

Research Paper

Evaluation the Effectiveness of Ibuprofen in Improving Patent Ductus Arteriosus



Maryam Beheshtifard¹ , Saeed Alinejad² , Danial Habibi³ , *Yazdan Ghandi² 

1. School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

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

3. Department of Biostatistics, Faculty of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.



Citation: Beheshtifard M, Alinejad S, Habibi D, Ghandi Y. [Evaluation the Effectiveness of Ibuprofen in Improving Patent Ductus Arteriosus (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2021; 24(4):528-537. <https://doi.org/10.32598/JAMS.24.4.6229.2>

 <https://doi.org/10.32598/JAMS.24.4.6229.2>



Article Info:

Received: 29 Jun 2020

Accepted: 31 Oct 2021

Available Online: 01 Oct 2021

ABSTRACT

Background and Aim Patent Ductus Arteriosus (PDA) is a common problem in premature neonates, especially in neonate's low birth weight (LBW). This study aimed to compare the effectiveness of oral and intravenous ibuprofen in the management of PDA.

Methods & Materials We enrolled 40 low birth weight neonates (gestational age <37 weeks) with PDA into semi-experimental study. The LBW neonates received ibuprofen as an initial dose of 10 mg/kg, followed by 5 mg/kg at 24 and 48 hours later. The exclusion criteria were congenital chromosome anomalies, congenital heart disease, asphyxia, sepsis. The PDA was initially confirmed by echocardiography. Treatment efficacy was evaluated by echocardiography after the treatment.

Ethical Considerations This study was approved by the Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences (Code: IR.ARAKMU.REC.1396.265).

Results Of the total participants 37.5% (female 25) were girls. Gestational age ranges from 29 to 36 weeks. The average birth weight was 1639±616 gr and the minimum of weight 750 gr. the mean gestational age was 30.4±4.0 weeks. After the first dose of ibuprofen, closure of PDA was observed in 32 patients (80%), PDA closed in eight patients (20%) with to repeat course ibuprofen. There was no significant relationship between the frequency of ibuprofen use with gestational age (P=0.06), birth weight (P=0.08), type of delivery (P=0.068) and multiple births (P=0.061).

Conclusion Most LBW neonate with PDA responded to using the first course of ibuprofen. extremely, all LBW infants responded to the second course. it seems that ibuprofen is as effective as ibuprofen for PDA closure even in LBW infants.

Keywords:

Ibuprofen, Infant, Patent Ductus Arteriosus

Extended Abstract

1. Introduction

O

pen arterial duct is a complication in pre-term infants and requires treatment because of its associated complications. The arterial duct naturally closes functionally

on the first day of life [1]. Indeed, the anatomical closure of this duct usually occurs in the first week. The openness of the pulmonary artery also enhances the resistance of the pulmonary arteries in the long run. Therefore, treating this disease is extremely important due to its numerous complications [2]. There is a large body of literature on pharmacotherapy for open arterial ducts; however, the effects of oral ibuprofen versus injectable ibuprofen

* Corresponding Author:

Yazdan Ghandi, PhD.

Address: Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Tel: +98 (912) 3833712

E-mail: drghandi1351@gmail.com

are contradictory and limited, requiring further investigations. The present study aimed to evaluate the effects of oral ibuprofen on the closure of the open artery duct and the role of some factors, like age at delivery and birth weight.

2. Materials & Methods

This quasi-experimental study was performed on 40 premature infants with open ductus arteriosus. The inclusion criteria were the age below 28 days and no other contraindications to ibuprofen, including renal impairment, active non-pulmonary hemorrhage, and thrombocytopenia in preterm infants. Furthermore, parental dissatisfaction and some congenital malformations, a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug use during maternal pregnancy, the presence of hydrops fetalis, and increased pulmonary hypertension were the exclusion criteria of this study. The diagnostic criteria for open arterial duct were using cardiac echocardiography, i.e., included in the study. These preterm infants were then treated with oral ibuprofen at a dose of 10 mg on the first day and 5 mg/kg/day on the second and third days. After the end of treatment and on the fourth day, diagnostic echocardiography was re-performed; in case of no recovery, ibuprofen was given another course with the same conditions, and the arterial canal healing was evaluated. Furthermore, a 95% confidence level was considered for the tests, and the analysis was performed by STATA.

3. Results

Of the total participants in the study, 62.5% (n=25) were boys, and the rest were girls. The mean birth weight of preterm infants equaled 0.639 g; the lowest weight of preterm infants was 750 g. Furthermore, the mean gestational age was 30.4 weeks. Descriptive information about the preterm infants participating in the study is displayed in [Table 1](#). [Table 2](#) presents the results of comparing the mean gestational age and birth weight between the periods of ibuprofen use. The mean gestational age of infants who underwent two courses of ibuprofen was 26.8 weeks, i.e., lower than infants who took one course of ibuprofen. However, this difference was not significant.

