

META – ANALIZË E STUDIMEVE TË RANDOMIZUARA QË KRAHASOJNË IBUPROFENIN ME PLACEBO/JO NDËRHYRJE TERAPEUTIKE NË PROFILAKSINË E DBA-SË SIMPTOMATIK TEK PRETERMI

ALKETA HOXHA (QOSJA), EDMOND PISTULLI*

Summary

IBUPROFEN FOR THE PREVENTION OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM AND/OR LOW BIRTH WEIGHT INFANTS (REVIEW)

Patent ductus arteriosus (PDA) complicates the clinical course of preterm infants and increases the risk of adverse outcomes. Indomethacin has been the standard treatment to close a PDA but is associated with renal, gastrointestinal and cerebral side-effects. Ibuprofen has less effect on blood flow velocity to important organs.

Objectives: To determine the effectiveness and safety of prophylactic ibuprofen compared to placebo/no intervention in the prevention of PDA in preterm infants.

Search strategy: Randomized controlled trials of prophylactic ibuprofen were identified by searching in *The Cochrane Library*, MEDLINE, CINAHL, EMBASE and trials registries in December 2010.

Selection criteria: Randomized or quasi-randomised controlled trials comparing ibuprofen with placebo/no intervention or other cyclo-oxygenase inhibitor drugs to prevent PDA in preterm and/or low birth weight infants.

Data collection and analysis: Outcomes data including presence of PDA on day three, need for surgical ligation or rescue treatment with cyclo-oxygenase inhibitors, mortality, intraventricular haemorrhage (IVH), renal, pulmonary and gastrointestinal complications were extracted. Meta-analyses were performed and treatment estimates are reported as typical weighted mean difference, relative risk (RR), risk difference (RD) and along with their 95% confidence intervals (CI).

Main results: In this update, seven studies (n = 931) comparing prophylactic ibuprofen with placebo/no intervention are included. Ibuprofen decreased the incidence of PDA on day three [typical RR 0.36 (95% CI 0.29 to 0.46); typical RD -0.27 (95% CI -0.32 to -0.21)]; decreased the need for rescue treatment with cyclo-oxygenase inhibitors and decreased the need for surgical ligation. Results from two studies administering oral ibuprofen had similar results, but showed an increased risk of gastrointestinal bleeding. Ibuprofen negatively affects renal function. No significant differences in mortality, IVH, chronic lung disease were found.

Conclusions: Prophylactic use of ibuprofen decreased the incidence of PDA, decreased the need for rescue treatment with cyclo-oxygenase inhibitors and decreased the need for surgical closure.

Key words: Patent ductus arteriosus, oral ibuprofen, intravenous ibuprofen, randomized trials, preterm.

Qarkullimi i gjakut në periudhën neonatale është i varur nga placenta dhe duktusi arterioz që është i hapur (1). Lindja shoqërohet me ndarjen nga placenta dhe frymëmarjen e parë, qarkullimi i gjakut ndryshon dhe kemi mbylljen e menjëhershme të duktusit arterioz të hapur (2). Megjithatë tek 1/3-ta e fëmijëve me peshë të vogël në lindje (<2500 gr) mbyllja e

duktusit dështon duke qëndruar e hapur përgjatë ditëve të para pas lindjes (3,4).

Kjo dukuri është më e shpeshtë tek bebet preterm dhe lidhet në mënyrë të zhdrejtë me moshën. Kështu sa më e vogël të jetë mosha e barrës dhe sa më e vogël të jetë peshja e të porsalindurit aq më e madhe është mundësia që duktusi arterioz i hapur të mos mbyllet

spontanisht në ditët e para paslindjes. Paqëndrueshmëria hemodinamike që shoqërohet me shunt majtas-djathtas dhe kthimi i presionit mbrapsht kanë treguar se shoqërohen me efekte renale, pulmonare dhe gastrointestinale duke përfshirë perforacionin dhe enterokolitin ulçeronekrotizant, sëmundje kronike të pulmoneve dhe nëse nuk trajtohen në kohë dhe siç duhet mund të shkaktojnë vdekjen e foshnjës (4,5). Prania e duktusit arterioz të hapur është e shoqëruar me reduktimin e shpejtësisë së gjakut në arteriet cerebrale (1,6).

