

## تحقیقی

### اثر ایبوپروفن خوراکی در بسته شدن مجرای شریانی نوزادان نارس

دکتر پریسا محقق<sup>۱\*</sup>، دکتر نسترن خسروی<sup>۲</sup>، کتابون مهدی آزاد<sup>۳</sup>

۱- استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص).

۲- دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص).

۳- ليسانس پرستاری، سرپرستار بخش نوزادان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص).

#### چکیده

**زمینه و هدف:** مجرای شریانی باز از مشکلات شایع نوزادان نارس بوده که در صورت عدم درمان در هفته اول تولد منجر به تغییرات همودینامیکی، تشدید علائم تنفسی و نارسائی قلبی می‌گردد. بستن مجرای شریانی با درمان‌های دارویی یا جراحی می‌باشد و داروهای مورد استفاده مهارکننده‌های پروستاگلاندین سنتتاز مانند ایندومتاسین و ایبوپروفن هستند که با دوزها و روش‌های مختلفی (خوراکی یا تزریقی) مصرف می‌گردند. این مطالعه به منظور تعیین اثر ایبوپروفن خوراکی با دو دوز متفاوت در بستن مجرای شریانی نوزادان نارس انجام شد.

**روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی ۴۴ نوزاد نارس کمتر از ۳۵ هفته حاملگی که در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان حضرت رسول اکرم تهران طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۴ بستری شده بودند و با علائم بالینی و اکوکاردیوگرافی، باز بودن مجرای شریانی در آنها قطعی شده بود؛ به صورت تصادفی به دو گروه درمانی تقسیم شدند. گروه درمانی اول با دوز کم شامل ۲۳ نوزاد داروی ایبوپروفن خوراکی را به میزان ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در ۳ نوبت دریافت نمودند و گروه درمانی دوم با دوز استاندارد شامل ۲۱ نوزاد داروی ایبوپروفن خوراکی را به مقدار ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در نوبت اولیه و سپس دو نوبت ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن با فاصله هر ۲۴ ساعت دریافت نمودند. نوزادان از نظر بروز عوارض دارو (شامل آنوری/الیگوری، خونریزی گوارشی، تغییر در سطح کراتینین سرم، خونریزی داخل بطنی) و سیر بالینی تحت نظر قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** بسته شدن مجرا در ۱۷ نوزاد (۷۴ درصد) از گروه درمانی اول (دوز کم) در مقایسه با ۱۶ نوزاد (۷۶ درصد) از گروه درمانی دوم (دوز استاندارد) مشاهده شد. ۵ نوزاد (۲۲ درصد) از گروه اول و ۳ نوزاد (۱۴ درصد) از گروه دوم به درمان با بروفن پاسخ ندادند و درمان تکرار شد. کاهش حجم ادرار در اثر مصرف دارو در ۴ درصد موارد مصرف با دوز کم و ۳۳ درصد موارد دوز استاندارد دارو وجود داشت ( $P < 0/05$ ). تفاوتی از نظر سطح کراتینین سرم در دو گروه مشاهده نشد. دو گروه از نظر میزان بروز خونریزی گوارشی تفاوت معنی‌دار نشان ندادند و یک نوزاد در گروه درمانی اول (۴ درصد) و ۳ نوزاد در گروه درمانی دوم (۱۴ درصد) دچار خونریزی گوارشی شدند. همچنین دو گروه از نظر خونریزی داخل بطنی تفاوت معنی‌دار آماری نشان ندادند.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که دوز کم در مقایسه با دوز استاندارد ایبوپروفن خوراکی علی‌رغم عوارض کلیوی کمتر؛ تفاوتی در میزان بسته شدن مجرای شریانی نوزادان نداشته است.

