

Comparison of Intravenous Paracetamol versus Intravenous Ibuprofen in the Closure of Patent Ductus Arteriosus (PDA) in Preterm Infants

Mohammad Kazem Sabzehei (Subspecialist)¹, Asadolah Tanasan (Subspecialist)², Yones Mohammadi (PhD)³, Soroush Taheri Taleh (Assitant Student)⁴, Maryam Zeinali (Assitant Student)^{5,*}

¹ Professor, Department of Pediatric Group, School of Medicine, Hamadan University of Medical Scinces, Hamadan, Iran

² Professor, Department of Pediatric Group, School of Medicine, Hamadan University of Medical Scinces, Hamadan, Iran

³ Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁴ Assistant Student, Department of Pediatric Group, Hamadan University of Medical Scinces, Hamadan, Iran

* **Corresponding Author:** Maryam Zeinali, Assistant Student, Department of Pediatric Group, Hamadan University of Medical Scinces, Hamadan, Iran. Email: parisazeinali@gmail.com

Abstract

Received: 27/06/2020

Accepted: 25/09/2020

How to Cite this Article:

Sabzehei MK, Tanasan A, Mohammadi Y, Taheri Taleh S, Zeinali M. Comparison of Intravenous Paracetamol versus Intravenous Ibuprofen in the Closure of Patent Ductus Arteriosus (PDA) in Preterm Infants. *Pajouhan Scientific Journal*. 2020; 19(1): 53-61. DOI: 10.52547/psj.19.1.53

Background and Objective: The Patent Ductus Arteriosus (PDA) occurs in 50% of infants under 1000 g and 30% of infants less than 1500 g. Treatment failure can exacerbate respiratory distress and its complications. Acetaminophen is a new drug with fewer side effects. The present study was designed and performed to evaluate the effect of this drug and intravenous ibuprofen on the treatment of Patent Ductus Arteriosus.

Materials and Methods: In this case-control study, 50 preterm infants who were less or equal to 14 days of age and diagnosis of PDA by echocardiographic were included and randomly divided into two groups. The first group was treated with intravenous ibuprofen and the second group was treated with intravenous acetaminophen for three days. At the end, the necessary information, including echocardiographic findings were analyzed using SPSS software version 16.

Results: The findings of the present study showed that both ibuprofen and acetaminophen had equal effect in the closing of PDA in preterm infants. There was no significant difference in the duration of hospitalisation between two groups ($P = 0.259$). Possible side effects include intra-ventricular hemorrhage, thrombocytopenia, serum creatinine greater than 1.5 mg / dl, decreased urinary volume, necrotizing enterocolitis, positive blood culture and bronchopulmonary dysplasia were not significantly different between the two groups. The only significant complication was gastrointestinal bleeding, which was almost equally prevalent in both groups.

Conclusion: Acetaminophen such as ibuprofen is effective as the main treatment of patent ductus arteriosus (PDA) and it could be a safe alternative to ibuprofen.

Keywords: Ibuprofen; Acetaminophen; PDA; Preterm Infant

مقایسه تأثیر پاراستامول تزریقی با ایبوپروفن تزریقی در بسته شدن مجرای شریانی باز (PDA) در نوزادان نارس

محمد کاظم سبزه ای^۱، اسدالله تناسان^۲، یونس محمدی^۳، سروش طاهری طالش^۴، مریم زینلی^{۴*}

^۱ فوق تخصص نوزادان، دپارتمان کودکان دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۲ فوق تخصص قلب کودکان، استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

^۳ مرکز تحقیقات مدلسازی بیماری های غیرواگیر، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۴ دستیار تخصصی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

* نویسنده مسئول: مریم زینلی، دستیار تخصصی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران. ایمیل: parisazeinali@gmail.com

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۴/۰۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۶/۱۲

سابقه و هدف: مجرای شریانی باز (PDA) در ۵۰ درصد نوزادان زیر ۱۰۰۰ گرم (سن حاملگی کمتر از ۲۸ هفته) و ۳۰ درصد نوزادان کمتر از ۱۵۰۰ گرم روی می‌دهد. عدم درمان آن باعث تشدید دیسترس تنفسی و عوارض آن می‌شود. استامینوفن داروی جدید با عوارض کمتر است که مطالعه حاضر به منظور تعیین تأثیر نوع تزریقی این دارو با ایبوپروفن بر درمان مجرای شریانی باز طراحی و اجرا شد.

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه موردی-شاهدی، ۵۰ نوزاد پره ترم با سن کمتر یا مساوی ۱۴ روز و تشخیص اکوکاردیوگرافی PDA وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با ایبوپروفن وریدی و گروه دوم تحت درمان با استامینوفن وریدی برای سه روز قرار گرفتند. در پایان اطلاعات لازم، شامل یافته های اکوکاردیوگرافی و داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: هر دو داروی ایبوپروفن و استامینوفن در درمان PDA به یک میزان موثر بودند مدت زمان بستری بین دو گروه تفاوت نداشت ($P=0/259$). عوارض احتمالی مانند خونریزی داخل بطنی مغز، ترومبوسیتوپنی، کراتینین سرم بیشتر از $1/5\text{mg/dl}$ ، کاهش حجم ادرار، انتروکولیت نکروزان، کشت خون مثبت و دیسپلازی برونکوپولمونر در دو گروه، اختلاف معناداری نداشتند. تنها عارضه قابل توجه و مهم، عارضه خونریزی گوارشی بود که در هر دو گروه تقریباً به یک میزان شیوع داشت.