Mbyllja kirurgjikale e duktusit arterioz të hapur simptomatik redukton ditëqëndrimin në ventilim të drejtuar, përmirëson hemodinamikën dhe gjithashtu përmirëson compliancën pulmonare (7). Megjithatë trajtimi medikamentoz për mbylljen e duktusit është konsideruar dhe konsiderohet trajtimi i zgjedhur në shumicën e rasteve për arsye të rizikut të lartë të lidhur me ndërhyrjen kirurgjikale në këto moshë. Prostaglandinat luajnë një rol të rëndësishëm në mbajtjen hapur të duktusit arterioz (5,8,9). Indometacina dhe Ibuprofeni janë dy frenues të enzimës ciklo-oksigenazë që merr pjesë në formimin e prostaglandinave (10,11,12).

Por përdorimi i Indometacinës ka qënë shoqëruar me dëmtime të përkohshme ose të përhershme të funksionit renal, enterokolitit ulçeronekrotizant, hemorragji gastrointestinale ose perforacion, alterim të trombociteve dhe reduktim të fluksit dhe shpejtësisë së gjakut arterial cerebral (6,9,13). Këto efekte anësore të Indometacinës janë të lidhura propabilisht dhe me efekte të tjera farmakologjike përveç se frenimit të sintezës së prostaglandinave. Në një rishikim të Cochrain-it është arritur në konkluzionin që përdorimi i Indometacinës për mbylljen e duktusit arterioz të hapur ka efekte afat shkurtër që lidhen me reduktimin e duktusit, uljen e nevojës për ndërhyrje kirurgjikale, uljen e rasteve me hemorragji intraventriculare (14,15,16).

Por komplikacionet e shoqëruara me përdorimin e Indometacinës kanë inkurajuar klinikistët që të kërkojnë alternativa të tjera medikamentoze për mbylljen e duktusit. Ibuprofeni, një derivat i acidit propionik dhe një inhibitor jo selektiv i enzimës ciklo-oksigenazë, është parë që të mbyllë duktusin arterioz të hapur por pa shkaktuar çrregullime hemodinamike gastro-intestinale dhe potencialisht pa shkaktuar efekte anësore të dëmshme cerebrale (9,17,18,19). Ibuprofeni ka treguar që të ketë veti neuroprotektive në studimet e kryera (13,14,20,25). Ibuprofeni gjithashtu ndihmon në autorregullimin cerebral pa ndikuar në fluksin e gjakut arterial cerebral, në

hemodinamikën intestinale dhe atë renale (21,22,23,24).

Objektivat

Objektivat paresore:

- të vlerësojë efikasitetin dhe sigurinë e Ibuprofenit krahasuar me placebo ose asnjë ndërhyrje terapeutike për mbylljen e duktusit arterioz të hapur në bebet preterm dhe/ose me peshë të vogël në lindje.

- të vlerësojë efikasitetin dhe sigurinë e Ibuprofenit krahasuar me Indometacinën ose frenues të tjerë të enzimës ciklo-oksigenazë për mbylljen e duktusit arterioz të hapur në bebet preterm dhe/ose me peshë të vogël në lindje.

Objektivat dytesore:

- të vlerësojë efektivitetin dhe sigurinë e Ibuprofenit për mbylljen e duktusit në bazë të nëngrupeve të mëposhtme:

* moshë e barrës (< 28 javë, 28-32 javë, 33-35 javë)

* pesha në lindje (<1000gr, 1000-1500 gr, 1501-2500 gr)

* metoda e përdorur për të diagnostikuar praninë e DA (nëpërmjet ekzaminimit ekografik apo vetëm me anë të shenjave klinike).

Metodologjia:

Proçesi i kërkimit dhe i përzgjedhjes së studimeve

Llojet e studimit

· Studime të randomizuara ose pothuajse të randomizuara, të verbër ose jo

Pjesëmaret

· Prematurë (d<35 javë)

· Peshë e vogël lindje (<2500 gr)

· Brenda 24 orëshit të parë të jetës

Lloji i ndërhyrjes

Përdorimi profilaktik i Ibuprofenit për profilaksinë e duktusit krahasuar me grupin që mori placebo, frenues të tjerë të enzimës ciklooksigenazë ose asnjë ndërhyrje medikamentoze.

Mbledhja e të dhënave

U realizua kërkim sistematik në PubMed, MEDLINE (1996 - 2007), CINAHL (1982 -2007), EMBASE (1980-2007), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Library, artikuj e abstrakte nga konferencat, referenca të rishikimeve të mëparshme etj. U konsideruan të vlefshëm për t'u përfshirë në këtë meta- analizë vetëm studimet e randomizuara që krahasonin përdorimin e Ibuprofenit për profilaksinë e duktusit krahasuar me grupin që

mori placebo, frenues të tjerë të enzimës ciklooksigenazë ose asnjë ndërhyrje medikamentoze.