**کلید واژه‌ها:** مجرای شریانی باز، ایبوپروفن، نوزاد نارس

\* نویسنده مسؤول: دکتر پریسا محقق، پست الکترونیکی: pmohagh@yahoo.com

نشانی: تهران، خیابان ستارخان، خیابان نبایش، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، بخش مراقبت ویژه نوزادان، تلفن و نمابر: ۶۶۵۲۵۳۲۸ (۰۲۱)

وصول مقاله: ۸۷/۱۲/۱۳، اصلاح نهایی: ۸۸/۸/۲۱، پذیرش مقاله: ۸۸/۱۰/۱۳

## مقدمه

مجرای شریانی راه ارتباطی بزرگی است که به طور طبیعی در جنین باز بوده و تنه شریان اصلی ریوی را به آئورت نزولی متصل کرده و سبب می‌شود که قسمت اصلی خون قلب راست وارد ریه‌ها نشده و به جریان سیستمیک منتقل شود. 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 (۱). علت بسته شدن مجرا پس از تولد متعدد بوده و نشان داده شده است که افزایش فشار اکسیژن خون شریانی که با تهویه ریه‌ها پس از تولد اتفاق می‌افتد؛ منجر به بسته شدن مجرا می‌گردد (۲). در این میان نقش برخی از پروستاگلاندین‌ها نیز شناخته شده و در حقیقت تعادل بین اثرات منقبض کننده اکسیژن و گشاد کننده پروستاگلاندین‌ها بر روی باز ماندن شریان نقش اساسی را ایفاء می‌کند (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 پروستاگلاندین‌ها بیشتر است و با افزایش سن کاهش می‌یابد. به همین دلیل مجرای شریانی باز (PDA) در نوزادان نارس شیوع بیشتری داشته و تا ۶۵ درصد موارد در نوزادان بسیار نارس دیده می‌شود (۳). باز ماندن مجرای شریانی در نوزادان نارس سبب بروز علائمی مانند افزایش فاصله فشار سیستولیک و دیاستولیک، نبض پر یا باندینگ، افزایش نیاز به اکسیژن، ادم ریوی، تاکیکاردی، پره کوردیوم فعال و در نهایت نارسائی قلب راست می‌گردد.

برای بستن مجرای شریانی در وهله اول از مهارکننده‌های پروستاگلاندین سنتتاز استفاده می‌شود. اولین داروی مورد استفاده ایندومتاسین بود که با توجه به عوارض نسبتاً شایع آن، تلاش برای جایگزینی دارو انجام شد و سرانجام سازمان غذا و داروی امریکا اجازه مصرف ایبوپروفن لیزین (نئوپروفن) را به شکل وریدی در موارد باز ماندن مجرای شریانی علامت‌دار در نوزادان نارس صادر کرد. مصرف ایبوپروفن همانند ایندومتاسین موثر بوده و مزیت بروفن آن است که جریان خون مزاتریک و کلیه‌ها را نسبت به ایندومتاسین کمتر کاهش داده (۴) و عوارض کلیوی کمتری دارد (۵-۷). گرچه مطالعات درازمدت در زمینه اثر سودبخش ایبوپروفن بر

کارکرد مغز نوزادان نارس و تکامل آنها هنوز در دسترس نمی‌باشد (۹و۸) و مطالعات پیگیری این نوزادان تا سن ۱۸ ماهگی و سپس تا رسیدن به سن مدرسه مورد نیاز است (۷). پس از آن که مصرف بروفن وریدی در بستن مجرای شریانی مورد تایید واقع شد؛ مطالعاتی در خصوص مصرف خوراکی بروفن در کشورهای مختلف یا به علت عدم دسترسی به شکل وریدی دارو (۳) و یا با احتمال کاهش عوارض دارویی مصرف خوراکی نسبت به نوع وریدی انجام شد (۱۰). در مطالعه Heyman (۱۱) در ۲۲ نوزاد نارس تاثیر بروفن خوراکی حتی با مصرف یک دوز مشخص شد و در این مطالعه ۱۴ نوزاد فقط با یک دوز درمان شدند و اکوکاردیوگرافی نشانه بسته شدن مجرا بود و ۶ نوزاد با دو دوز درمان شدند و فقط ۲ نوزاد نیاز به درمان با سه دوز پیدا کردند و در مجموع ۹۵/۵ درصد نوزادان به مصرف بروفن خوراکی پاسخ مناسب دادند. گرچه اثر بروفن در بسته شدن مجرا در سایر مقالات کمتر و حدود ۸۰-۷۰ درصد گزارش شده است (۳و۱۰). عوارض مشاهده شده در این مطالعه شامل تغییر درجه خونریزی بطنی از درجه (grade) ۲ به ۳ در یک نوزاد و از درجه صفر به یک در ۳ نوزاد بود. علائم خونریزی در سایر نقاط دیده نشده و افزایش سطح کراتینین سرم با مصرف بروفن خوراکی گزارش نشد. بنابراین مصرف بروفن خوراکی به عنوان یک درمان موثر و ایمن در بستن مجرای شریانی در نوزادان نارس تلقی گشت (۳و۹).