نتیجه‌گیری: داروی استامینوفن همانند ایبوپروفن به عنوان درمان اصلی مجرای شریانی باز (PDA) موثر است و می‌تواند جایگزین مطمئن و مناسبی برای داروی ایبوپروفن باشد.

واژگان کلیدی: ایبوپروفن؛ استامینوفن؛ مجرای شریانی باز؛ نوزاد پره ترم

مقدمه

شده است که افزایش فشار اکسیژن خون شریانی که با تهویه ریه ها پس از تولد اتفاق می افتد، منجر به بسته شدن مجرا می گردد. در این میان نقش برخی از پروستاگلاندین ها نیز شناخته شده و در حقیقت تعادل بین اثرات منقبض کننده اکسیژن و گشاد کننده پروستاگلاندین ها بر روی باز ماندن شریان نقش اساسی را ایفاء می کند [۲]. از طرفی اثرات این مواد بستگی به سن داخل رحمی نوزاد داشته و در نوزادان نارس، حساسیت مجرا به اثرات باز ماندن ناشی از پروستاگلاندین ها بیشتر است و با افزایش سن کاهش می یابد [۳].

مجرای شریانی، راه ارتباطی است که به طور طبیعی در جنین باز بوده و تنه شریان اصلی ریوی را به آئورت نزولی متصل کرده و سبب می شود که قسمت اصلی خون قلب راست به علت مقاومت بالای عروق ریوی وارد ریه ها نشود و به جریان سیستمیک منتقل شود. در نوزاد ترم بسته شدن عملکردی مجرای شریانی در چند ساعت اول تولد اتفاق می افتد و تقریباً در همه نوزادان رسیده، پس از ۹۶ ساعت، خونی از مجرا عبور نمی کند [۱].

علل بسته شدن مجرا پس از تولد متعدد بوده و نشان داده

مجرای شریانی باز (Patent Ductus Arteriosus) یا به اختصار PDA، در ۵۰ درصد نوزادان دارای سن حاملگی کمتر از ۲۸ هفته روی می‌دهد [۴]. بیشتر پزشکان ترجیح می‌دهند که این مشکل را در نوزادان درمان کنند، ولی برخی از متخصصان نیز گفته‌اند که در این مورد، درمان ضروری نیست [۵-۷].

پیامدهای همودینامیک مجرای شریانی باز، شامل موارد زیر است: گردش خون ریوی بیش از حد که به افزایش خطر نارسایی تنفسی، ادم ریوی و کاهش رشد آلوئولار در ارتباط با بیماری مزمن ریوی، منجر می‌شود؛ و هیپوپرفیوژن سیستمی که ممکن است به نارسایی کلیوی و انتروکولیت نکرروزان منتهی شود [۸-۱۱]. مجرای شریانی باز همچنین می‌تواند باعث کاهش اکسیژناسیون مغزی و اکسیژن‌رسانی بافت‌ها شود که این موضوع به نوبه‌ی خود ممکن است نوزاد را در معرض آسیب عصبی قرار دهد [۱۲]. بر این اساس، بیشتر متخصصان اعتقاد دارند که تلاش برای درمان مجرای شریانی باز، معقول‌تر از آن است که به دنبال پرسش از ضرورت درمان این مشکل باشیم [۶-۵].

گزینه‌های درمانی مجرای شریانی باز، عمدتاً شامل بستن مجرا با جراحی، یا دارو درمانی با مهار کننده‌های سیکلو اکسیژناز است. تحقیقات پیشین، برخی عواقب منفی و وخیم درمان از طریق جراحی را آشکار کرده‌اند، که از آن میان می‌توان به پنوموتوراکس، شیلوتوراکس و عفونت اشاره کرد [۱۳]. همچنین در بیشتر از ۴۰ درصد موارد، فلج تارهای صوتی و اثر آن بر تغذیه و اختلالات تنفسی نیز گزارش شده است [۱۴]. مطالعات جدیدتر، ارتباط بین بستن مجرای شریانی باز از طریق جراحی را با ناهنجاری‌های رشدی عصبی، بیماری مزمن ریوی، و رتینوپاتی شدید نوزادان نارس تأیید کرده‌اند [۱۵-۱۶]. همچنین، در برخی موارد، بستن این مجرا از طریق جراحی نتوانسته است وضعیت بالینی نوزادان مبتلا به این بیماری را بهبود بخشد [۱۷]. اما در نقطه‌ی مقابل، بستن این مجرا از طریق دارو درمانی می‌تواند از بروز اختلال در رشد آلوئولار (که در بسیاری از موارد انسداد این مجرا با جراحی روی می‌دهد)، جلوگیری کند [۱۸-۱۹]. نبود گزینه‌ی جراحی مناسب برای این مشکل باعث شده است تا نقش دارو درمانی در افزایش موارد موفقیت‌آمیز بستن مجرای شریانی باز، به تدریج بیشتر شود.

