف: باز ماندن مجرای شریانی (Patent Ductus Arteriosus) از مشکلات شایع در نوزادان نارس می باشد. اولین داروی مورد استفاده در درمان این مشکل ایندومتاسین می باشد که به علت عوارض آن، ایوپروفن وریدی از داروهایی پیشنهادی در این زمینه است. بدلیل در دسترس نبودن فرم وریدی این داروها در ایران این مطالعه با هدف مقایسه اثرات درمانی و عوارض ایوپروفن و ایندومتاسین خوراکی در بسته شدن PDA در نوزادان نارس انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده، ۸۰ نوزاد نارس (کمتر از ۳۲ هفته) مبتلا به مجرای شریانی باز علامت‌دار که نیازمند درمان بودند به صورت تصادفی در دو گروه ۴۰ نفری تحت درمان با ایندومتاسین و یا ایوپروفن خوراکی قرار گرفتند. نتیجه درمان (تغییر اندازه PDA، و درصد بهبودی) و عوارض درمان (تغییرات کراتینین و بیلی روبین سرم، خونریزی داخل بطنی، انتروکولیت نکروزان و مرگ) در این دو گروه ثبت و مقایسه گردید. (IRCT: ۲۰۱۵۱۱۱۰۲۴۹۷۷N۱)

یافته‌ها: دو گروه از نظر متغیرهای مخدوش کننده اختلاف معنی داری نداشتند. در هر دو گروه ۱۰٪ (۴ بیمار) نیاز به تکرار درمان وجود داشت، در گروه ایندومتاسین ۱۰٪ (۴ بیمار) و در گروه ایوپروفن ۷/۵٪ (۳ بیمار) بیماران اندازه PDA تغییر نکرد و دو گروه از نظر عوارض احتمالی تفاوت معنی داری نداشتند. هیچ یک از بیماران در دو گروه نیاز به عمل جراحی پیدا نکردند.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه در این مطالعه میزان پاسخ به درمان و عوارض ایوپروفن خوراکی با ایندومتاسین تفاوت معنی داری نداشت، این دارو می تواند جایگزین مناسبی برای ایندومتاسین در موارد لزوم باشد.

کلید واژه‌ها: ایندومتاسین، ایوپروفن، مجرای شریانی باز، نوزادان.

مقدمه

و با افزایش سن کاهش می یابد، به همین دلیل مجرای شریانی باز در نوزاد نارس شیوع بیشتری دارد (۳). اولین داروی مورد استفاده برای بستن مجرای شریانی باز استفاده از مهارکننده های پروستاگلاندین سنتتاز مثل، ایندومتاسین بود که با توجه به عوارض نسبتا شایع آن تلاش برای جایگزینی آن انجام شد و سازمان غذا و داروی آمریکا اجازه مصرف ایوپروفن لیزین را بصورت وریدی در موارد علامت دار صادر کرد. مطالعات قبلی نشان دادند مصرف ایوپروفن مثل ایندومتاسین موثر بوده ولی ایوپروفن جریان خون مزاتریک و کلیه ها را نسبت به ایندومتاسین کمتر کاهش داده و عوارض کلیوی کمتری دارد (۴). با این حال مطالعات دراز مدت در زمینه اثر سود بخش ایوپروفن بر کارکرد مغز نوزادان نارس و تکامل آنها هنوز در دسترس نیست (۵). بیشتر نگرانی ها در استفاده از ایندومتاسین به ایمنی دارو، اثر کلیوی، پرفیوژن مغزی و گوارشی مربوط می شود، برخی مطالعات مطرح

مجرای شریانی یک راه ارتباطی بزرگی است که بطور عادی در جنین باز بوده و تنه شریان اصلی ریوی را به آئورت نزولی وصل کرده و بخش عمده خون قلب راست به جریان خون سیستمک منتقل می شود و در نوزاد ترم بطور فونکسیونل مجرای شریانی در چند ساعت اول تولد بسته می شود و تقریبا پس از ۹۶ ساعت خونی از مجرا عبور نمی کند (۱). ۲۰٪ طی روز اول ۸۲٪ طی روز دوم ۹۶٪ طی روز سوم و ۱۰۰٪ طی ۹۶ ساعت اول تولد بسته می شود (۲). علل متعددی باعث بسته شدن مجرا می شود، با افزایش فشار اکسیژن شریانی با تهویه ریه ها پس از تولد مجرا بسته می شود، در واقع تعادل بین اثرات منقبض کننده اکسیژن و گشاد کننده پروستاگلاندین ها بر روی باز ماندن شریان نقش اساسی دارد (۲) از طرفی اثرات این مواد بستگی به سن داخل رحمی نوزاد داشته و در نوزاد نارس، حساسیت مجرا به اثرات باز ماندن ناشی از پروستاگلاندین بیشتر است

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۹۳۳۸۴۴ دانشگاه علوم پزشکی قم می باشد.