در کشور ما ایندومتاسین و ایبوپروفن وریدی موجود نبوده و قبل از انتشار مقالات در زمینه مصرف بروفن خوراکی، درمان نوزادان مبتلا به مجرای شریانی باز اغلب علامتی و شامل درمان نارسائی قلب با دیگوکسین و مصرف لازیکس و محدودیت مایعات بود که در بسیاری از موارد پاسخ به درمان نامناسب بود. سپس با توجه به برخی مقالات منتشر شده در زمینه اثر مفید بروفن خوراکی و نیاز به درمان نوزادان علامت‌دار، بروفن با دوز ایندومتاسین (۰/۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) مورد استفاده قرار گرفت و پاسخ بالینی آن مشاهده شد؛ اما مطالعه‌ای در این زمینه در کشور ما و با این مقدار کم منتشر نشد. لذا این مطالعه به منظور بررسی اثر ایبوپروفن خوراکی با دو دوز متفاوت در بستن مجرای شریانی

باز در نوزادان نارس انجام شد.

## دوش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی - دوسوکور روی ۴۴ نوزاد نارس بستری در بخش مراقبت ویژه نوزادان بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۴ انجام شد. اطلاعات این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) وارد گردید.

نوزادان نارس کمتر از ۳۵ هفته حاملگی یا با وزن تولد کمتر از ۲ کیلوگرم در هفته اول تولد که علائم بالینی مجرای شریانی باز و فعال از نظر همودینامیکی داشتند؛ وارد مطالعه شدند. تشخیص با بروز علائم زیر صورت گرفت:

تاکی کاردی (ضربان قلب بیش از ۱۶۰ در دقیقه)، افزایش فعالیت جلوی قلب، سופل سیستولیک یا مداوم، نبض‌های پر، افزایش وابستگی به اکسیژن یا احتباس دی‌اکسیدکربن در نوزاد تحت درمان با تهویه مکانیکی که از نظر پزشک معالج این علائم مربوط به مجرای شریانی باز شناخته شد و یا با تشخیص وجود مجرای شریانی باز با انجام اکوکاردیوگرافی و تشخیص اندازه مجرا بیش از ۱/۵ میلی‌متر یا نسبت ریشه آئورت به بطن چپ بیش از ۱/۴ که در سایر منابع به عنوان مجرای شریانی قابل توجه تعریف شده‌اند (۶). در همه نوزادان مورد مطالعه اکوکاردیوگرافی برای تایید تشخیص در شروع یا حین درمان و سپس بعد از اتمام درمان به منظور تشخیص بسته‌شدن مجرا انجام شد. این نوزادان منع مصرف ایبوپروفن را نداشتند که شامل کراتینین بالای ۱/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، پلاکت زیر ۱۵۰۰۰۰ در میلی‌متر مکعب، خونریزی فعال گوارشی یا خونریزی داخل بطنی (تایید شده به وسیله سونوگرافی)، آنتروکولیت نکروزان و سیتی سمی شدید بود.

۴۴ نوزاد نارس با شرایط فوق وارد مطالعه شدند و برای همگی آنان سونوگرافی جمجمه، آزمایش‌های CBC، BUN، Cr انجام شد. از نظر خونریزی گوارشی و علائم آنتروکولیت نکروزان معاینه شدند و حجم ادرار در طی درمان کنترل گردید. نوزادان به طور تصادفی به دو گروه درمانی اول (دوز کم) و گروه درمانی دوم (دوز استاندارد) تقسیم شدند.

