

تاثير دوزهای مختلف کلوپیرات در ايکتر نوزادی

*فاطمه اقبالیان^۱، نازنین اعلم قمی طباطبایی^۲، علیرضا منصف^۳

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۱۳۹۰/۵/۵

تاریخ اعلام وصول: ۱۳۸۹/۱۲/۷

چکیده

سابقه و هدف: مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر دوز کم و متوسط کلوپیرات در ایکنتر نوزادی انجام شد. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی با کد اخلاق ۱۳۳۴، ۱۳۲ نوزاد ترم با ایکنتر غیر مستقیم غیر همولیتیک، به ۳ گروه تقسیم شدند: در گروه کنترل فقط از فتوتراپی استفاده شد، در گروه کلوپیرات با دوز کم علاوه بر فتوتراپی کلوپیرات خوراکی (۲۵ mg/kg) و در گروه کلوپیرات با دوز زیاد فتوتراپی و کلوپیرات (۵۰ mg/kg) تجویز شد. در هر ۳ گروه، بیلی روبین توتال و غیر مستقیم، در ابتدا، ۱۲، ۲۴، ۳۶ و ۴۸ ساعت بعد اندازه‌گیری شد. تمامی نوزادان ۲ روز پس از ترخیص معاینه شدند. اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش هفدهم آنالیز گردید.

یافته‌ها: از نظر سن، جنس و میانگین بیلی روبین توتال در ابتدا تفاوت معنی‌داری بین سه گروه وجود نداشت. میانگین بیلی روبین توتال ۱۲، ۲۴ و ۳۶ ساعت پس از آغاز درمان در گروه کلوپیرات با دوز کم و دوز زیاد بطور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود ($P < 0/05$)، اما تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه دیده نشد. میانگین بیلی روبین توتال ۴۸ ساعت پس از شروع درمان در گروه کلوپیرات با دوز کم و دوز زیاد بطور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود ($P = 0/004$ ، $P = 0/001$)، اما تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه دیده نشد. میانگین طول مدت بستری و فتوتراپی در گروه کلوپیرات با دوز کم و دوز زیاد بطور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود ($P < 0/05$)، اما بین این دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. هیچ عارضه جانبی ناشی از مصرف کلوپیرات در بیماران گزارش نگردید.

بحث و نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر مؤید اثر بخشی دوز کم و متوسط کلوپیرات خوراکی در درمان ایکنتر نوزادی می‌باشد. لذا استفاده از دوزهای پایین‌تر دارو جهت جلوگیری از عوارض احتمالی پیشنهاد می‌گردد.

کلمات کلیدی: کلوپیرات، ایکنتر، نوزاد

مقدمه

بیلی‌روبین و افزایش سیکل انتروپاتیک بیلی‌روبین از علل پاتولوژیک هیپربیلی‌روبینمی در نوزادان هستند (۳). باوجود شناخت مسیرهای آنزیمی منجر به تولید و حذف بیلی‌روبین، در حال حاضر از فتوتراپی به عنوان یکی از راه‌های درمان استاندارد هیپربیلی‌روبینمی غیر مستقیم نوزادان استفاده می‌شود (۴). تعویض خون نیز در موارد زردی شدید که فتوتراپی مؤثر نباشد، کاربرد دارد (۵).

زردی، یکی از مشکلات خوش‌خیم و شایع دوره نوزادی است که در اکثر موارد بدون درمان بهبود می‌یابد و عارضه‌ای بر جای نمی‌گذارد (۱)؛ ولی هیپربیلی‌روبینمی شدید در صورت عدم درمان مناسب، منجر به کرنیکتروس می‌گردد (۲)، به همین دلیل درمان هیپربیلی‌روبینمی از اهمیت زیادی برخوردار است. افزایش تولید بیلی‌روبین، کاهش برداشت کبدی، اختلال در کونژوگاسیون

۱- استاد، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی همدان، گروه کودکان، بیمارستان بعثت (*نویسنده مسؤول)

تلفن: ۰۹۱۸۱۱۹۰۱۲۱ آدرس الکترونیک: eghbalian_fa@yahoo.com

۲- دستیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی همدان، گروه بیماری‌های کودکان

۳- دانشیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی همدان، گروه پاتولوژی