در بیشتر کشورها، دو نوع مهارکننده‌ی سیکلو اکسیژناز موجود است که برای بستن مجرای شریانی باز به کار گرفته می‌شود. این دو عبارتند از: ایندومتاسین و ایبوپروفن هر کدام از این داروها، نقاط قوت و ضعف خاصی دارند و به علت گران بودن هر دو دارو، بیشتر مؤسسات و نهادها ترجیح می‌دهند تا فقط یکی از این دو دارو را در برنامه‌ی درمانی خود بگنجانند. هنگامی که دوز استاندارد هر دارو اعمال می‌شود، میزان موفقیت بسته شدن مجرای شریانی باز، برای هر دو دارو، در

حد مشابهی است [۲۰،۲۱]. میزان پاسخ واقعی در نوزادان بسیار کم وزن، بین ۴۰ تا ۶۰ درصد تخمین زده می‌شود، در حالی که این رقم در نوزادان با سن بیشتر، بیش از ۸۰ درصد است [۲۲،۲۳،۲۴،۲۵]. از طرف دیگر، میزان باز شدن دوباره‌ی مجرا ممکن است در ۲۰ درصد نوزادانی که تحت این درمان‌ها قرار می‌گیرند، روی دهد [۲۴].

همچنین، افزایش سن نوزادان به بیش از ۱۰ روز، میزان پاسخ آنها را کاهش می‌دهد [۲۵]. میزان نسبتاً کم بسته شدن مجرای شریانی باز در نوزادان بسیار کم وزن، نه به علت تفاوت‌های فارماکودینامیک، بلکه بیشتر ناشی از تفاوت‌های فارماکوکینتیک این دو دارو است (۲۵). هر دو داروی مذکور در بستن مجرای شریانی باز، تأثیر چشمگیری دارند و دوز بهینه‌ی آنها می‌تواند باعث بسته شدن دائمی در بیش از ۹۰ درصد نوزادان نارس شود [۲۶].

عوارض مهمترین مسئله‌ای است که این دو دارو را متمایز می‌کند. عوارض جانبی این داروها را می‌توان به دو دسته‌ی اثرات کوتاه مدت برگشت‌پذیر (مانند کاهش پرفیوژن اندامی و کاهش عملکرد کلیه‌ها) و اثرات بلندمدت (مانند بیماری مزمن ریوی و تخریب رشد عصبی) تقسیم کرد. مقایسه‌ی عوارض جانبی کوتاه مدت این دو دارو، مزایای ایبوپروفن را بر ایندومتاسین نشان می‌دهد.

اما با توجه به عوارض جانبی بالقوه این دو دارو و همچنین موارد زیاد کنتراندیکاسیون مصرف آنها، یافتن یک داروی جایگزین موثر و ایمن ضروری به نظر می‌رسد. برخی مطالعات جدیدی که در سال‌های گذشته انجام شده‌اند، نشان می‌دهند که استامینوفن (پاراستامول) که داروی مهار کننده سنتز پروستاگلاندین است، می‌تواند به طور مؤثری، برای درمان مجرای شریانی باز در نوزادان نارس به کار گرفته شود، در عین حال که عوارض جانبی چندانی در مورد آن گزارش نشده است [۲۶].

با این حال، این دارو هنوز به گستردگی در کارآزمایی‌های کنترل شده‌ی تصادفی شده از نوع آینده‌نگر، بررسی نشده است و بنابراین، هنوز نمی‌توان با قاطعیت نتیجه گرفت که آیا استامینوفن می‌تواند به عنوان دارویی اولیه در درمان مجرای شریانی باز در نوزادان نارس به کار گرفته شود یا خیر [۲۷]. از این رو این مطالعه به منظور تعیین و مقایسه تأثیر ایبوپروفن و ریدی با استامینوفن و ریدی در بسته شدن مجرای سرخرگی باز (PDA) در نوزادان متولد شده در بیمارستان فاطمیه همدان طراحی و اجرا شد.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش که یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده کنترل دار است، با استفاده از فرمول حجم نمونه تعداد ۵۰ نوزاد پره ترم (سن بارداری کمتر از ۳۷ هفته) که در

اگر وزن هنگام تولد کمتر از ۲ کیلوگرم بود، ۴ هفته پس از تولد معاینه چشم انجام شد. در صورت بروز هرگونه معیار خروج بی درنگ درمان توقف می شد.

موفقیت پس از طی دوره کامل هر دو دارو به عنوان بسته شدن مجرای شریانی باز در اکوکاردیوگرافی تعریف شد. نتایج ثانویه شامل عوارض هر دو دارو، و عوارض جانبی (به عنوان مثال الیگوری، IVH، تمایل به خونریزی، NEC، مرگ) بود.

اطلاعات دموگرافیک پرسشنامه شامل سن بارداری (هفته)، وزن تولد نوزاد، نوع زایمان، جنسیت نوزاد، تعداد قل ها، عدد آپگار و بقیه موارد توسط پزشک و با همکاری یکی از والدین بیمار تکمیل شد. همچنین نتایج بدست آمده از آزمایشات از جمله میزان کراتینین سرم، سطح بیلی روبین، میزان حجم ادرار در ساعت، نتایج اکوکاردیوگرافی و عوارض ناشی از مصرف دارو و میزان اثر بخشی به درمان و دیگر موارد به دقت توسط پزشک ثبت گردید.