در مورد بیماری نوزاد قبل از شروع درمان به والدین توضیح داده شد و رضایت کتبی آنان برای درمان با دوزهای

مختلف دارو اخذ گردید.

به گروه درمانی اول (۱۲ دختر و ۱۱ پسر) برای بسته شدن PDA بروفن با دوز کم (۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه) سه‌دواز به فاصله هر ۲۴ ساعت داده شد.

به گروه درمانی دوم (۹ دختر و ۱۲ پسر) دارو با دوز استاندارد، دوز اولیه ۱۰ mg/kg و دو دوز بعدی هر کدام ۵mg/kg به فاصله ۲۴ و ۴۸ ساعت از دوز اولیه داده شد. شروع درمان در هر دو گروه در هفته اول تولد بود. برای درمان از شربت ایبوپروفن ۱۰۰ mg در ۵ میلی‌لیتر کارخانه داروسازی حکیم (Ibukim) که با آب مقطر استریل رقیق شده بود؛ استفاده گردید و رقیق کردن دارو در داروخانه برحسب دو گروه انجام گرفت و در سرنگ‌های مشابه به بخش تحویل داده شد. پزشکان و پرستاران از دوزهای مصرفی اطلاعی نداشتند. پس از مصرف سه دوز دارو برای همه نوزادان مجدداً علائم بالینی مرور شد و از نظر بسته‌شدن PDA اکوکاردیوگرافی انجام گردید. در طی مصرف دارو، حجم ادرار به دقت کنترل شد و نوزادان از نظر بروز خونریزی تحت نظر قرار گرفتند. شمارش پلاکت‌ها و اندازه‌گیری کراتینین قبل و بعد از درمان انجام گرفت. سونوگرافی جمجمه در کلیه نوزادان پس از اتمام دوره درمان مجدداً انجام گرفت.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-13 و آزمون‌های کای اسکوئر و فیشر تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری کلیه آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

گروه درمانی اول شامل ۲۳ نوزاد (۱۲ دختر و ۱۱ پسر) بودند. میانگین وزن  $428 \pm 1470$  گرم و متوسط سن حاملگی گروه درمانی اول  $2/6 \pm 31/2$  هفته بود. گروه درمانی دوم شامل ۲۱ نوزاد (۹ دختر و ۱۲ پسر) بودند. میانگین وزن  $1447 \pm 1501$  گرم و متوسط سن حاملگی گروه درمانی دوم  $2/3 \pm 31/3$  بود. تفاوت معنی‌داری از نظر جنس، سن حاملگی و وزن بین دو گروه وجود نداشت. ۳۰ نوزاد در دو گروه با انواع مختلف سورفکتانت داخل تراشه و ونتیلاسیون درمان شدند. از این میان ۱۴ نوزاد (۶۱ درصد) از گروه درمانی اول و ۱۶ نوزاد (۷۶ درصد) از گروه درمانی دوم بودند (جدول یک). ۱۷ نوزاد (۷۴ درصد) در گروه درمانی اول و ۱۶ نوزاد

۸ نوزاد در نتیجه مصرف دارو دچار الیگوری و آنوری شدند. یک نوزاد (۴ درصد) در گروه درمانی اول و ۷ نوزاد (۳۳ درصد) در گروه درمانی دوم دچار کاهش حجم ادرار نسبت به قبل از مصرف دارو شدند که اختلاف آنها معنی دار بود ( $P < 0/005$ ) (جدول ۳). دو گروه از نظر میزان بروز خونریزی گوارشی تفاوت معنی داری نشان ندادند و یک نوزاد در گروه درمانی اول (۴ درصد) و ۳ نوزاد در گروه درمانی دوم (۱۴ درصد) دچار خونریزی گوارشی شدند (جدول ۳).