Moreover, the mean birth weight in infants who took two periods of ibuprofen equaled 1298.1 g, i.e., lower than infants who took one episode of ibuprofen, although this difference was not significant. This table also suggests the relationship between ibuprofen consumption periods and multiple births and delivery methods. Based on these results, the frequency of singleton as well as a cesarean delivery method was higher in infants who took a course of ibuprofen; however, this difference was not significant.

4. Discussion & Conclusion

Premature babies are at greater risk for open arterial ducts. Prolonged exposure to the disease can be harmful and associated with infant mortality. The lack of arterial duct closure, the so-called arterial duct, is among the

Table 1. The demographic characteristics of the examined preterm infants

Characteristic		No. (%)
Gender	Female	15(37.5)
	Male	25(62.5)
Birthweight	Mean±SD	0.1639±0.616
	Min-Max	3000-750
Delivery type	Cesarean section	26(65)
	Vaginal	14(35)
Gestational age (weeks)	Mean±SD	30.3±4.0
	Min-Max	35-25.5
Multiple births	Single birth	30(75)
	Twins birth	10(25)

Table 2. Comparing the mean gestational age and birthweight concerning the periods of ibuprofen use and the relationship between ibuprofen use and multiple births and delivery type

Characteristic	Periods of Ibuprofen Use (Mean±SD)/No. (%)		P*	
	Once	Twice		
Birthweight	1724.2±630.2	1298.1±434.6	0.08	
Delivery type	Caesarean section	23(57.5)	3(7.5)	0.068
	Vaginal	9(22.5)	5(12.5)	
Gestational age (weeks)	30.8±2.9	26.8±2.8	0.06	
Multiple births	Single birth	26(65.0)	4(10.0)	0.061
	Twins birth	6(15.0)	4(10.0)	

*Significance level was equal to 0.05 and calculated by Independent Samples t-test & Chi-squared test.

problems in a premature baby. They remain open in 87% and 64% of babies born under 28 weeks and between 27-28 weeks, respectively [1]. Initially, treatment with indomethacin was considered the standard management for this condition; however, its use was restricted due to its high renal adverse effects.

Moreover, studies evaluated the benefits of early closure of the open artery (or even prevention) with ibuprofen [3, 4]. The present study findings indicated that all cases of preterm neonates with open arterial flow improved after consuming different doses of ibuprofen. Most preterm infants recovered with one course, while other preterm infants recovered with two courses. Furthermore, preterm infants with less weight required further ibuprofen treatment. Infants whose maternal gestational age was lower required more ibuprofen treatment. Besides, there was no significant relationship between episodes of ibuprofen use and type of delivery, and multiple births. The present study data were consistent with those of similar studies [1, 3, 5, 6]. These results support the use of ibuprofen to close the open arterial duct and confirm the present study results. Based on the obtained data, ibuprofen can be used to close an open arterial canal in all preterm infants with the disorder; however, some preterm infants require repetition of ibuprofen. Therefore, this medicine can be used as a suitable drug in treating this group of preterm infants.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences (Code: IR.ARAKMU.REC.1396.265).

Funding

This article was extracted from the professional doctoral dissertation of the first author in the Department of Pediatrics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences.

Authors' contributions

Research methodology: Yazdan Ghandi, Maryam Behshifard, and Parsa Yousefi Chaijan; Data analysis: Maryam Behshifard; Drafting and review of the text: All authors.

Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors would like to appreciate the Clinical Research Development Center of Amirkabir Hospital in Arak.

مقاله پژوهشی

بررسی اثربخشی ایبوپروفن خوراکی در بهبود مجرای باز شریانی

مریم بهشتی فرد^۱، سعید عالی نژاد^۲، دانیال حبیبی^۳، یزدان قندی^۴

۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۲. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۳. گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: مجرای شریانی باز به عنوان یکی از مشکلات شایع در نوزادان پره‌ترم شناخته شده و تشخیص زودهنگام و درمان به موقع آن اهمیت ویژه‌ای دارد. یکی از روش‌های غیرتهاجمی که برای درمان مجرای شریانی باز وجود دارد، دارودرمانی با ایبوپروفن است؛ بنابراین این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی رژیم ایبوپروفن خوراکی در بستن مجرای شریانی در نوزادان پره‌ترم انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه‌ی نیمه‌تجربی روی چهل نوزاد با سن تولد کمتر از ۲۸ روز و مبتلا به مجرای باز شریانی (تشخیص توسط اکوکاردیوگرافی) مراجعه‌کننده به بیمارستان امیرکبیر اراک در سال ۱۳۹۸ انجام شد. در این نوزادان پره‌ترم رژیم ایبوپروفن خوراکی (روز اول، ده و روزهای دوم و سوم، پنج میلی‌گرم / کیلوگرم / روز) استفاده شد. در پایان دوره درمانی سه روزه، میزان مجاری باز شریانی ارزیابی و در صورت عدم پاسخ درمانی در دوره اول، یک دوره دیگر با همان دوز و با همان روش دوره درمانی تکرار شده است.