از برنامه SPSS-16 جهت انجام آنالیز آماری داده های به دست آمده استفاده شد. سطح معنادار آماری ۵ درصد در نظر گرفته شد. جهت آنالیز داده ها از مون آنالیز واریانس و کای دو استفاده شد. با کمک آزمون آماری تی مستقل (در موارد نرمال بودن توزیع داده ها) یا من-ویتنی (در موارد توزیع غیر نرمال داده ها) و آزمون های کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. لازم به ذکر است که برای تعیین نرمال بودن مقادیر متغیرهای مختلف از آزمون Kolmogorov-Smirnov Test استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین سن بارداری مادران این نوزادان $31/08 \pm 2/86$ هفته و رنج سنی آن ها بین ۲۵ تا ۳۶ هفته بود. میانگین سن بارداری مادران گروه اول $29/96 \pm 31/52$ و میانگین سن بارداری مادران گروه دوم $29/75 \pm 30/64$ بود و طبق آنالیز Mann-Whitney، بین میانگین سن بارداری مادران دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P > 0/05$).

طبق آنالیزهای آماری بین جنسیت، نوع زایمان، تعداد و رتبه قل ها و میانگین وزن زمان تولد نوزادان دو گروه مورد مطالعه، تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P > 0/05$) (جدول ۱ و ۲).

بازه زمانی مطالعه در بیمارستان فاطمیه همدان متولد شده بودند و مدت زمان سپری شده از تولد آنها کمتر یا مساوی ۱۴ روز و دارای علائم PDA شامل: وابستگی به اکسیژن، افزایش PCO2، سوفل قلبی، علائم نارسایی قلبی، نبض‌های باندینگ (Bounding Pulse) بودند و با شک به مجرای شریانی باز (PDA) تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفته بودند، با احراز تشخیص بیماری و با توجه به معیارهای ورود، پس از کسب رضایت والدین، مورد مطالعه قرار گرفتند.

معیارهای ورود؛ سن بارداری کمتر از ۳۷ هفته، سن نوزاد کمتر یا مساوی ۱۴ روز و تایید مجرای شریانی باز (PDA) با اکوکاردیوگرافی

معیارهای خروج؛ عدم تمایل والدین بیماران به ادامه درمان، داشتن هرگونه موربیدیتی دیگری که در روند درمان بیمار تداخل ایجاد کند، تشدید علائم به نحوی که جراحی را الزام آور کند و یا بروز عارضه دارویی که سبب قطع دارو گردد، هر نوع بیماری مادرزادی قلبی که برای حفظ جریان خون نیازمند مجرای سرخرگی (PDA) می باشد، آسیفکسی شدید (آپگار کمتر از ۵ در دقیقه ۵ یا $pH < 7$) وجود عفونت‌های تهدیدی کننده حیات، هایپربیلی روبینمی که نیازمند تعویض خون می‌باشد، انتروکولیت نکرروزان فعال و یا پرفوراسیون روده، اختلال عملکرد کبد، خونریزی (اعم از هماچوری، خون موجود در ترشحات داخل تراشه، معده و یا مدفوع)، و پلاکت پایین بود. نوزادان به صورت تصادفی به دو گروه مساوی ۲۵ نفره تقسیم شدند. بیماران گروه اول تحت درمان با ایبوپروفن وریدی (Ibuprofen 400mg/4ml، شرکت داروسازی کاسپین تأمین) با دوز 10 mg/kg/stat و سپس 5 mg/kg/24h برای سه روز (درمان روتین) و بیماران گروه دوم تحت درمان با استامینوفن وریدی (Acetaject 1g /6.7ml از شرکت داروسازی کاسپین تأمین) با دوز 15 mg/kg/6h برای سه روز (داروی جدید) قرار گرفتند.

برای کلیه نوزادان مایع وریدی از ۶۰ - ۸۰ میلی لیتر / کیلوگرم در روز شروع و پس از آن، با افزایش ۱۰ میلی لیتر / کیلوگرم در روز، به حداکثر ۱۲۰ میلی لیتر / کیلوگرم در روز افزایش یافت. در طول درمان، از نظر عوارض دارو روزانه ارزیابی شدند.

جدول ۱: جنسیت، نوع زایمان و رتبه و تعداد قل ها

ردیف	متغیر	گروه ایبوپروفن	گروه استامینوفن	P-Value
۱	جنسیت	۱۲	۱۳	۰/۷۷۷
		۱۳	۱۲	
۲	نوع زایمان	۸	۱۲	۰/۲۴۸
		۱۷	۱۳	
۳	تعداد قل	۱۷	۱۹	۰/۶۷۸
		۴	۴	
	دو قل	۴	۲	
	قل اول			
	قل دوم			

با توجه به وضعیت جسمانی نوزادان پره ترم، متناسب با وضعیت بالینی بیمار و تشخیص پزشک معالج، اکسیژن تراپی به دو روش تهویه مکانیکی و روش CPAP (Continuos Positive Airway Pressre) انجام شده بود. طبق نتایج (جدول ۵) برای هر دو متغیر تهویه مکانیکی و CPAP، اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نگردید ($P > 0/05$). همچنین مدت زمان بستری بیماران دو گروه با هم مقایسه گردید که علی رغم تفاوت در نوع داروی مصرفی، هیچ اختلاف معناداری بین مدت زمان بستری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/259$).