Rezultatet

Në këtë meta-analizë u përzgjedhën shtatë studime të randomizuara të cilat plotësonin kriteret e përzgjedhjes (5,16,17,18,21,22,23).

Të gjithë janë publikuar si artikuj të plotë. Gjithsej janë përfshirë në studim 931 të porsalindur Doza e Ibuprofenit të përdorur është e njëjtë në të gjitha studimet, moshë e të porsalindurve të përfshirë është e njëjtë nga 28-35 javë ndërsa koha e fillimit të mjekimit varion nga 2 orë deri në 24 orët e para pas lindjes. Vetëm në dy studime është përdorur Ibuprofeni oral, ndërsa në të tjerët është përdorur Ibuprofeni venoz. E dhëna e parë është prania ose jo e DBA-së pas 72- orëve të para të lindjes. Kjo është raportuar në të gjitha studimet. Kriteret diagnostike nëpërmjet ekzaminimit ekografik kardiak ishin të njëjta në të gjitha studimet (21,22).

Përfshin 80 të porsalindur, <34 javë, DR, përdor Ibuprofen venoz ndaj placebo, <24 orët e para pas lindjes (17).

Përfshin 50 të porsalindur, <31 javë, DR, përdor Ibuprofen venoz ndaj placebo, <2 orët e para pas lindjes (15).

Përfshin 235 të porsalindur, <28 javë, DR, përdor Ibuprofenin venoz ndaj placebo, <24 orët e para pas lindjes (18).

Përfshin 415 të porsalindur, <31 javë, DR, përdor Ibuprofen venoz ndaj placebo, <6 orët e para pas lindjes (21).

Përfshin 155 të porsalindur, <28 javë, DR, përdor Ibuprofen venoz ndaj placebo, <6 orët e para pas lindjes (16).

Përfshin 42 të porsalindur, <32 javë, DR, përdor Ibuprofen oral ndaj placebo, <24 orët e para pas lindjes (22).

Përfshin 62 të porsalindur, <34 javë, DR, përdor Ibuprofen oral ndaj placebo, <24 orët e para pas lindjes (23).

Diskutim

Në këtë studim ne realizuam një meta-analizë të shtatë studimeve të randomizuara të cilat krahasonin ibuprofenin ndaj placebo jondërhyrje medikamentoze të përdorura për profilaksinë e duktusit arterioz të hapur simptomatik tek bebet preterm. Cilësia dhe siguria e studimeve varion, dy studime nuk kanë përdorur placebo, tre nga ata kanë

verbëri të njëfishtë dhe katër kanë verbëri të dyfishtë dhe të gjithë kanë referuar variablet neonatale të kërkuara. Kjo meta-analizë konfirmon që ibuprofeni i përdorur për profilaksinë e DBA-së është efektiv në reduktimin e incidencës së DBA-së në ditën e tretë të jetës, ul nevojën për një cikël të dytë trajtimi dhe gjithashtu ul nevojën për ndërhyrje kirurgjikale. U pa gjithashtu se ka ndryshim sinjifikativisht të rëndësishëm midis grupeve përsa i përket nevojës për cikël të dytë trajtimi, enterokolit-ulceronekrotizant, nivelit të kreatinemisë pas trajtimit dhe hemoragjisë gastro-intestinale. Kjo meta-analizë nuk gjeti ndryshime statistikisht të rëndësishme në lidhje me variabël të tjera neonatale si mortaliteti, ditëqëndrimi në spital, patollogji pulmonare në javën e 28-të dhe 36-të sipas moshës së barrës postkonceptionale, ditëqëndrimi në ventilim mekanik, hemorragjia intraventriculare, perforimi intestinal dhe koha e rrimarjes së ushqimit të plotë enteral. U pa gjithashtu një rritje e nivelit të kreatinemisë pas ditës së tretë të marrjes së Ibuprofenit për profilaksi krahasuar me grupin e placebo ose që nuk ju nënështua asnjë ndërhyrjeje medikamentoze. Problemet pulmonare u vunë re në grupin që përdori ibuprofen profilaktik <6 orët e para pas lindjes dhe kjo lidhet sipas autorit të studimit me ndikimin që ka përdorimi i hershëm pas lindjes i ibuprofenit në ngadalësimin e rënies së rezistencës së shtratit vaskular pulmonar. Për këtë arsye nuk është e këshillueshme përdorimi i hershëm pas lindjes (<6 orë) i ibuprofenit me qëllim profilaktik.