ملاحظات اخلاقی: این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک به شماره IR.AR.AKMUREC/۲۶۵/۱۳۹۶ قرار گرفته است.

یافته‌ها: ۳۲ بیمار (۸۰ درصد) در اولین دوره دریافت ایبوپروفن بهبود داشتند و هشت بیمار (۲۰ درصد) نیاز به تکرار دوره درمانی ایبوپروفن داشتند. بین دوره‌های مصرف ایبوپروفن با سن بارداری ($P=0/06$)، وزن هنگام تولد ($P=0/08$)، نوع زایمان ($P=0/068$) و چندقلوبی ($P=0/061$) ارتباط معنادار وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، بیشتر نوزادان پره‌ترم مبتلا به مجرای باز شریانی در اولین نوبت استفاده از ایبوپروفن به این دارو پاسخ دادند، همچنین تمامی نوزادان پره‌ترم، در نهایت به این دارو پاسخ درمانی دادند؛ بنابراین این دارو احتمالاً در بهبود نوزادان پره‌ترم مبتلا به این بیماری مؤثر است.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۰۹ تیر ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۰۹ آبان ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۰۹ مهر ۱۴۰۰

کلیدواژه‌ها:

ایبوپروفن، مجرای باز شریانی، نوزادان پره‌ترم

مقدمه

یافته؛ بنابراین جریان خون از طریق این مجرا از سمت آئورت به شریان ریوی خواهد بود [۳]. این عارضه می‌تواند باعث ایجاد عوارضی نظیر خون‌ریزی داخل مغز، انتروکولیت نکروزان و دیسبلازی ریوی در نوزادان پره‌ترم شود [۴].

باز بودن شریان ریوی همچنین در دراز مدت باعث افزایش مقاومت عروق ریوی می‌شود و در صورتی که عروق ریوی بیش از مقاومت عروق سیستمیک شود، جریان شانت معکوس شده و خون از شریان ریوی به آئورت سینه‌ای می‌رود و باعث سندرم آیزنمنگر می‌شود؛ بنابراین درمان این بیماری با توجه به عوارض متعدد آن اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد [۵].

درمان‌های مختلفی برای مجرای باز شریانی وجود دارد که

باز بودن مجرای شریانی به عنوان یک عارضه در نوزادان پره‌ترم مطرح است و به دلیل عوارضی که ایجاد می‌کند، نیازمند درمان است. مجرای شریانی به صورت طبیعی از نظر عملکردی در روز اول زندگی بسته می‌شود [۱]. البته بسته شدن آناتومیک این مجرا معمولاً در هفته اول اتفاق می‌افتد. مکانیسم بسته شدن این مجرا از طریق نقش افزایش اکسیژن شریانی است که احتمالاً به واسطه تقابل پیچیده‌ای از میانجیگری‌های شیمیایی اتونومیک، اعصاب، پروستاگلاندین و بافت عضلانی مجرا است [۲].

در صورت باز بودن مجرای شریانی، مقاومت عروقی کاهش

* نویسنده مسئول:

دکتر یزدان قندی

نشانی: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه اطفال.

تلفن: ۳۸۳۳۷۱۲ (۹۱۲) ۹۸+

رایانامه: drghandi1351@gmail.com



در این مطالعه، جهت بررسی درصد بهبود نوزادان پره‌ترم مبتلا به مجرای باز شریانی از شاخص‌های توصیفی استفاده شد. جهت بررسی اثر متغیرها بر میزان بهبود و همچنین استفاده از ایوپروپوفن از آزمون کای مربع استفاده شد. همچنین با توجه به نرمال بودن توزیع متغیرها که از طریق آزمون کولموگروف اسمیرنوف سنجیده شد، جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین وضعیت‌های مختلف استفاده از ایوپروپوفن از آزمون تی مستقل استفاده شد. سطح اطمینان ۹۵ درصد برای آزمون‌ها در نظر گرفته شد و تجزیه و تحلیل توسط نرم‌افزار آماری stata نسخه ۱۱ انجام شد.