هشت مورد از عوارض احتمالی داروها که عبارتند از خونریزی داخل بطنی مغز (IVH)، ترومبوسیتوپنی (کاهش تعداد پلاکت ها به کمتر از ۵۰۰۰۰ در هر میکرولیتر خون)، کراتینین سرم بیشتر از ۱/۵mg/dl، کم ادراری (Oliguria)، انتروکولیت نکروزان (NEC)، خونریزی گوارشی، کشت خون مثبت (sepsis)، برونکوپولمونی دیسپلازی (Broncho Pulmonary Dysplasia یا BPD) برای تمام نوزادان هر دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت. با توجه به تست Mann-Whitney، هیچکدام از عوارض دارویی دو گروه، اختلاف معناداری نسبت به هم نداشتند و تنها عارضه قابل توجه و مهم، عارضه خونریزی گوارشی بود که در هر دو گروه تقریباً به یک میزان شیوع داشت (جدول ۶).

در نهایت با توجه به آمار بهبود یافته گان و فوت شده گان نوزادان در هر دو گروه، رابطه بین بهبود بیماری در هر دو گروه مقایسه شد که با توجه به مقادیر P-Value بدست آمده از تست Mann-Whitney، بین بهبود یافته گان و فوت شدگان در هر دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد و به طور قابل

میانگین نمره آپگار دقیقه ۱ و ۵ بیماران تفاوت معناداری مشاهده می شود ($P < 0/05$) (جدول ۳). همچنین با مقایسه دو گروه، مقادیر نمره آپگار هر دو گروه در دقیقه اول دارای اختلاف معناداری نمی باشد ($P > 0/05$) ولی این مقادیر در تست آپگار در دقیقه پنجم دارای اختلاف معناداری بوده ($P < 0/05$) و این مقادیر در گروه استامینوفن کمی بالاتر از گروه ایبوپروفن بوده است (جدول ۴).

یکی از داروهایی که قبل از تولد نوزاد به مادران داده می شود، کورتیکواستروئید می باشد که با توجه به داده های بدست آمده از پرسشنامه مبنی بر مصرف این دارو توسط مادر نوزاد، ۴۸٪ مادران گروه استامینوفن و ۷۶٪ مادران گروه ایبوپروفن قبل از تولد نوزاد از این دارو استفاده کرده بودند که اگرچه بین مصرف کورتیکواستروئید قبل از تولد نوزادان توسط مادران دو گروه، اختلاف معناداری مشاهده شد ($P = 0/041$) ولی این مقدار در گروه شاهد بیشتر بود.

نوع بیماری نوزادان تشخیص و ثبت گردید که طبق نتایج بدست آمده، نوزادان یا مبتلا به سندرم زجر تنفسی (RDS) بودند یا مبتلا به آسفیکسی و RDS به صورت توأمان، که طبق نتایج آماری اغلب نوزان (۹۶٪) مبتلا به بیماری RDS به تنهایی بودند.

با توجه به پره ترم بودن نوزادان، استفاده از سورفاکتانت در بین این بیماران بسیار شایع بود و از لحاظ آماری مصرف یا عدم مصرف سورفاکتانت بسیار معنادار بود؛ به طوری که فقط ۴ (۸٪) بیمار نیاز به مصرف سورفاکتانت نداشتند و برای ۴۶ (۹۲٪) بیمار دیگر، سورفاکتانت مصرف گردید. همچنین در مورد مصرف سورفاکتانت برای نوزادان بین دو گروه اختلافی معناداری وجود نداشت ($P = 0/297$).

جدول ۲: وزن (بر حسب گرم) زمان تولد نوزادان

ردیف	عنوان	فراوانی	میانگین	انحراف معیار	P-Value
۱	گروه اول (استامینوفن)	۲۵	۱۵۴۳/۰	۵۷۴/۸	۰/۸۹۶
۲	گروه دوم (ایبوپروفن)	۲۵	۱۵۴۳/۸	۴۸۳/۹	
۳	کل	۵۰	۱۵۴۳/۴	۵۲۴/۹	-

جدول ۳: نتایج تست آپگار نوزادان در دقیقه ۱ و ۵ از زمان تولد

ردیف	گروه	عنوان	میانگین	انحراف معیار	P-Value
۱	کل بیماران	آپگار دقیقه اول	۵/۱۶	۱/۷۱	۰/۰۰۰۱
۲		آپگار دقیقه پنجم	۷/۵۰	۱/۱۵	

جدول ۴: مقایسه تست آپگار نوزادان در دقیقه ۱ و ۵ از زمان تولد بین دو گروه

ردیف	متغیر	عنوان	میانگین	انحراف معیار	P-Value
۱	آپگار دقیقه اول	گروه استامینوفن	۵/۲۴	۱/۶۴	۰/۹۸۰
۲		گروه ایبوپروفن	۵/۰۸	۱/۸۰	
۳	آپگار دقیقه پنجم	گروه استامینوفن	۷/۲۷	۱/۳۳	۰/۰۳۶
۴		گروه ایبوپروفن	۷/۴۸	۰/۹۶	