*مسئول مقاله: دکتر محمد آقاعلى

آدرس: قم، صفاشهر، دانشگاه علوم پزشکی، ساختمان معاونت تحقیقات و فناوری. تلفن: ۰۲۵-۳۲۵۲۷۲۰

E-mail: dr.agmaali@yahoo.com

محاسبه شد. اکوکاردیوگرافی به صورت روتین برای تمام نوزادان کمتر از ۱۵۰۰ گرم و سن حاملگی کمتر از ۳۴ انجام شد. در بقیه نوزادان با وزن بالاتر در صورت وجود یافته‌های مشکوک (سوفل قلبی یا کاردیومگالی) اکو انجام گردید. بعد از تخصیص تصادفی به یک گروه از بیماران ایبوپروفن و گروه دیگر ایندومتاسین تجویز گردید.

دوز دارودرمانی با ایبوپروفن (۲)

۱- سن زیر یک هفته: ۱۰ mg/kg و سپس ۵ mg/kg در ۲۴ و ۴۸ ساعت آینده
۲- سن بالای یک هفته: ۱۸ mg/kg و سپس ۹ mg/kg در ۲۴ و ۴۸ ساعت آینده

دوز دارو درمانی با ایندومتاسین (۲)

۱- اگر وزن نوزاد نارس بالای ۱۲۵۰ گرم و سن بالای ۷ روز داشته باشد: mg/kg ۰/۲ و سپس ۰/۲ mg/kg در ۳۶ و ۴۸ ساعت آینده

۲- اگر وزن نوزاد نارس زیر ۱۲۵۰ گرم و وزن و کمتر از ۷ روز سن داشته باشد ۰/۲ mg/kg و سپس ۰/۱ mg/kg در ۲۴ و ۴۸ ساعت آینده

اگر ۳ روز پس از اتمام دوره درمانی، دوباره باز شود، در سن زیر یک ماه درمان تکرار می شود. و نیاز به انجام مداخله جراحی در آنها سنجیده می شود. اگر ۲۴ ساعت بعد از پایان ۷۲ ساعت درمان مجدد، باز هم مجرای شریان باز بماند، مشاوره جراحی (برای بسته شدن PDA) صورت می گیرد. بی خطری داروها طی ۷۲ ساعت مطالعه بررسی گردید. سونوگرافی مغز، آزمایش خون شامل کراتینین خون، نیترژن اوره خون بررسی گردید. بیلی روبین، کراتینین و پلاکت ۴۸ ساعت پس از تولد (قبل از درمان) و روز پنجم پس از تولد (پس از اتمام درمان) اندازه گیری و وارد چک لیست شد. سونوگرافی مغز در ۴۸ ساعت اول زندگی (قبل از درمان) و ۷ روزگی (پس از درمان) انجام شد که شدت خونریزی داخل بطنی بر اساس سونوگرافی از Grade یک تا ۴ اندازه گیری شد. پس از دریافت دوز دارو بیماران از نظر عوارض و بهبودی توسط آزمایشات و اکوکاردیوگرافی و معاینات بررسی شدند.