یافته‌ها

از مجموع افراد شرکت‌کننده در مطالعه ۶۲/۵ درصد (۲۵ نفر) پسر و بقیه دختر بودند. وزن تولد نوزادان پره‌ترم به طور میانگین برابر ۱۶۳۹/۰ گرم بود که کمترین وزن نوزادان پره‌ترم برابر ۷۵۰ گرم بود. همچنین میانگین سن بارداری برابر ۳۰/۴ هفته بود. اطلاعات توصیفی مربوط به نوزادان پره‌ترم شرکت‌کننده در مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

در جدول شماره ۲ نتایج مقایسه میانگین سن بارداری و وزن تولد بین دوره‌های مصرف ایوپروپوفن ارائه شده است. میانگین سن بارداری در نوزادانی که دو دوره ایوپروپوفن مصرف کردند ۲۶/۸ هفته به دست آمد که کمتر از نوزادانی بود که یک دوره ایوپروپوفن مصرف کردند، البته این اختلاف معنادار نبود. همچنین میانگین وزن تولد در نوزادانی که دو دوره ایوپروپوفن مصرف کردند، برابر ۱۲۹۸/۱ گرم بود که کمتر از نوزادانی بود که یک دوره ایوپروپوفن مصرف کردند، هرچند که این اختلاف معنادار نبود.

همچنین بررسی ارتباط دوره‌های مصرف ایوپروپوفن با چندقلویی و روش زایمان در این جدول نشان داده شده است. بر اساس این نتایج، فراوانی تک‌قلویی و همچنین روش زایمان سزارین در نوزادانی که یک دوره ایوپروپوفن مصرف کردند، بیشتر بود که البته این اختلاف معنادار نبود.

نوزادان نارس در معرض خطر بیشتری برای مجرای شریانی باز هستند. قرار گرفتن طولانی مدت در معرض این بیماری ممکن است مضر باشد و با مرگ‌ومیر نوزادان همراه باشد. اگرچه مکانیسم‌های مولکولی اصلی بستن مجرای شریانی پس از زایمان به طور کامل شناخته نشده است، اما تجربیات بالینی و تحقیقات انجام‌شده تغییرات در استراتژی‌های مدیریت مجرای شریانی باز و استراتژی‌های درمان مجدد را در گروه‌های کوچک‌تر و کم‌وزن‌تر از نوزادان که نیاز به آزمایش دارند، تأکید می‌کند.

بسته شدن سریع مجرای شریانی پس از تولد برای انتقال الگوی جریان خون مانند گردش خون بالغین ضروری است. عدم بسته شدن مجرای شریانی، اصطلاحاً مجرای شریانی یکی از مشکلات در یک نوزاد نارس است، به صورتی که این مجرا طی هفته اول

ازجمله آن‌ها می‌توان به جراحی اشاره کرد [۶]. روش دیگر، استفاده از کاتتر است که از طریق آن یک وسیله یا فنر برای بسته شدن مجرای باز شریانی وارد می‌شود [۷]. یکی دیگر از روش‌های کاربردی که برای درمان این بیماری ذکر شده، استفاده از دارودرمانی است که اثر برخی از داروها، ازجمله ایوپروپوفن و استامینوفن بررسی شده است [۸].

با وجود مطالعات مختلف در زمینه درمان‌های دارویی برای مجرای باز شریانی با وجود این، نتایج درباره اثر ایوپروپوفن خوراکی در مقابل ایوپروپوفن تزریقی ضد و نقیض و محدود است؛ بنابراین نیازمند مطالعه بیشتر است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی ایوپروپوفن خوراکی بر بسته شدن مجرای شریانی باز و همچنین نقش برخی از عوامل، ازجمله سن زایمان و وزن تولد بر آن انجام می‌شود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه نیمه‌تجربی روی چهل نوزاد نارس که مبتلا به مجرای باز شریانی بودند، پس از کسب کد اخلاق در سال ۱۳۹۸ انجام شد. در ابتدا شرایط مطالعه برای والدین نوزادان پره‌ترم شرح داده شده و رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از آنان دریافت شد. همچنین به آنها اطمینان داده شد که اطلاعات آنها نزد محقق به صورت محرمانه باقی خواهد ماند و در صورت عدم تمایل می‌توانند از مطالعه خارج شوند.

معیارهای ورود نوزادان پره‌ترم در این مطالعه، نوزادان کمتر از ۲۸ روزه مراجعه‌کننده به بیمارستان امیرکبیر شهر اراک و نداشتن سایر موارد منع مصرف ایوپروپوفن، ازجمله اختلالات کلیوی، خون‌ریزی فعال غیرریوی و ترومبوسیتوپنی در نوزادان پره‌ترم بودند. همچنین عدم رضایت والدین و ابتلا به برخی از نقایص مادرزادی که باز بودن مجرای شریانی برای آنها حیات بخش است، ازجمله آنژی شریانی ریوی، وجود ناهنجاری‌های مادرزادی مازور یا کروموزومی، سابقه استفاده از ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی در دوران بارداری توسط مادر، وجود هیدروپس فتالیس و افزایش فشار خون ریوی از معیارهای خروج این مطالعه بودند.