جدول ۵: مقایسه روزهای استفاده از تهویه مکانیکی و CPAP بین دو گروه

ردیف	متغیر	عنوان	میانگین	انحراف معیار	P-Value
۱	تهویه مکانیکی	گروه استامینوفن	۷/۵۵	۳/۹۱	۰/۱۹۹
۲		گروه ایبوپروفن	۶/۷۳	۳/۰۶	
۳	CPAP	گروه استامینوفن	۲/۴۷	۱/۰۷	۰/۸۸۲
۴		گروه ایبوپروفن	۲/۵۳	۰/۹۹	

جدول ۶: مقایسه عوارض دارویی بین دو گروه مورد مطالعه

ردیف	نوع عارضه	فراوانی گروه اول (استامینوفن)	فراوانی گروه دوم (ایبوپروفن)	P-Value
۱	IVH	۴ (٪۱۶)	۲ (٪۸)	۰/۳۸۹
۲	ترومبوسیتوپنی شدید	۲ (٪۸)	۰ (٪۰)	۰/۱۵۳
۳	کراتینین سرم بیشتر از ۱.۵ mg/dl	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۱/۰۰۰
۴	Oliguria	۰ (٪۰)	۱ (٪۴)	۰/۳۱۷
۵	NEC	۱ (٪۴)	۱ (٪۴)	۱/۰۰۰
۶	خونریزی گوارشی	۱۴ (٪۵۶)	۱۵ (٪۶۰)	۰/۷۷۷
۷	Bactremia or sepsis	۲ (٪۸)	۵ (٪۲۰)	۰/۲۲۶
۸	BPD	۳ (٪۱۲)	۰ (٪۰)	۰/۰۷۷

جدول ۷: مقایسه پاسخ دهی به درمان بین دو گروه استامینوفن و گروه ایبوپروفن

ردیف	پاسخ به درمان	گروه		P-Value
		گروه استامینوفن	گروه ایبوپروفن	
۱	بهبود یافته گان	۱۹ (٪۷۶)	۱۵ (٪۶۰)	۰/۲۲۵
۲	فوت شده گان	۶ (٪۲۴)	۱۰ (٪۴۰)	

ملاحظه ای تعداد بهبود یافته گان از فوت شده گان بیشتر بود ($P < 0.05$).

با در نظر گرفتن تعداد بهبود یافته گان و فوت شده گان در گروه استامینوفن و گروه ایبوپروفن و مقایسه آن ها با استفاده از تست کای اسکور (Chi-Square) به این نتیجه رسیدیم که علی رغم عملکرد نسبتا بهتر گروه اول اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ($P\text{-Value} = 0.225$) (جدول ۷).

بحث

یافته های مطالعه حاضر نشان می دهد هر دو داروی ایبوپروفن و استامینوفن تزریقی در درمان PDA موثر بوده اند. بیماران گروه استامینوفن نسبت به گروه ایبوپروفن بهبودی بیش تری (۱۶ درصد بیشتر از ایبوپروفن) از نظر تعداد بیماران بهبود یافته داشتند، اما از لحاظ آنالیزهای آماری تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد؛ لذا می توان گفت داروی استامینوفن تا حدودی نسبت به داروی ایبوپروفن برای بسته شدن مجرای سرخرگی باز (PDA) در نوزادان پره ترم ارجح است.

طبق مطالعه Erdeve و همکارانش در سال ۲۰۱۲ که به صورت مطالعه ای گذشته نگر، تصادفی شده و کنترل شده بود،

اثربخشی و ایمنی ایبوپروفن خوراکی و درون وریدی برای درمان مجرای شریانی باز در نوزادان بسیار کم وزن مورد مطالعه قرار گرفت که طبق این پژوهش، مصرف ایبوپروفن خوراکی به اندازه ایبوپروفن درون وریدی، در درمان مجرای شریانی باز در نوزادان بسیار کم وزن، مؤثر است و می توان از آن ها در درمان این بیماری استفاده کرد [۲۸]. که این نتایج، با یافته های مطالعه ما کاملا همخوانی دارد.

Hossain و همکارانش در مطالعه ای متآنالیز در سال ۲۰۱۸، مصرف پاراستامول خوراکی در مقابل پاراستامول تزریقی در بستن مجرای شریانی باز را مورد بررسی قرار دادند در این مطالعه متآنالیز در مجموع ۱۴ مطالعه با ۴۵۴ نوزاد نارس مبتلا به PDA بررسی شدند که نتایج از موثر بودن پاراستامول خوراکی و تزریقی در بستن مجرای شریانی باز حکایت داشت که میزان تاثیرگذاری آن ها تقریبا به یک میزان بود [۲۹] که این نتایج، با یافته های مطالعه ما کاملا همخوانی دارد.

Terrin و همکارانش در سال ۲۰۱۴ در مطالعه ای با هدف ارزیابی کارایی استامینوفن در درمان مجرای شریانی باز در نوزادان نارس، به این نتیجه رسیدند که استامینوفن می تواند دارویی ایمن و امیدبخش برای درمان مجرای شریانی باز در نوزادان نارس محسوب شود [۳۰] که این نتایج، با یافته های

مطالعه ما کاملا همخوانی دارد.