### بحث

در مطالعه اخیر نشان داده شد که مصرف بروفن خوراکی با دوزی که معمولاً ایندومتاسین وریدی مصرف می‌شد (۲/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) در مقایسه با دوز بالاتر (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در نوبت اول و سپس ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در دو نوبت بعدی) نه تنها اثر یکسانی بر بسته شدن مجرای شریانی در نوزادان نارس کمتر از ۳۵ هفته حاملگی دارد (۷۴ درصد در گروه با دوز کم دارو و ۷۶ درصد در گروه استاندارد)؛ بلکه با کم شدن عوارض مصرف دارو (به خصوص الیگوری) خطر عوارض دارو را کاهش می‌دهد (۴ درصد در گروه با دوز کم دارو و ۳۳ درصد در گروه استاندارد).

مکانیسم‌های اصلی بسته شدن مجرای شریانی پس از تولد به خوبی شناخته نشده بود و عوامل موثر شامل تهویه، افزایش فشار اکسیژن خون شریانی و آزاد شدن برخی مواد وازواکتیو (برادی کینین یا کاتککل آمین‌ها) می‌باشند (۲). 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. بازماندن یا بسته شدن مجرای شریانی بستگی به تعادل بین اثرات انقباضی اکسیژن و مواد وازواکتیو و اثرات گشاد کننده چندین پروستاگلاندین دارد (۹ و ۲).

درمان دارویی مجرای شریانی باز با کمک مهارکننده‌های پروستاگلاندین سنتتاز به خصوص ایبوپروفن و ایندومتاسین انجام می‌گیرد. درمان استاندارد با ایندومتاسین وریدی بود و از

(۷۶ درصد) در گروه درمانی دوم به درمان پاسخ مناسبی به شکل بسته شدن مجرای شریانی پس از مصرف سه دوز دارو نشان دادند. در گروه درمانی اول یک نوزاد و در گروه درمانی دوم ۲ نوزاد در اثر مشکلات مختلف (خونریزی ریه و عفونت شدید) فوت نمودند ( $P < 0/07$ ) و در نتیجه درمان وارد نشدند. ۵ نوزاد (۲۲ درصد) در گروه درمانی اول و ۳ نوزاد (۱۴ درصد) در گروه درمانی دوم به درمان با بروفن پاسخ ندادند و نیاز به تکرار درمان پیدا شد ( $P < 0/058$ ). اختلاف بین دو گروه از نظر پاسخ به درمان و تعداد موارد فوت معنی دار نبود (جدول ۲).

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک ۴۴ نوزاد گروه درمانی اول (دوز کم) و دوم (دوز استاندارد)

ارزش P	گروه درمانی دوم	گروه درمانی اول	
>0/05	۹ (۴۳)	۱۲ (۵۲)	دختر - تعداد (درصد)
>0/05	۱۲ (۵۷)	۱۱ (۴۸)	پسر - تعداد (درصد)
>0/05	۱۵۰ ± ۴۰۴	۱۴۷۰ ± ۴۲۸	وزن (گرم)
>0/05	۳۱/۳ ± ۲/۳	۳۱/۲ ± ۲/۶	سن حاملگی (هفته)
>0/05	۶/۲ ± ۱/۹	۵/۲ ± ۱/۲	زمان شروع درمان (روز)
>0/05	۱۶ (۷۶)	۱۴ (۶۱)	مصرف سورفکتانت بلی
>0/05	۵ (۲۴)	۹ (۳۹)	تعداد (درصد) خیر

جدول ۲: نتیجه پاسخ به درمان با بروفن خوراکی

در ۴۴ نوزاد گروه درمانی اول (دوز کم) و دوم (دوز استاندارد)

ارزش P	گروه درمانی دوم	گروه درمانی اول	
0/48	۱۶ (۷۶)	۱۷ (۷۴)	بسته شدن مجرا تعداد (درصد)
0/58	۳ (۱۴)	۵ (۲۲)	عدم بسته شدن مجرا تعداد (درصد)
0/07	۲ (۹)	۱ (۴)	فوت تعداد (درصد)