معیار تشخیص برای ابتلا به مجرای باز شریانی با استفاده از اکوکاردیوگرافی قلب بود. اطلاعاتی از قبیل جنس، وزن تولد، سن بارداری هنگام زایمان، نوع روش زایمان و تک‌قلویی یا چندقلویی بودن از پرونده نوزاد جمع‌آوری و در چک‌لیست ثبت شد. سپس این نوزادان پره‌ترم تحت درمان با رژیم ایوپروپوفن خوراکی با دوز روز اول ده و روزهای دوم و سوم، پنج میلی‌گرم / کیلوگرم / روز قرار گرفتند. پس از پایان درمان و در روز چهارم مجدداً اکوکاردیوگرافی تشخیصی انجام شد و در صورت عدم بهبود مجدداً ایوپروپوفن یک دوره دیگر با همان شرایط به آنها داده شد و بهبود مجرای باز شریانی ارزیابی شد.

جدول ۱. اطلاعات جمعیت‌شناختی نوزادان پره‌ترم شرکت‌کننده در مطالعه

متغیرها	تعداد (فراوانی)
جنس	دختر (۳۷/۵)
	پسر (۶۲/۵)
وزن تولد (گرم)	میانگین \pm انحراف معیار کمترین / بیشترین
	$۰/۱۶۳۹ \pm ۰/۱۶۶$ ۳۰۰۰-۷۵۰
روش زایمان	سزارین
	طبیعی
سن بارداری (هفته)	میانگین \pm انحراف معیار کمترین / بیشترین
	$۳۰/۳ \pm ۴/۰$ ۲۵/۵ - ۳۵
چندقلویی	تکقلویی
	دوقلویی
	۳۰ (۷۵)
	۱۰ (۲۵/)



از هزار گرم وزن دارند، ۵۷ درصد تا ۶۹ درصد همچنان در سن هفت تا ده روزگی مجرای شریان باز دارند [۹]. از بین نوزادانی که مجرای شریانی آن‌ها بسته می‌شوند، تا ۳۰ درصد مجدداً احتمال باز شدن ممکن است که از نظر همودینامیکی قابل توجه هستند و به بسته شدن دارویی یا جراحی نیاز دارند. در صورت عدم درمان، زمان متوسط بسته شدن مجاری در این جمعیت ۵۶ روز است [۹]. اگرچه در بعضی از نوزادان تا ۲۴ ماهگی مجرا خود به خود بسته می‌شوند [۱۰]. اگرچه این نوزادان فقط قسمت کمی از نوزادان نارس را به خود اختصاص می‌دهند، در زمان ترخیص مجرای شریان باز خیلی کوچکی دارند [۱۱].

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تمام موارد نوزادان پره‌ترم مبتلا به جریان باز شریانی بعد از مصرف مقادیر مختلف ایبوپروفن بهبود یافتند. بیشتر نوزادان پره‌ترم با مصرف یک دوره و سایر نوزادان پره‌ترم با مصرف دو دوره بهبود پیدا کردند. در مطالعه حاضر همچنین مشخص شد که نوزادان پره‌ترم با وزن کمتر نیاز به دوره درمانی بیشتر ایبوپروفن داشتند. به علاوه نوزادانی که سن بارداری مادران آن‌ها کمتر بود، نیاز به دوره درمانی بیشتر ایبوپروفن داشتند. هرچند که این تفاوت‌ها از نظر آماری معنادار نبود. همچنین بین دوره‌های مصرف ایبوپروفن با نوع زایمان و چندقلویی ارتباط معناداری وجود نداشت.

نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعاتی مشابه قابل مقایسه است. یکی از مطالعات در زمینه تأثیر دُزهای مختلف ایبوپروفن در درمان مجرای شریانی باز در نوزادان نارس، مطالعه جعفری فشارکی و همکاران در سال ۱۳۹۰ بود که به شیوه کارآزمایی شاهددار تصادفی شده و روی شصت نوزاد مبتلا به مجرای شریانی

در ۶۴ درصد نوزادانی که در هفته‌های ۲۷ تا ۲۸ بارداری متولد شده و ۸۷ درصد نوزادانی که در هفته زیر ۲۸ متولد می‌شوند، باز می‌ماند [۱].