Në këtë meta-analizë u pa se kishim një shtim të rasteve me hemoragji gastro-intestinale. Në fakt kjo u vu re vetëm në rastin e studimit që përdori ibuprofen oral për qëllim profilaktik. Një event që bie në sy në këtë meta-analizë është ulja e nevojës për një cikël të dytë mjekimi gjë që nuk është vënë re në meta-analizat e tjera dhe kjo është një përfitim i madh për të porsalindurin. Nuk u gjet asnjë studim që të krahasonte ibuprofenin dhe indometacinë që përdoren për qëllim profilaktik. Kjo për arsyen e thjeshtë që indometacina shkakton shumë fekte anësore dhe komplikacione për pretermin. Ky studim vërejti vetëm të mirat afatshkurtra që vijnë nga përdorimi i ibuprofenit me qëllim profilaktik por nuk ka asnjë studim afatgjatë që të na tregojë për efektet e ibuprofenit si p.sh në lidhje me ndikimin që ai ka në zhvillimin neurologjik. Studime më të mëdha në numër dhe më të shtrira në kohë do t'i përgjigjeshin në mënyrë shkencore këtyre dilemave dhe kjo mbetet një sfidë e të ardhmes.

BIBLIOGRAFIA

1. **Hammerman C.** Patent Ductus Arteriosus: Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clinics in Perinatology* 1995;22:457-79.
2. **Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B.** Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 1995;149:1136-41.
3. **Coceani F, White E, Bodach E, Olley PM.** Age dependent changes in the response of lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1979;57:825.
4. **Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ.** Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics* 1979;2: 467-73.
5. **De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Papacci P, et al.** Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *European Journal of Pediatrics* 2000;159:364-8.
6. **Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delply DT, et al.** Effects of indomethacin on cerebral hemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990;335: 1491-5.
7. **Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Schilling CG, Hoekstra RE, et al.** Prophylactic Indomethacin therapy in the first twenty four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room. *Journal of Pediatrics* 1996;128:631-7.
8. **Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ.** Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1997;76:F179-84.
9. **Ohlsson A, Bottu J, Govan J, Ryan ML, Fong K, Myhr T.** The effect of indomethacin on cerebral blood flow velocities in very low birth weight neonates with patent ductus arteriosus. *Developmental Pharmacology and Therapeutics* 1993;20:100-6.
10. **Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE.** Pharmacological closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *New England Journal of Medicine* 1976;95:526-9.
11. **Coceani F, Barogi S, Brizzi F, Ackerley C, Seidlitz E, Kelsey L, et al.** Cyclooxygenase isoenzymes and patency of ductus arteriosus. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005;72:71-7.
12. **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. *European Journal of Pediatrics* 2002;161:202-7.
13. **Chemtob S, Beharry K, Barna T, Varma DR, Aranda JV.** Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke* 1990;21:777-84.
14. **Fowlie PW, Davis PG, McGuire W.** Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7.
15. **Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van De Broek H, Weyler J, De Groote K, et al.** A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *New England Journal of Medicine* 2000;334:674-81.
16. **Dani C, Bertini G, Pezati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, et al.** Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: A multicenter, randomized study. *Pediatrics* 2005;115: 1529-35.
17. **Dani C, Bertini G, Reali MF, Murru P, Fabris C, Vangi V, et al.** Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2000;89:1369-74.
18. **Gournay V, Roze JC, Daoud P, et al.** Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1939-44.
19. **Sangtawesin V, Sangtawesin C, Raksasinborisut C, Sathirakul K, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Horpaopan S.** Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of prematurity. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2006;89:314-20.
20. **Ohlsson A, Shah SS.** Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009.

21. Van Overmeire, Naulaers G, Delanghe G, Allegaert K, et al. Ibuprofen and cerebral oxygenation and circulation. *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Edition* 2005;90:F75-6.
22. Sangtawesin V, Sangtawesin C, Raksasinborisut C, Sathirakul K, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Horpaopan S. Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of prematurity. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2006;89:314-20.
23. Sangtawesin C, Sangtawesin V, Lertsutthiwong W, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Ayudhaya JK. Prophylaxis of symptomatic patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in very low birth weight infants. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2008;91:S28-34.
24. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
25. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.