جدول ۳: بروز عوارض ناشی از مصرف ایبوپروفن

در ۴۴ نوزاد گروه درمانی اول (دوز کم) و دوم (دوز استاندارد)

ارزش P	گروه درمانی دوم	گروه درمانی اول	
0/005	۷ (۳۳)	۱ (۴)	الیگوری/آنوری
0/1	۳ (۱۴)	۱ (۴)	خونریزی گوارشی
0/57	۲ (۹/۵)	۳ (۱۳)	خونریزی داخل بطنی

تولد مقدار مصرف بروفن افزایش یابد (۱۷)؛ اما این مطالعه توسط سایر مطالعات تایید نشده و در اغلب مراکز از دوز ثابت دارو استفاده می‌گردد (۱۱ و ۱۸ و ۱۹). همچنین در مطالعه Sharma فارماکو کینتیک داروی خوراکی مورد بررسی قرار گرفت (۱۴) که نشان داده شد؛ در نوزادان نارس تفاوت‌های معنی‌داری در سطح پلاسمایی 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. در نتیجه تعیین دوز ایده‌آل دارو هنوز قطعی نیست و همان‌طور که در مقاله Heyman (۱۱) گزارش شد؛ ممکن است که حتی یک دوز دارو اثرات سودبخش را نشان دهد. در کشور ما ایندومتاسین وریدی در دسترس نبوده و در اغلب بخش‌های مراقبت ویژه نوزادان از بروفن خوراکی استفاده شده است. تا چاپ مقالات جدید در زمینه دوز موثر بروفن، معمولاً بروفن خوراکی نیز با دوز ایندومتاسین وریدی (۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) استفاده شده است و با توجه به تاثیر دارو در بسیاری از بیماران و از آن جایی که تاکنون روی دوزهای مختلف ایوپروفن خوراکی مطالعه‌ای صورت نگرفته و با توجه به یکسان نبودن نتیجه مطالعات قبلی در باره دوز دارو و اثر سطح سرمی آن بر بستن مجرای شریانی بر آن شدیم تا با مقایسه دو دوز مختلف دارو (دوز استاندارد و دوز کمتر) اثربخشی دارو و بروز عوارض مورد مقایسه گیرند. این مطالعه در ۴۴ نوزاد نارس انجام گرفت که علائم بالینی باز ماندن مجرای شریانی را در هفته اول تولد نشان داد و کلیه موارد با اکوکاردیوگرافی تایید شدند. در ۲۱ نوزاد بروفن خوراکی با دوز استاندارد و در ۲۳ نوزاد با مقدار ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم در سه نوبت استفاده شد. بسته شدن مجرای شریانی در هر دو گروه یکسان بود و به ترتیب در ۷۶ درصد و ۷۴ درصد مشاهده شد. بروز عوارض در گروه درمانی دوم بیشتر بود و موارد الیگوری/آنوری در ۳۳ درصد نوزادان گروه درمانی دوم و فقط ۴ درصد نوزادان گروه مورد مشاهده شد که اختلاف دو گروه معنی‌دار بود. اختلافی بین دو گروه از نظر میزان خونریزی گوارشی دیده نشد.

سال ۲۰۰۲ مقالات متعدد مصرف ایوپروفن وریدی را به اندازه ایندومتاسین وریدی موثر دانستند و در اغلب این مطالعات عوارض کلیوی و مغزی و کاهش جریان خون مزانتریک کمتری با بروفن گزارش شد (۶-۱۴ و ۱۲). در متآنالیز Thomas (۱۵) ۹ مطالعه مربوط به بستن مجرا توسط ایندومتاسین و ایوپروفن با هم مقایسه شدند که در مجموع ۵۶۶ نوزاد وارد این مطالعات شده بودند. تفاوتی در نرخ بسته شدن مجرا بین دو دارو گزارش نشد. اما در ۵ 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 ۲ 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 نکروزان، 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 به علت عدم دسترسی به بروفن وریدی (۳) یا با توجه به مشکلات احتمالی کمتر با مصرف داروی خوراکی، بروفن خوراکی را نیز به عنوان یک درمان قابل قبول در بستن مجرای شریانی عنوان کردند (۳ و ۷ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۶). دوزهای مختلفی از این داروها در مطالعات گزارش شده‌اند. ایندومتاسین با دوز ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم به شکل وریدی در سه نوبت برای نوزادان با سن حاملگی بیشتر از ۲۸ هفته توصیه شده و برای نوزادان کوچک‌تر از مقادیر کمتر (نوبت اول ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم و سپس دو نوبت ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) استفاده می‌شود. ایوپروفن خوراکی یا وریدی با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در نوبت اول و سپس دو نوبت بعدی ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم با فاصله ۲۴ ساعت استفاده شده است (۱۰). در یک مطالعه ارتباطی بین کلیرانس ایوپروفن، سطح داروی موجود در خون و سن پس از تولد (نه سن داخل رحمی) گزارش و پیشنهاد شد؛ در نوزادان پس از روز چهارم