طی سی سال گذشته تغییر در ارائه و درمان نوزادان مبتلا به مجرای شریان باز وجود داشته است. با استفاده از کورتیکواستروئیدهای قبل از زایمان، مجرای باز شریان، اغلب نوزادان نارس در تمام سنین حاملگی مشاهده می‌شود که با سندرم دیسترس تنفسی و افزایش میزان مرگ‌ومیر آن‌ها همراه است. در ابتدا درمان با ایندومتاسین استاندارد بود، ولی به علت عوارض بالای کلیوی مصرف آن محدود شد و مطالعات مزایای بستن زودرس مجرای شریان باز (یا حتی پیشگیری) با ایبوپروفن را مطرح کردند و آن را ارزیابی کردند [۲، ۳].

پیشرفت در استراتژی‌های تهویه، استفاده از کورتیکواستروئیدهای قبل از زایمان و سورفاکتانت خارجی و افزایش تمایل به انتظار برای بسته شدن مجرای شریانی مجاری، نوزادان نارس بالغ امروزی به ندرت به آزمایش برای مجرای شریانی نیاز دارند [۹]. در عوض، مدیریت مجرای شریانی باز اکنون روی نارس‌ترین نوزادان متمرکز شده است که در آن‌ها مجرا می‌تواند به درمان دارویی مقاوم باشد. در نوزادان نارس که بیش از هزار گرم وزن دارند، مجرا در ۶۷ درصد موارد تا هفت روزگی و در ۹۴ درصد هنگام ترخیص خود به خود بسته می‌شود [۹].

به طور کلی، فقط ۳ درصد از نوزادان با وزن بیش از هزار گرم ممکن است نیاز به آزمایش برای مجرای شریان باز داشته باشند [۹، ۱]. با این حال، در نوزادان بسیار نارس که هنگام تولد کمتر

جدول ۲. مقایسه میانگین سن بارداری و وزن تولد بین دوره‌های مصرف ایبوپروفن و ارتباط دوره‌های مصرف ایبوپروفن با چندقلویی و روش زایمان

حد معناداری*	میانگین \pm انحراف معیار / تعداد (درصد)		متغیرها
	دوره‌های استفاده از ایبوپروفن		
	یک دوره	دو دوره	
۰/۰۶	۳۰/۱۸±۲/۹	۲۶/۱۸±۲/۸	سن بارداری (هفته)
۰/۰۸	۱۷۳۴/۲±۶۳۰/۲	۱۳۹۸/۱±۴۳۴/۶	وزن تولد (گرم)
۰/۰۶۱	۲۶(۶۵)	۴(۱۰)	تکقلویی
	۶(۱۵)	۴(۱۰)	دوقلویی
۰/۰۶۸	۲۳(۵۷/۵)	۳(۷/۵)	سزارین
	۹(۲۲/۵)	۵(۱۲/۵)	طبیعی

* حد معناداری برابر ۰/۵۰ و توسط آزمون تی مستقل کای مربع محاسبه شد.



را با هدف پیشگیری از پیامدهای جانبی برمی‌گزینند [۱]. البته علیرغم کاهش موفقیت‌آمیز نتایج کوتاه‌مدت، از جمله خون‌ریزی ریوی، افت فشار خون و مجرای باز شریانی علامت‌دار، اما اثر طولانی‌مدت آن قطعی نیست و نوزادان ممکن است در معرض خطر قرار گیرند [۱۴، ۱۵].

محققان و همکاران در مطالعه خود ۴۴ نوزاد نارس مبتلا به مجرای باز شریانی را ارزیابی کرده و کودکان را به صورت تخصیص تصادفی به دو دسته تقسیم کرده‌اند. به یک گروه، دُز کم ایبوپروفن (دو میلی‌گرم) و به گروه دوم، دُز بالاتر ایبوپروفن (ده میلی‌گرم) دادند و مشاهده کردند که دُز کم این دارو تأثیر درمانی مشابه دُز بالا دارد، در حالی که عوارض آن کمتر است [۱۶].

اکبری اسبق و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۱۳۹۴ اثر درمانی استامینوفن در درمان مجرای باز شریانی را بررسی و ۳۲ نوزاد مبتلا به مجرای باز شریانی را در شهر تهران ارزیابی کردند. آن‌ها در پایان بعد از چهار روز از بیماران اکوکاردیوگرافی گرفتند و میزان مجرای باز شریانی را در دو گروه مقایسه کردند. در این مطالعه نتیجه‌گیری کردند که بین دو گروه دریافت‌کننده استامینوفن و گروه کنترل موارد مجرای شریانی بسته معنادار نبود [۱۷].