(پاییز ۸۷ تا بهار ۸۸) بر روی ۱۳۲ نوزاد ترم سالم بستری بخش نوزادان بیمارستان بعثت همدان با هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم غیر همولیتیک انجام شد. ابتدا جهت کلیه نوزادان تست های تشخیصی (Hb, Hct, Bil, Retic, Coombs, PBS, BG, RH) به منظور تعیین علت هایپر بیلی روبینمی انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود: کلیه نوزادان پره ترم و نوزادان مبتلا به هایپر بیلی روبینمی همولیتیک، دارای علایم عفونت و سپسیس نوزادی، اختلال الکترولیتی، بیماری زمینه ای، تشنج، بیلی روبین بالا که منجر به تعویض خون گردد و تغذیه نوزاد با شیر خشک، نوزادان به طور کاملاً تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: در گروه اول (گروه کنترل) فقط فتوتراپی به عنوان اقدام درمانی به کار رفت. در گروه دوم (کلوفیبرات با دوز کم) پس از گرفتن رضایت نامه کتبی از والدین نوزاد، علاوه بر فتوتراپی کلوفیبرات خوراکی با حداقل دوز (۲۵ mg/kg) تجویز شد. در گروه سوم (کلوفیبرات با دوز زیاد) پس از گرفتن رضایت نامه کتبی از مادر نوزاد، علاوه بر فتوتراپی کلوفیبرات خوراکی با متوسط دوز (۵۰ mg/kg) تجویز شد. با توجه به RCT بودن این مطالعه پزشکان و آنالیزکنندگان نسبت به مطالعه Blind بودند. در هر ۳ گروه، میزان بیلی روبین توتال و غیر مستقیم، در آغاز درمان و سپس ۴۸، ۳۶، ۲۴، ۱۲، ساعت بعد از اقدام درمانی اندازه گیری شد. میزان تغییرات بیلی روبین، مدت زمان فتوتراپی نیاز به تعویض خون و مدت زمان بستری نوزاد در هر ۳ گروه پس از اقدام درمانی تعیین و سپس در سه گروه مقایسه گردید. تمامی نوزادان ۲ روز پس از ترخیص، در درمانگاه تخصصی بیمارستان بعثت به طور سرپایی از نظر ایکنر، حال عمومی و بروز عوارض احتمالی کلوفیبرات مورد معاینه قرار گرفتند. بیلی روبین سرم به وسیله ی دستگاه RA۱۰۰۰ Technica اندازه گیری شد. جهت فتوتراپی کلیه ی نوزادان از دستگاه فتوتراپی ساخت شرکت Parsa با ۵ لامپ آبی مخصوص با طول موج ۴۵۰-۴۲۰ نانومتر که در ۳۰ سانتی متری بالای نوزاد قرار داده می شد، استفاده گردید. داده ها توسط نرم افزار آماری SPSS ویرایش هفدهم مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و جهت مقایسه متغیرهای کمی از آزمون Paired T test و برای مقایسه داده های کیفی از آزمون کای اسکور استفاده گردید و ($P < 0/05$) به عنوان ملاک معنی داری در نظر گرفته شد.

اگر چه داروهایی مانند شارکول خوراکی، متالوپورفیرین ها، آگار، D پنی سیلامین و اخیراً کلوفیبرات برای درمان زردی نوزادان مطرح شده اند، اما مطالعات و تحقیقات بیشتری جهت اثبات تاثیر و بی خطر بودن این داروها قبل استفاده روتین بالینی مورد نیاز است (۶). کلوفیبرات یک فعال کننده گیرنده های فعال شده تکنتیری پراکسیروم (PPAR α) است که باعث کاهش سطح تری گلیسیرید و کلسترول سرم می شود (۷). این دارو سال ها به عنوان یک داروی کاهنده چربی خون در بزرگسالان کاربرد داشته است (۸). در مصرف طولانی مدت دارو عوارضی چون استفراغ، اسهال، سوء هاضمه، افزایش وزن و خواب آلودگی، هیپاتومگالی، افزایش بروز کلستاز، سنگ کیسه صفرا، پانکراتیت، نارسایی کلیه، نروپاتی محیطی احتمال بروز دارد (۹). کلوفیبرات همچنین دارای اثر محرک روی آنزیم گلوکوکورونیل ترانسفراز کبدی است و می تواند باعث افزایش کونژوگاسیون و ترشح بیلی روبین شود. دارای اثر درمانی در زردی نوزادی نوزادان ترم و اثر پروفیلاکتیک در زردی نوزادان نارس می باشد (۱۰). مطالعات انجام شده نشان داده اند، کلوفیبرات باعث کاهش غلظت بیلی روبین غیرمستقیم و کاهش مدت بستری در بیمارستان گردیده است و هیچ گونه عارضه جانبی مشاهده نگردیده است (۱۱-۱۳). با توجه به اینکه اکثر مطالعات موجود در مورد تاثیر درمانی کلوفیبرات خوراکی در زردی نوزادان، با استفاده از حداکثر دوز دارو (۱۰۰ mg/kg) صورت گرفته (۱۱-۱۳)، پژوهش حاضر با هدف مقایسه اثر دوز کم (۲۵ mg/kg) و دوز متوسط (۵۰ mg/kg) کلوفیبرات خوراکی در کاهش شدت و مدت زردی، کاهش نیاز به تعویض خون، کاهش مدت زمان فتوتراپی و کاهش مدت زمان بستری در نوزادان ترم سالم مبتلا به هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم انجام پذیرفت. در واقع یکی از دلایل مهم انجام این مطالعه این بود که در صورت تایید عدم وجود تفاوت بین دوز بالا و کم یا متوسط کلوفیبرات خوراکی در کاهش بیلی روبین، مدت فتوتراپی و زمان بستری، از دوزهای پایین تر دارو جهت جلوگیری از عوارض احتمالی استفاده گردد.