تمام موارد ارجاعی برای انجام اکوکاردیوگرافی برای اکوکاردیوگرافیست کاملاً ناشناخته، تصادفی و blind بود. برای درمان با ایندومتاسین از کپسول آن استفاده شد. در کل دوره تحقیق و برخورد با بیماران، گروه مطالعه گر پایبند به اصول اخلاق پزشکی اعلام شده از طرف وزارت بهداشت و درمان و اعلامیه هلسینکی و مصوبه کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قم بود. والدین تمام بیماران پس از اطلاع از طرح فرم رضایت آگاهانه را پر کردند. پس از جمع آوری اطلاعات و ورود داده‌ها به کامپیوتر برای مقایسه میانگین در دو گروه تحت بررسی از آزمون t نمونه‌های مستقل و برای مقایسه نسبت ها از آزمون کای دو یا فیشر استفاده شد و $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۸۰ نوزاد مبتلا به PDA که وارد مطالعه شدند، تمام بیماران دوره پیگیری را طی کردند و هیچ یک از بیماران از مطالعه خارج نشدند. سن بارداری در گروه ایندومتاسین $28/9 \pm 1/93$ و در گروه ایبوپروفن $29/2 \pm 1/8$ هفته بود، بیماران از نظر متغیرهای بدو ورود اختلاف معنی داری نداشتند (جدول ۱). از نظر پاسخ به درمان که با دو معیار تغییر اندازه PDA و نیاز به تکرار درمان سنجیده شد اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد، در

می‌کنند که ایبوپروفن وریدی برای درمان و پیشگیری مجرای شریانی باز در نوزاد نارس قابل استفاده است، بدون آنکه جریان خون مغزی کاهش پیدا کند یا همودینامیک کلیوی آسیب ببیند و یا پرفیوژن گوارشی کم شود (۶). با این حال خود ایبوپروفن نیز می‌تواند همراه با عوارضی مانند دیسپلازی برونکوپولمونری نارسایی کلیه، عوارض گوارشی (NEC و پارگی خودبه خودی روده) و خونریزی داخل مغزی و ریوی و افزایش بیلی روبین باشد (۱).

با توجه به اینکه کلیه مطالعات قبلی یا برروی ایبوپروفن و ایندومتاسین وریدی انجام شده یا فرم خوراکی با وریدی مقایسه شده است و با توجه به اینکه در کشور ما هنوز دسترسی و درمان با نوع وریدی داروها امکانپذیر نشده، این تحقیق با هدف مقایسه عوارض و اثرات درمانی ایبوپروفن و ایندومتاسین خوراکی در بسته شدن مجرای شریانی باز در نوزادان نارس انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قم با کد IR.MUQ.REC.۱۳۹۳.۱۳۸ ثبت و در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی با کد IRCT:۲۰۱۵۱۱۱۰۲۴۹۷۷N۱ بصورت تصادفی دو سوکور بر روی کلیه نوزادان نارس متولد شده با مجرای شریانی باز در بیمارستان ایزدی و بیمارستان حضرت معصومه (س) قم انجام شد. نوزادان با سن حاملگی کمتر از ۳۲ هفته، وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم، سن زیر یک ماه برای شروع درمان و ابتلا به مجرای شریانی باز با اهمیت همودینامیک (LA aortic root diameter ratio > 1.4 و یا ductal size > 1.5mm) یا علامتدار که نیازمند درمان بودند، شامل سندرم دیسترس تنفسی، نیاز به حمایت تنفسی (ونتیلاتور NCPAP و یا $Fio2 > 30\%$).

PDA با مشاهده شانت چپ به راست از طریق مجرای شریانی که در اکوکاردیوگرافی تشخیص داده شد (۷)، وارد مطالعه شدند. داده های آزمایشگاهی، داده های دموگرافیک و پیامد بالینی در طی مطالعه ثبت گردید. نوزادان با ناهنجاری مادرزادی قلبی، عفونت تهدید کننده حیات، شواهد بالینی یا رادیوگرافیک انتروکولیت نکروزان (Necrotizing Enterocolitis)، خون ریزی، پلاکت کمتر از ۶۰ هزار عدد در میلی لیتر، نارسایی کبدی، خون ریزی داخل مغزی شدید (درجه ۴ و ۳) و هیپربیلی روبینمی شدید (نزدیک به تعویض خون)، کراتینین بیش از ۱/۵ یا نیترژن اوره بیش از ۵۰، خونریزی آشکار (خونریزی از لوله تراشه، محتویات معده، مدفوع، هماچوری یا از محل خونگیری)، 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. نمونه گیری به شیوه در دسترس انجام شد و گروه بندی بر اساس تخصیص تصادفی به روش Block randomization انجام شد. از بلاک های ۴ تایی شامل (BBAA, ABBA, ABAB, AABBB, BAAB BABA) استفاده و یکی از بلاک ها به صورت تصادفی انتخاب شدند. و نمونه گیری تا تکمیل حجم نمونه ادامه یافت. در مجموع ۲۰ بلاک مورد نیاز بود. حجم نمونه با استفاده از فرمول مقایسه درصدها و با در نظر گرفتن نسبت بهبودی در گروه ایندومتاسین ۸۳٪ و نسبت بهبودی در گروه ایبوپروفن ۱۰۰٪ (۸) و ضریب اطمینان ۰/۹۵ و ضریب توان ۰/۸۰، ۴۰ نفر در هر گروه