همچنین انکل و همکاران در مطالعه‌ای تأثیر درمانی پاراستومول (استامینوفن) را در بستن مجرای باز شریانی ارزیابی کرده و مشاهده کرده‌اند که مجرای شریانی در کودکان بسته شده است [۵] که این نتایج همانند موارد مشاهده‌شده در ارزیابی ما نشان‌دهنده تأثیر مفید دارودرمانی در این دسته از بیماران است. همچنین سین‌ها و همکاران نیز در مطالعه‌ای برای درمان مجرای باز شریانی از پاراستومول در یک دوره ۴۸ ساعته استفاده کرده و مشاهده کردند که کودکان بعد از این دوره بهبود یافته‌اند [۱۸] که این مورد نیز همانند موارد مشاهده‌شده در ارزیابی ما

باز انجام شد. این نوزادان به دو گروه سی نفره تقسیم شدند که یک گروه ایبوپروفن ده میلی‌گرم را به عنوان دُز اولیه در روز اول و دو دُز ۷/۵ میلی‌گرم در دو روز متوالی تجویز شد. یافته‌های مطالعه نشان داد که استفاده از دُز بالاتر ایبوپروفن اثربخشی مؤثرتری در درمان مجرای باز شریانی در نوزادان دارد [۲].

این نتایج یافته‌های مطالعه حاضر را از نظر تأثیر ایبوپروفن تأیید می‌کند. در مطالعه دیگری که توسط اسدپور و همکاران انجام شد، تأثیر ایبوپروفن بر مجرای باز شریانی در نوزادان ترم بررسی شد. در این مطالعه کارآزمایی بالینی نتیجه‌گیری شد که ایبوپروفن خوراکی اثر معناداری بر بسته شدن مجرای باز شریانی در نوزادان ترم ندارد. علت این اختلاف نتایج با مطالعه حاضر می‌تواند جامعه مورد بررسی باشد که در مطالعه حاضر نوزادان پره‌ترم بررسی شدند، در صورتی که در مطالعه اسدپور و همکاران نمونه مورد بررسی از نوزادان ترم بود [۱۲].

در مطالعه دیگری که توسط توماس و همکاران در سال ۲۰۰۵ و به شیوه فراتحلیل انجام شد، تأثیر ایبوپروفن در مقایسه با ایندومتاسین برای بسته شدن مجرای باز شریانی باز بررسی شد، نشان داده شد که ایبوپروفن و ایندومتاسین اثرات مشابهی در بسته شدن مجرای باز شریانی دارند، اما مقادیر کراتینین سرم نوزادان درمان‌شده با ایبوپروفن کمتر از گروه اندومتاسین بود و همچنین عوارض جانبی کمتری داشت [۱۳].

این نتایج مؤید استفاده از ایبوپروفن برای بستن مجرای شریانی باز است و نتایج مطالعه حاضر را تأیید می‌کند. همچنین در مطالعه‌ای مروری که توسط گیلان و همکاران در سال ۲۰۱۸، که برخی از راهکارهای تشخیصی و مدیریت بیماری مجرای باز شریانی و روش‌های درمان آن بررسی شده، مطرح شد که برخی از پزشکان روش‌های پروفیلاکتیک با درمان‌های ایندومتاسین

تشکر و قدردانی

نویسندگان مایلند از مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امیرکبیر اراک قدردانی کنند.

نشان‌دهنده اثربخشی دارودرمانی در این دسته از بیماران است. در مطالعه‌ای دیگر که در سال ۲۰۱۰ توسط غانم و همکاران انجام شد، اثر ایبوپروفن خوراکی بر بسته شدن مجرای شریان باز در نوزادان نارس بررسی شد. در این مطالعه آزمایشی، دو گروه با ایبوپروفن خوراکی و تزریقی با هم از نظر فراوانی بسته شدن مجرای باز شریانی مقایسه شدند. در این مطالعه، نتیجه‌گیری شد که ایبوپروفن خوراکی به عنوان یک روش ایمن و جایگزین ایبوپروفن تزریقی برای بسته شدن مجرای باز شریانی است [۱۹]. نتایج این مطالعه مؤید نتایج مطالعه حاضر است.

البته پیشنهاد می‌شود که مطالعات مشابهی در شهرهای مختلف و با حجم بالاتری از نمونه‌های نوزادان پره‌ترم انجام شود. بر این اساس و با توجه به این مطالعات، می‌توان ویژگی‌های مختلف این بیماری را مشخص کرد و کنترل و درمان بهتر حاصل شود. همچنین پیشنهاد می‌شود که در سایر مطالعات انجام‌شده در این زمینه، تأثیر درمانی استفاده از سایر داروها در کنار یکدیگر ارزیابی شده و مقایسه قرار گیرد تا درمان‌های مناسب‌تر برای این دسته از نوزادان پره‌ترم نیز مشخص شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از این ارزیابی ایبوپروفن می‌تواند در بستن مجرای باز شریانی در تمامی نوزادان پره‌ترم مبتلا به این اختلال استفاده شود، گرچه در برخی از نوزادان پره‌ترم به تکرار ایبوپروفن نیاز بوده است. بر این اساس، این دارو می‌تواند به عنوان داروی مناسب در درمان این دسته از نوزادان پره‌ترم به کار برود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک به شماره IR.ARAKMU.REC.1396.265 قرار گرفته است.