مواد و روش ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده، پس از تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان، طی ۹ ماه

یافته‌ها

در گروه کلوفیبرات با دوز کم، $10/94 \pm 1/59$ (mg/dl) و در گروه کلوفیبرات با دوز زیاد $11/12 \pm 1/92$ (mg/dl) به دست آمد استفاده از آزمون آماری، تفاوت آماری معناداری را بر حسب بیلی روبین توتال ۳۶ ساعت پس از شروع درمان بین گروه کنترل با گروه نمونه ۱ ($P=0/001$) و گروه نمونه ۲ ($P=0/006$) نشان داد ولی تفاوت معنی داری بین گروه‌های کلوفیبرات با دوز کم و دوز زیاد دیده نشد ($P=0/652$).

در ۱۲ ساعت اول بعد از درمان:

میانگین بیلی روبین توتال در گروه کنترل $17/27 \pm 2/65$ (mg/dl) در گروه کلوفیبرات با دوز کم، $15/87 \pm 2/05$ و در گروه کلوفیبرات با دوز زیاد، $15/81 \pm 1/98$ (mg/dl) به دست آمد استفاده از آزمون آماری، تفاوت آماری معناداری را بر حسب بیلی روبین توتال ۱۲ ساعت پس از شروع درمان بین گروه کنترل با کلوفیبرات با دوز کم ($P=0/007$) و گروه کلوفیبرات با دوز زیاد ($P=0/004$) نشان داد ولی تفاوت معنی داری بین این دو گروه نمونه ۱ و ۲ دیده نشد ($P=0/896$).

در ۲۴ ساعت بعد از درمان:

میانگین بیلی روبین توتال در گروه کنترل $14/99 \pm 2/72$ (mg/dl) در گروه کلوفیبرات با دوز کم $13/29 \pm 1/80$ (mg/dl) و در گروه کلوفیبرات با دوز زیاد $13/53 \pm 2/23$ (mg/dl) بدست آمد استفاده از آزمون آماری، تفاوت آماری معناداری را بر حسب بیلی روبین توتال ۲۴ ساعت پس از شروع درمان بین گروه کنترل با گروه کلوفیبرات با دوز کم ($P=0/001$) و گروه کلوفیبرات دوز زیاد ($P=0/008$) نشان داد ولی تفاوت معنی داری بین دو گروه دیده نشد ($P=0/576$).

در ۳۶ ساعت بعد از درمان:

میانگین بیلی روبین توتال در گروه کنترل $12/58 \pm 2/84$ (mg/dl)

جدول ۱- میانگین کاهش بیلی روبین توتال در گروه کنترل و گروه کلوفیبرات با دوز کم

گروه مطالعه	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۱۲ ساعت فتوترابی (mg/dl)	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۲۴ ساعت فتوترابی (mg/dl)	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۳۶ ساعت فتوترابی (mg/dl)	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۴۸ ساعت فتوترابی (mg/dl)
کنترل	$2/33 \pm 1/96$	$4/61 \pm 1/87$	$7/02 \pm 1/91$	$8/85 \pm 2/02$
نمونه ۱	$3/91 \pm 2/18$	$6/49 \pm 2/33$	$8/36 \pm 2/43$	$10/59 \pm 2/37$
P.value	۰/۰۰۱	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰

در ۴۸ ساعت بعد از درمان:

میانگین بیلی روبین توتال در گروه کنترل $10/75 \pm 2/93$ (mg/dl) در گروه کلوفیبرات با دوز کم $9/19 \pm 1/84$ (mg/dl) و در گروه کلوفیبرات با دوز زیاد $8/95 \pm 1/64$ (mg/dl) به دست آمد استفاده از آزمون آماری، تفاوت آماری معناداری را بر حسب بیلی روبین توتال ۴۸ ساعت پس از شروع درمان بین گروه کنترل با گروه کلوفیبرات با دوز کم ($P=0/004$) و گروه کلوفیبرات با دوز زیاد ($P=0/001$) نشان داد ولی تفاوت معنی داری بین گروه کلوفیبرات با دوز کم و دوز زیاد دیده نشد ($P=0/524$).

مقایسه میانگین کاهش بیلی روبین در گروه‌های مورد مطالعه در جداول ۱ تا ۳ آمده است.

میانگین طول مدت بستری در گروه کنترل $2/37 \pm 0/77$ روز، در گروه کلوفیبرات با دوز کم، $1/86 \pm 0/89$ روز و در گروه کلوفیبرات با دوز زیاد $1/75 \pm 0/52$ روز بود. تفاوت آماری معناداری بر حسب طول مدت بستری بین گروه کنترل با گروه نمونه کلوفیبرات با دوز کم ($P=0/005$) و گروه نمونه ۲ ($P=0/000$) نشان داد ولی تفاوت معنی داری بین گروه‌های کلوفیبرات با دوز کم و دوز زیاد دیده نشد ($P=0/470$).

جدول ۲- میانگین کاهش بیلی روبین توتال در گروه کنترل و گروه کلوفیبرات با دوز زیاد

گروه مطالعه	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۱۲ ساعت فتوتراپی (mg/dl) میانگین ± انحراف معیار	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۲۴ ساعت فتوتراپی (mg/dl) میانگین ± انحراف معیار	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۳۶ ساعت فتوتراپی (mg/dl) میانگین ± انحراف معیار	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۴۸ ساعت فتوتراپی (mg/dl) میانگین ± انحراف معیار
کنترل	۲/۳۳±۱/۹۶	۴/۶۱۸±۱/۸۷	۷/۰۲±۱/۹۱	۸/۸۵±۲/۰۲
نمونه ۲	۳/۶۹±۱/۳۸	۵/۹۷±۱/۶۰	۸/۳۸±۱/۸۳	۱۰/۵۵±۲/۰۰
P.value	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۱	۰/۰۰۰

جدول ۳- میانگین کاهش بیلی روبین توتال در گروه‌های کلوفیبرات با دوز کم و دوز زیاد

گروه مطالعه	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۱۲ ساعت فتوتراپی (mg/dl) میانگین ± انحراف معیار	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۲۴ ساعت فتوتراپی (mg/dl) میانگین ± انحراف معیار	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۳۶ ساعت فتوتراپی (mg/dl) میانگین ± انحراف معیار	کاهش میزان بیلی روبین بعد از ۴۸ ساعت فتوتراپی (mg/dl) میانگین ± انحراف معیار
نمونه ۱	۳/۹۱±۲/۱۸	۶/۴۹±۲/۳۳	۸/۳۶±۲/۴۳	۱۰/۵۹±۲/۳۷
نمونه ۲	۳/۶۹±۱/۳۸	۵/۹۷±۱/۶۰	۸/۳۸±۱/۸۳	۱۰/۵۵±۲/۰۰
P.value	۰/۵۷۳	۰/۲۲۶	۰/۳۳۲	۰/۹۳۵

و همچنین گروه نمونه ۲ دیده شد، ولی تفاوت معنی داری بین دو گروه نمونه ۱ و نمونه ۲ دیده نشد، به عبارت دیگر میانگین بیلی روبین توتال ۱۲ ساعت پس از شروع درمان به میزان قابل توجهی در گروه نمونه ۱ و نمونه ۲ پایین تر است ولی این میزان بین دو گروه مورد دریافت کننده حداقل دوز و متوسط دوز کلوفیبرات تفاوت چندانی ندارد. میانگین کاهش بیلی روبین در گروه‌های دریافت کننده کلوفیبرات به میزان قابل توجهی بالاتر از گروه دریافت کننده فتوتراپی به تنهایی بود ولی کاهش بیلی روبین بین گروه‌های دریافت کننده کلوفیبرات تفاوت قابل توجهی نداشت. مشابه مطالعه حاضر، در مطالعه محمدزاده و مطالعه اقبالیان، غلظت بیلی روبین در ساعت ۱۲ پس از درمان در گروه دریافت کننده کلوفیبرات بطور معنی داری پایین تر از گروه فتوتراپی به تنهایی بود (۱۳، ۱۴).