Yurttutan و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۳ با عنوان استامینوفن خوراکی: دارویی متفاوت و مناسب برای مدیریت مجرای شریانی باز، درمان شش نوزاد نارس را با استامینوفن خوراکی بررسی کردند. در نهایت، محققان نتیجه گرفتند که استامینوفن می‌تواند گزینه‌ی درمانی مناسبی برای درمان مجرای شریانی باز در نوزادان نارس باشد. به گفته‌ی این پژوهشگران، از آنجا که مطالعات متعدد، مؤثر بودن استامینوفن، به علاوه‌ی عوارض جانبی کم و هزینه‌ی پایین آن را در این زمینه نشان داده‌اند، این دارو می‌تواند گزینه‌ی اصلی برای مدیریت مجرای شریانی باز در این نوزادان محسوب شود [۳۱] که این نتایج، با یافته‌های مطالعه ما کاملا همخوانی دارد.

نتایج کارآزمایی کنترل شده‌ی تصادفی شده صورت گرفته توسط Dang و همکاران که با هدف مقایسه‌ی اثربخشی و ایمنی استامینوفن خوراکی در مقابل ایبوپروفن خوراکی بر روی ۱۶۰ نوزاد نارس (با سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته) صورت گرفت، نشان داد که هر دو دارو، به طور یکسان در بسته شدن مجرای شریانی باز اثرگذاری داشتند (۸۱.۲ درصد در مقابل ۷۸.۸ درصد). این نتایج، با یافته‌های مطالعه ما کاملا همخوانی دارد [۳۲].

همچنین Oncel و همکارانش در سال ۲۰۱۴ در مطالعه‌ی آینده نگر از نوع کارآزمایی کنترل شده تصادفی شده با ارزیابی اثربخشی و ایمنی استامینوفن خوراکی در مقابل ایبوپروفن خوراکی برای درمان مجرای شریانی باز در نوزاد نارس با سن حاملگی کمتر از ۳۰ هفته، که وجود مجرای شریانی باز در آنها از طریق اکوکاردیوگرافی تأیید شده بود، نشان داد که پس از نخستین دوره‌ی درمان، مجرای شریانی باز ۷۷.۵ درصد از نوزادان دریافت‌کننده‌ی ایبوپروفن و ۷۲.۵ درصد از نوزادان دریافت‌کننده‌ی استامینوفن بسته شد که تفاوت آماری معناداری مابین این دو گروه در بسته شدن PDA پس از پایان دوره اول درمان دیده نشد [۳۳] که این نتایج با یافته‌های مطالعه ما کاملا همخوانی دارد.

یکی از مواردی که در مورد تجویز داروهای شیمیایی حائز اهمیت است، میزان عوارض دارویی آن هاست، لذا هشت مورد از عوارض احتمالی داروها که عبارت بودند از خونریزی داخل بطنی مغز (IVH)، ترومبوسیتوپنی (کاهش تعداد پلاکتها به کمتر از ۵۰۰۰۰ در هر میکرولیتر خون)، کراتینین سرم بیشتر از ۱/۵mg/dl، کم اداری (Oliguria)، انتروکولیت نکروزان (NEC)، خونریزی گوارشی، کشت خون مثبت (Bactremia or sepsis)، برونکوپولمونری دیسپلازی (Broncho Pulmonary Dysplasia یا BPD) برای تمام نوزادان هر دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت ولی اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ($P > 0.05$) و تقریباً هر دو داروی

استامینوفن و ایبوپروفن عوارض تقریباً یکسانی را بروز دادند که بیشترین عارضه مشاهده شده در هر دو گروه مربوط به خونریزی گوارشی بود که بیش از نیمی از نوزادان به آن دچار شده بودند.

بر اساس نتایج مطالعه صورت گرفته توسط Dang و همکاران که با هدف مقایسه‌ی اثربخشی و ایمنی استامینوفن خوراکی در مقابل ایبوپروفن خوراکی بر روی ۱۶۰ نوزاد نارس (با سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته) صورت گرفت، هیپربیلیروبینمی یا خونریزی گوارشی در گروه استامینوفن، تا حدی کمتر از گروه دریافت‌کننده‌ی ایبوپروفن بود. البته در این مطالعه، هیچ تفاوت معناداری در سایر عوارض جانبی یا مشکلات بین دو گروه مشاهده نشد [۳۲] که غیر از نتایج خونریزی گوارشی، در بقیه موارد با یافته‌های مطالعه ما کاملا همخوانی دارد.

بر اساس نتایج مطالعه Sinha و همکاران، بر خلاف تجویز ایبوپروفن که عوارض جانبی زیادی به جا گذاشته بود، پس از تجویز استامینوفن خوراکی هیچ نوع عوارض جانبی مشاهده نشد [۳۴] که این نتایج بر خلاف یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. بر اساس نتایج مطالعه Terrin و همکاران، اگر چه درمان نوزادان با ایبوپروفن یا ایندومتاسین، عوارض جانبی زیادی ایجاد کرده بود، اما در مدت درمان با استامینوفن، هیچ نوع عوارض جانبی یا مشکل وخیمی مشاهده نشده بود [۳۰] که این نتایج با توجه به وجود عوارض متعدد که در پی مصرف استامینوفن وریدی در مطالعه حاضر یافت شده است، همخوانی ندارد.