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد هر دو داروی خوراکی ایندومتاسین و ایبوپروفن در درمان PDA موثر هستند و هیچ یک از نوزادان درمان شده با این دو دارو نیاز به جراحی پیدا نکردند. مطالعه حاضر نتوانست در اثرات درمانی و عوارض دو دارو اختلاف معنی داری را نشان دهد. نتایج مطالعه Katakam و همکاران اختلاف قابل توجهی بین تاثیر دو دارو در بسته شدن PDA نشان نداد (۹). در یک مطالعه متآنالیز حاصل از نه مطالعه باحجم نمونه ۵۶۶ نفر در مورد نوزادان با وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم نیز نشان داده شد که تفاوت قابل ملاحظه ای در اثر بخشی دو دارو در بسته شدن مجرای شریانی باز وجود ندارد (۱۰). در مطالعه ای دیگر نیز Su و همکارانش نشان دادند میزان اثر بخشی پروفن وریدی و ایندومتاسین وریدی مشابه است (۱۱).

در مورد نوع خوراکی پروفن نیز Jafari و همکارانش در یک کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ نوزاد مبتلا به PDA نشان دادند درمان با پروفن خوراکی یک روش درمانی موثر و در عین حال ساده با حداقل عوارض جانبی در نوزادان نارس می باشد (۸). همچنین Yang و همکارانش شربت پروفن خوراکی را در برابر ایندومتاسین وریدی در نوزادان با وزن تولد خیلی کم استفاده کردند که در نتیجه مشخص شد پروفن خوراکی به اندازه ایندومتاسین وریدی موثر و کارآمد است (۲). در یک مطالعه دیگر توسط Erdeve و همکارانش در ۸۰ نوزاد نارس نشان داده شد که درمان با پروفن خوراکی در مقایسه با پروفن وریدی به میزان زیادی سبب بسته شدن اولیه PDA شده است (۱۲). در مقایسه فرم وریدی ایندومتاسین در مقابل فرم خوراکی آن در مطالعه ای نشان داده شد که فرم وریدی آن اثر بخشی بیشتری دارد (۱۳). یک توضیح برای اثر مناسب درمانی پروفن خوراکی این نکته است که سطح پلاسمائی دوز درمانی در مصرف پروفن خوراکی ثابت و پایدار است. وقتی سطح پلاسمائی پروفن خوراکی پیوسته در اندازه درمانی حفظ شود می تواند معادل فرم وریدی پروفن یا ایندومتاسین موثر باشد (۱۴).

در مورد عوارض مورد بررسی در این مطالعه اختلاف آماری معنی داری بین دو داروی خوراکی مشاهده نشد. مطالعات قبلی در این زمینه نیز نتایج متفاوتی را گزارش کردند. در یک مطالعه متآنالیز اطلاعات حاصل از پنج مطالعه با حجم نمونه ۴۴۳ نفر نشان داد که افزایش کراتینین سرم در مصرف پروفن بطور قابل توجهی کمتر از ایندومتاسین رخ داده و کاهش حجم ادرار نیز در مصرف پروفن به اندازه معنی داری از مصرف ایندومتاسین کمتر بوده است. تفاوت قابل ملاحظه آماری از نظر مورتالیتی، خونریزی داخل بطنی، انتروکولیت نکروزان، لیگاتور جراحی مجرای شریانی باز، رتینوپاتی نارس، سپسیس، مدت زمان بستری در بیمارستان، خونریزی گوارشی، لکومالاسی پره و نتریکولار، نیاز به درمان با سورفکتانت، مدت زمان نیاز به ونتیلاتور در دو روش درمان با پروفن و ایندومتاسین وجود نداشت (۱۰).