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی (شماره ۱۴۷۵ تاریخ ۱۳۸۳/۱۱/۸) مصوب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران بود و توسط آن سازمان مورد حمایت مالی قرار گرفت. در خاتمه لازم است از زحمات سرکار خانم دکتر تفرشی، فوق تخصص قلب اطفال که زحمت انجام اکوکاردیوگرافی‌ها به عهده ایشان بود و تمامی همکاران بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) به خصوص سرکار خانم لونی که در طی مدت اقامت نوزادان در بخش با دلسوزی و مراقبت هرچه تمام‌تر شانس بهبودی آنها را افزایش داده و به انجام این مطالعه کمک نمودند؛ تشکر نمایم.

## نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از بروفن خوراکی با مقدار ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم برای ۳ نوبت با فاصله هر ۲۴ ساعت به اندازه مصرف بروفن با مقدار استاندارد (۱۰ و سپس ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم برای ۳ نوبت با فاصله هر ۲۴ ساعت) در بستن مجرای شریانی موثر بوده و سبب بروز عوارض کلیوی کمتری خواهد شد. در صورت در دسترس بودن ایبوپروفن وریدی؛ مقایسه مصرف خوراکی و وریدی دارو اثرات و عوارض مصرف آن امکان پذیر می‌شد. همچنین تعداد نوزادان وارد شده در این مطالعه کم بود که مطالعات بیشتری برای استفاده روتین از مقدار کم دارو در گروه‌های بزرگ‌تر نوزادان مورد نیاز می‌باشد.

## References

- Swartz EN. Is indomethacin or ibuprofen better for medical closure of the patent ductus arteriosus? Arch Dis Child. 2003 Dec;88(12):1134-1135.
- 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 Apr;161(4):202-207.
- 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 Nov;85 Suppl 4:S1252-1258.
- 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 Sep;224(3):350-355.
- 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 May;76(3):F179-184.
- 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 Sep 7;343(10):674-681.
- Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD003481.
- Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003481.
- Sekar KC, Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? J Perinatol. 2008 May;28 Suppl 1:S60-62.
- Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guelouze N, et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. Pediatrics. 2008 Dec;122(6):e1256-1261.
- 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 Nov;112(5):e354.
- 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 Dec;45(6):665-670.
- Aranda JV, Thomas R. Pharmacology Review Intravenous Ibuprofen for Preterm Newborns. NeoReviews. 2005; 6(11):e516-e523.
- Sharma PK, Garg SK, Narang A. Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. J Clin Pharmacol. 2003 Sep;43(9):968-973.
- 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 Mar;164(3):135-140.
- Poon G. Ibuprofen lysine (NeoProfen) for the treatment of patent ductus arteriosus. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2007 Jan;20(1):83-85.
- Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Margulio 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 May;65(5):629-636.
- Swartz EN. Is indomethacin or ibuprofen better for medical closure of the patent ductus arteriosus? Arch Dis Child 2003; 88:1134-1135.
- Narayanan-Sankar M, Clyman RI. Pharmacology Review Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Neonate 2003. American Academy of Pediatrics Neo Reviews. 2003; 4(8): e215-221.