نتیجه‌گیری

در نهایت با توجه به نتایج کلی بدست آمده، مصرف داروی استامینوفن تزریقی همانند ایبوپروفن تزریقی می‌تواند به عنوان داروی اصلی درمان مجرای سرخرگی باز (PDA) در نوزادان نارس در نظر گرفته شوند و با توجه به وضعیت بالینی نوزادان و درصد بهبود نسبتاً بالاتر داروی استامینوفن و همچنین خونریزی گوارشی نسبتاً کمتر این دارو نسبت به داروی ایبوپروفن، استفاده از این داروی جدید برای درمان مجرای شریانی باز کاملاً منطقی به نظر می‌رسد و می‌تواند جایگزین مطمئن و مناسبی برای داروی ایبوپروفن در نظر گرفته شود.

تشکر و قدردانی

ضمن تشکر از اساتید و پزشکان محترم که در امر جمع‌آوری داده‌ها همکاری‌های لازم را داشتند و تشکر از تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه که با مشارکت منظم خود ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند.

تضاد منافع

این مطالعه برای نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافی

سهم نویسندگان

مریم زینلی، مجری اول پژوهش و نگارش مقاله، محمد کاظم سبزه ای و اسدالله تناسان طراحی پژوهش و یونس محمدی تحلیل داده ها و سروش طاهری طالبش بعنوان همکار پژوهشی در این مطالعه شرکت داشتند.

حمایت مالی

این تحقیق هیچ کمک مالی خاصی از سازمانهای تامین مالی در بخشهای دولتی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

ملاحظات اخلاقی

هیچگونه اجباری برای شرکت بیماران در این پژوهش وجود نداشت. قبل از نمونه گیری، به کلیه والدین نوزادان در مورد اهداف مطالعه توضیحات لازم داده شده و از آنها رضایت آگاهانه اخذ شده است. کلیه اطلاعات مربوطه به بیماران نیز نزد پژوهشگر محفوظ خواهد ماند. ضمناً از کمیته اخلاق دانشگاه مجوز لازم اخذ گردیده و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران نیز به ثبت رسیده است.

REFERENCES

- Swartz EN. Is indomethacin or ibuprofen better for medical closure of the patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child*. 2003; 88(12): 1134-1135.
- Lago P, Bettiol T, Salvadori S, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2002; 161(4): 202-207.
- Supannachart 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: S1252-1258.
- Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006; 117(4): 1113-1121.
- Bose CL, Laughon M. Treatment to prevent patency of the ductus arteriosus: beneficial or harmful? *J Pediatr*. 2006; 148(6): 713-4.
- Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(6): F498-502.
- Herrman K, Bose CL, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94(1): F48-50.
- Teixeira LS, McNamara PJ. Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatr*. 2006; 95(4): 394-403.
- Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate*. 2006; 89(4): 330-5.
- Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol*. 2006; 26 Suppl 1: S14-8.
- McCurnin D, Clyman RI. Effect of a patent ductus arteriosus on postprandial mesenteric perfusion in premature baboons. *Pediatrics*. 2008; 122(6): e1262-7.
- Lemmers PMA, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics*. 2008; 121(1): 142-7.
- Bose CL, Laughon M. Treatment to prevent patency of the ductus arteriosus: beneficial or harmful? *J Pediatr*. 2006; 148(6): 713-4.
- Malcolm WF, Hornik C, Evans A, et al. Vocal fold paralysis following surgical ductal closure in extremely low birth weight infants: a case series of feeding and respiratory complications. *J Perinatol*. 2008; 28(11): 782-5.
- Kabra N, Schmidt B, Roberts R, et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2007; 150(3): 229-34.
- Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007; 119(6): 1165-74.
- Raval MV, Laughon MM, Bose CL, Phillips JD. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: who really benefits, and at what cost? *J Pediatr Surg*. 2007; 42(1): 69-75.
- Clyman RI, Chorne N. Patent Ductus Arteriosus: Evidence for and against treatment. *J Pediatr*. 2007; 150(3): 216-9.
- Chang LY, McCurnin D, Yoder B, et al. Ductus arteriosus ligation and alveolar growth in preterm baboons with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2008; 63(3): 299-302.
- Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 2000; 343(10): 674-81.
- Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda J. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr*. 2005; 164(3): 135-40.
- Desfrere L, Zohar S, Morville P, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30(2): 121-32.
- Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B, et al. Increased indomethacin dosing for persistent

- patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2008; 153(2): 183-9.
24. Weiss H, Cooper B, Brook M, et al. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr*. 1995; 127(3): 466-71.
 25. Shaffer CL, Gal P, Ransom JL, et al. Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. *Crit Care Med*. 2002; 30(2): 343-8.
 26. Hammerman C, Bin-Nun A, Markowitz E, et al. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011; 128(6): e1618-21.
 27. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2013; 8(11): e77888.
 28. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(4): F279-83.
 29. Hossain J, Shabuj MK. Oral paracetamol versus intravenous paracetamol in the closure of patent ductus arteriosus: A proportion meta-analysis. *J Clin Neonatol* 2018;7:121-4
 30. Terrin G, Conte F, Scipione A, Bacchio E, Conti MG, Ferro R, et al. Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Ital J Pediatr*. 2014; 40(1): 21.
 31. Yurttutan S, Oncel MY, Arayici S, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(8): 825-7.
 32. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2013; 8(11): e77888.
 33. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2014; 164(3):510-4 e1.
 34. 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.