در مطالعه SU و همکارانش نوزادانی که با ایبوپروفن وریدی درمان شده بودند کلیرانس کراتینین و حجم ادرار بیشتر، سرم کراتینین و نیتروژن اوره خون کمتری در مقایسه با ایندومتاسین داشتند (۱۱). در تحقیق Chan و همکاران میزان سوراخ شدن خودبخودی روده در گروه پروفن بیشتر از ایندومتاسین بود و احتمال خونریزی گوارشی در گروه پروفن بیشتر بود. میزان کراتینین سرمی و حجم ادرار در ابتدای مطالعه در دو گروه مشابه بود و در انتهای مطالعه نیز تاثیر دو دارو روی کراتینین سرمی و حجم ادراری مشابه بود (۱). نتایج مطالعه Yang و همکارانش نیز تفاوتی در عوارض جانبی دو نوع درمان مشاهده نشد (۲).

گروه ایندومتاسین ۱۰٪ (۴ بیمار) و در گروه ایبوپروفن ۷/۵٪ (۳ بیمار) بیماران اندازه PDA تغییر نکرد (جدول ۲). در گروه درمانی ایندومتاسین ۲ مورد مرگ و در گروه درمانی ایبوپروفن ۳ مورد مرگ اتفاق افتاد که هیچ کدام مربوط به PDA یا عوارض درمان نبودند. در مورد بقیه عوارض مورد بررسی در این مطالعه نیز اختلاف آماری معنی داری بین دو داروی خوراکی مشاهده نشد (جدول ۳).

جدول ۱. توزیع متغیرها بدو ورود به مطالعه در دو گروه درمانی

گروه	متغیر	ایندومتاسین Mean±SD	ایبوپروفن Mean±SD	P-value
سن بارداری (هفته)		۲۸/۹±۱/۹۳	۲۹/۲±۱/۸	۰/۴۷۵
وزن (گرم)		۱۱۶۶/۲۵±۱۷۵/۱۲	۱۱۸۲/۳۷±۱۹۷/۲۵	۰/۷
سن شروع درمان (روز)		۳/۶±۱/۴۲	۳/۴±۱/۲۷	۰/۵۱۱
کراتینین		۰/۹۲±۰/۲۳	۱/۰۲±۱/۱۴	۰/۶۰۵
پلاکت		۱۸۳۱۰۰±۸۷۱۳۹	۱۸۲۶۷۵±۷۳۱۶۹	۰/۹۸۱
بیلی روبین		۶/۲۹±۱/۱۸	۶/۲۷±۱/۰۲	۰/۹۴۴
نسبت پسر به دختر		۱/۵	۱/۵	۱
PDA بزرگ	تعداد(درصد)	۲۵(۶۲/۵)	تعداد(درصد)	۲۳(۵۷/۵)
ابتلا به IVH گرید ۱ یا ۲		۹(۲۲/۵)	۷(۱۷/۵)	۰/۷۸۹
تجویز سورفکتانت		۳۰(۷۵)	۳۱(۷۷/۵)	۰/۷۹۳
نیاز به تهویه مکانیکی		۲۵(۶۲/۵)	۲۸(۷۰)	۰/۴۷۸

جدول ۲. مقایسه پاسخ به درمان در دو گروه درمانی در نوزادان مبتلا به

PDA نیازمند درمان					
گروه	میزان	ایندومتاسین	ایبوپروفن	P-value	
	تغییر	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)		
تغییر اندازه PDA بعد از درمان	۳-	۱۶ (۴۰)	۱۷ (۴۲/۵)	۰/۹۶	
	۲-	۱۵ (۳۷/۵)	۱۴ (۳۵)		
	۱-	۵ (۱۲/۵)	۶ (۱۵)		
	بدون تغییر	۴ (۱۰)	۳ (۷/۵)		
نیاز به تکرار درمان		۴ (۱۰)	۴ (۱۰)	۱	