حامی مالی

این مقاله از رساله دکتری حرفه‌ای نویسنده اول در گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک استخراج شده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی: یزدان قندی و مریم بهشتی‌فرد؛ روش پژوهش و نمونه‌گیری: یزدان قندی، مریم بهشتی‌فرد و سعید عالی‌نژاد؛ تحلیل داده‌ها: دانیال حبیبی، مریم بهشتی‌فرد؛ نگارش متن و بازبینی: تمام نویسندگان.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله هیچ‌گونه تعارضی در منافع اعلام نکردند.

References

- [1] Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and management of patent ductus arteriosus. *NeoReviews*. 2018; 19(7):e394-402 [DOI:10.1542/neo.19-7-e394] [PMID] [PMCID]
- [2] Jafari Fesharaki H, Nayeri F, Akbari P, Amini S, Sedaqat M. [Different doses of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: A randomized clinical trial (Persian)]. *Tehran Univ Med J*. 2012; 70(8):488-93. <http://tumj.tums.ac.ir/article-1-85-en.html>
- [3] Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Libr*. 2013. [DOI:10.1002/14651858.CD003481.pub5]
- [4] Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: Patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24(S1):15-6 [DOI:10.3109/14767058.2011.607564] [PMID]
- [5] Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdev O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2013; 103(3):166-9. [DOI:10.1159/000345337] [PMID]
- [6] Sehgal A, McNamara PJ. The ductus arteriosus: A refined approach! *Semin Perinatol*. 2012; 36(2):105-13. [DOI:10.1053/j.semperi.2011.09.020] [PMID]
- [7] Özdemir ÖMA, Doğan M, Küçüktaşçı K, Ergin H, Şahin Ö. Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: A chance before surgical ligation. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35(2):276-9. [DOI:10.1007/s00246-013-0770-9] [PMID]
- [8] Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Libr*. 2013. [DOI:10.1002/14651858.CD003951.pub3] [PMID] [PMCID]
- [9] Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol*. 2008; 25(10):661-6 [DOI:10.1055/s-0028-1090594] [PMID]
- [10] Weber SC, Weiss K, Bühler C, Hansmann G, Koehne P, Sallmon H. Natural history of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants after discharge. *J Pediatr*. 2015; 167(5):1149-51 [DOI:10.1016/j.jpeds.2015.06.032] [PMID]
- [11] Reese J, Laughon MM. The patent ductus arteriosus problem: Infants who still need treatment. *J Pediatr*. 2015; 167(5):954-6. [DOI:10.1016/j.jpeds.2015.08.023] [PMID] [PMCID]
- [12] Asadpour N, Malek-Ahmadi MR, Malekpour A, Bagheri N. The effect of oral ibuprofen on closure of patent ductus arteriosus in term neonates: A clinical trial study. *Int J Pediatr*. 2020; 8(9):11901-9. [DOI:10.22038/ijp.2020.46088.3758]
- [13] 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. [DOI:10.1007/s00431-004-1596-5] [PMID]
- [14] Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (7):Cd000174 [DOI:10.1002/14651858.CD000174.pub2] [PMID] [PMCID]
- [15] Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic indomethacin compared with delayed conservative management of the patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: Effects on neonatal outcomes. *J Pediatr*. 2017; 187:119-26.e1 [DOI:10.1016/j.jpeds.2017.03.021] [PMID] [PMCID]
- [16] Mohagheghi P, Khosravi N, Mehdiiazad K. [Effect of oral Ibuprofen in ductus arteriosus closure in preterm infants (Persian)]. *J Gorgan Univ Med Sci*. 2010; 12(2):14-9. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20103329430>
- [17] Akbari Asbagh P, Zarkesh M, Nili F, Nayeri FS, Tofighi Naeem A. [Prophylactic treatment with oral paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm infants: A randomized clinical trial (Persian)]. *Tehran Univ Med J*. 2015; 73(2):86-92. https://tumj.tums.ac.ir/browse.php?a_id=6603&sid=1&slc_lang=en
- [18] Sinha R, Negi V, Dalal S. An interesting observation of PDA closure with oral paracetamol in preterm neonates. *J Clin Neonatol*. 2013; 2(1):30-2. [DOI:10.4103/2249-4847.109245] [PMID] [PMCID]
- [19] Ghanem S, Mostafa M, Shafee M. Effect of oral ibuprofen on patent ductus arteriosus in premature newborns. *J Saudi Heart Assoc*. 2010; 22(1):7-12 [DOI:10.1016/j.jsha.2010.03.002] [PMID] [PMCID]

This Page Intentionally Left Blank