جدول ۳. مقایسه مرگ و عوارض در دو گروه درمانی در نوزادان مبتلا به

PDA نیازمند درمان					
گروه	متغیر	میزان تغییر	ایندومتاسین تعداد(درصد)	ایبوپروفن تعداد(درصد)	P-value
تغییر در گرید IVH	۱-	۰	۲(۵)	۰	۰/۳۳۶
	۰	۰	۳۶(۹۰)	۳۸(۹۵)	
	۱	۱	۲(۵)	۱(۲/۵)	
	۲	۲	۰	۱(۲/۵)	
تغییر کراتینین سرم بعد از درمان			۰/۱۵±۰/۲۲۷	۰/۰۴۷±۱/۵۳	۰/۸۹۴
تغییر بیلی روبین بعد از درمان			۰/۴۵±۱/۷	۱/۱۲±۱/۹۴	۰/۱۰۵
مرگ			۲(۵)	۳(۷/۵)	۱
ابتلا به NEC			۸(۲۰)	۶(۱۵)	۰/۵۴۵

داد پروفن خوراکی نیز مانند ایندومتاسین در درمان PDA موثر است و با توجه به دسترسی، ایمنی و ارزانی و تاثیر مناسب داروی انتخابی برای درمان در سطح بین المللی بخصوص برای پزشکی که در کشورهای در حال توسعه فعالیت می کنند پروفن خوراکی یک گزینه مناسب و دلچسب به نظر می رسد. به خصوص در مواردی که مصرف ایندومتاسین باید با احتیاط صورت پذیرد. مطالعات با پیگیری طولانی تر برای مقایسه عوارض طولانی مدت این دو دارو پیشنهاد می گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی قم جهت همکاری در این تحقیق و از والدین نوزدان مشارکت کننده در طرح و همچنین همکاران بخش NICU و بخش نوزادان بیمارستان ایزدی و حضرت معصومه (س) قم که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می گردد.

مطالعه ای دیگر که توسط Katakam و همکاران انجام شد نیز اختلاف قابل توجه آماری در میزان عوارض پس از درمان شامل: مرگ، انتروکولیت نکروزان، سوراخ شدن خودبخودی روده و در متوسط کراتینین سرم در دو گروه وجود نداشت (۹). با توجه اتصال بالای داروهای مهارکننده COX به پروتئین از نگرانی های درمان با این داروها در نوزدان پره ترم افزایش سطح بیلی روبین است. البته مطالعات نشان دادند ایبوپروفن در غلظت بالای ۱۰۰mg/l می تواند باعث افزایش بیلی روبین گردد و درمان های معمول به ایبوپروفن معمولا غلظت بالای ۱mg/l ۵۰ را ایجاد نمی کند (۱۵). در یک مطالعه بر روی ۱۵ نوزاد نشان داده شد درمان با ایبوپروفن وریدی سبب افزایش بیلی روبین نمی شود (۱۶). البته برخی محققین معتقدند که میزان افزایش بیلی روبین در درمان با ایندومتاسین کمتر از ایبوپروفن می باشد (۱۵). اختلاف نتایج این مطالعه با مطالعات قبل می تواند ناشی از استفاده از فرم خوراکی هر دو دارو، حجم نمونه کمتر مطالعه حاضر و جامعه هدف متفاوت مطالعات باشد. در مجموع نتایج این مطالعه و مقایسه آن با مطالعات قبلی نشان

Comparison of Therapeutic Effects and Side Effects of Oral Ibuprofen and Indomethacin on the Closure of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants

P. Sadeghi-Moghaddam (MD)¹, M.H. Arjmandnia (MD)¹, A. Heidari (MD)²,
S.M. Mohagheghi-Kamal (MD)³, M. Aghaali (MD)^{*4}

1.Department of Pediatric, Qom University of Medical sciences, Qom, I.R.Iran

2.Department of Social Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, I.R.Iran

3.Student Researchs Comittee, Qom University of Medical Sciences, Qom, I.R.Iran

4.Department of Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(9); Sep 2017; PP: 7-12

Received: Mar 10th 2017, Revised: May 31th 2017, Accepted: Jun 25th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Patent ductus arteriosus (PDA) is a common problem in premature infants. Indomethacin is the first effective drug used to treat this problem and due to the side effects of this drug, intravenous ibuprofen is one of the recommended drugs in this field. Due to the unavailability of intravenous form of these drugs in Iran, this study was conducted to compare therapeutic effects and side effects of the oral form of ibuprofen and indomethacin on the closure of PDA in premature infants.

METHODS: In this randomized clinical trial, 80 premature infants (less than 32 weeks) with symptomatic PDA, who required treatment were randomly divided into two groups of 40 and were treated with indomethacin or oral ibuprofen. Results (changes in PDA size and percentage of recovery) and complications (changes in creatinine and serum bilirubin, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis and death) of treatment were recorded and compared between the two groups. (IRCT: 2015111024977N1)

FINDINGS: There was no significant difference between the two groups in terms of confounding variables. The treatments had to be repeated for ten percent of patients (four patients) in both groups. PDA size did not change in ten percent of patients (four patients) in indomethacin group and did not change in seven point five percent of patients (three patients) in ibuprofen group. The two groups did not differ significantly in terms of probable side effects. None of the patients in the two groups needed surgery.

CONCLUSION: Considering that in this study, the response rate and side effects of oral ibuprofen and indomethacin did not differ significantly, this drug could be an appropriate alternative for indomethacin when necessary.

KEY WORDS: Indomethacin, Ibuprofen, Patent Ductus Arteriosus, Infants.

Please cite this article as follows:

Sadeghi-Moghaddam P, Arjmandnia MH, Heidari A, Mohagheghi-Kamal SM, Aghaali M. Comparison of Therapeutic Effects and Side Effects of Oral Ibuprofen and Indomethacin on the Closure of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(9):7-12.

* Corresponding author: M. Aghaali (MD)

Address: Research and Technology Deputy of Qom University of Medical Sciences, Safashahr, Qom, I.R.Iran.

Tel: +98 25 32852720

E-mail: Dr.aghaali@yahoo.com

References

- 1.Chan NM, Law CW, Kwan KF. Ibuprofen versus indomethacin treatment of patent ductus arteriosus: comparative effectiveness and complications. *Hong Kong Med J*. 2014;20(3):205-12.
- 2.Yang EM, Song ES, Choi YY. Comparison of oral Ibuprofen and intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(1):33-9.
- 3.Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U, et al. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *J Pediatric*. 2013;163(2):406-11.
- 4.Sivanandan S, Bali V, Soraisham AS, Harabor A, Kamaluddeen M. Effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2013;30(9):745-50.
- 5.Tsui I, Ebani E, Rosenberg JB, Lin J, Angert RM, Mian U. Patent ductus arteriosus and indomethacin treatment as independent risk factors for plus disease in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabism*. 2013;50(2):88-92.
- 6.Walther FJ. Oral ibuprofen for patent ductus arteriosus: effective and safe or just cheap? Commentary on R. Neumann et al.: Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis (*Neonatology* 2012;102:9-15). *Neonol*. 2012;102(1):16-8.
- 7.Parthasarathy A. IAP Textbook of pediatrics: JP Medical Ltd; 2016. Available From: <https://www.abebooks.com/9789352501960/Iap-Textbook-Pediatrics-Parthasarathy-9352501969/plp>
- 8.Jafari Fesharaki H, Nayeri F, Akbari asbaq P, Amini E, Sedaqat M. Different doses of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: a randomized clinical trial. *Teh Univ Med J*. 2012;70(8):488-93. [In Persian]
- 9.Katakam LI, Cotten CM, Goldberg RN, Dang CN, Smith PB. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol*. 2010;27(5):425-9.
- 10.Neumann R, Schulzke SM, Buhner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonol*. 2012;102(1):9-15.
- 11.Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics international : Off J Japan Pediatr Soc*. 2003;45(6):665-70.
- 12.Marchal F, Monin P, Vert P, Bianchetti G, Morselli PL. Patent ductus arteriosus in premature newborns. Treatment with indomethacin (author's transl. *Arch Franc Pediatr*. 1981;38(7):503-8.
- 13.Tsao P-C, Chen S-J, Yang C-F, Lee Y-S, Jeng M-J, Soong W-J, et al. Comparison of Intravenous and Enteral Indomethacin Administration for Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely-low-birth-weight Infants. *J Chin Med Associat*. 2010;73(1):15-20.
- 14.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. *Pediatr*. 2003;112(5): 354.
- 15.Corff KE, Sekar KC. Clinical Considerations for the Pharmacologic Management of Patent Ductus Arteriosus with Cyclooxygenase Inhibitors in Premature Infants. *J Pediatr Pharmacol Thera*. 2007;12(3):147-57.
- 16.Van Overmeire B, Vanhagendoren S, Schepens P, Ahlfors C. The influence of ibuprofen-lysine on unbound bilirubin plasma levels in preterm neonates. *Pediatr Res*. 2004;55(2004):474.