بر خلاف مطالعه حاضر در مطالعه زاهد پاشا، در گروه مورد (دریافت کننده کلوفیبرات) در مقایسه با گروه شاهد (فتوتراپی به تنهایی) کاهش بیشتر میزان غلظت توتال بیلی روبین از ۴۸ ساعت پس از درمان رخ داد (۱۵). همچنین در مطالعه Gablian، در فرانسه و همچنین مطالعه Lindenbaw، بر خلاف مطالعه حاضر کاهش غلظت

میانگین طول مدت فتوتراپی در گروه کنترل $۲/۱۲ \pm ۰/۷۷$ روز، در گروه کلوفیبرات با دوز کم $۱/۷۳ \pm ۰/۸۲$ روز و در گروه کلوفیبرات با دوز زیاد $۱/۵۵ \pm ۰/۳۷$ روز بود. تفاوت آماری معناداری بر حسب طول مدت فتوتراپی بین گروه کنترل با گروه کلوفیبرات با دوز کم ($P=۰/۰۲۶$) و گروه کلوفیبرات با دوز زیاد ($P=۰/۰۰۰$) نشان داد ولی تفاوت معنی داری بین گروه‌های کلوفیبرات با دوز کم و دوز زیاد دیده نشد ($P=۰/۱۸۷$).

هیچ موردی از تعویض خون و عوارض ناشی از مصرف کلوفیبرات در بیماران دیده نشد.

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه با هدف بررسی اثر دوز کم و متوسط کلوفیبرات در کاهش بیلی روبین در نوزادان ترم و سالم انجام شد.

تفاوت معنی داری بین سن، جنس و میانگین بیلی روبین توتال بدو مراجعه بیماران بین گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت که نشان از تطابق مناسب گروه‌های مورد مطالعه می‌باشد.

در مطالعه حاضر، تفاوت معنی داری بین میانگین بیلی روبین توتال ۱۲ ساعت پس از شروع درمان را بین گروه کنترل با گروه نمونه ۱

به طور معنی داری از نظر آماری بیشتر از بیماران دریافت کننده فتوتراپی به تنهایی بود. (۱۳).

به این ترتیب در تمام مطالعات، کلوفیبرات بر روی کاهش بیشتر غلظت بیلی روبین توتال مؤثر بود و فقط تفاوت در زمان شروع اثر دارو بود. در این مورد نیز به انجام مطالعات بیشتر احساس می گردد، شاید بتوان یکی از دلایل آن را ناشی از تفاوت سرعت متابولیسم دارو در بدن دانست که شاید ناشی از تفاوت نژادی باشد و اثبات این مسئله نیاز به اندازه گیری سطح سرمی کلوفیبرات دارد و پیشنهاد می شود که در مطالعات بعدی اندازه گیری سطح کلوفیبرات نیز در نظر گرفته شود (۱۵).

در مطالعه Gablian، در فرانسه، کلوفیبرات با دوز (۵۰ mg/kg) به صورت تک دوز خوراکی به ۴۷ نوزاد داده شد در صورتیکه ۴۶ نوزاد دیگر تنها فتوتراپی دریافت کردند و مشاهده شد که شدت و مدت زردی در گروه دریافت کننده کلوفیبرات کاهش یافت (۱۶). این دوز استفاده شده معادل دوز استفاده شده در مطالعه حاضر در گروه نمونه ۲ می باشد که مشابه مطالعه مذکور باعث کاهش میانگین بیلی روبین در مقایسه با گروه فتوتراپی تنها شد. در مطالعه Gablian به عنوان پروفیلاکسی نیز نشان داده شده است که زمانیکه کلوفیبرات به غلظت خونی ۱۴۰ mg/mol/day در نوزادان نارس می رسد شدت زردی کاهش می یابد (۱۶). دوز مورد نیاز برای رسیدن به این منظور ۱۵۰-۱۰۰ mg/kg می باشد، البته این میزان در نوزادان نارس است. در یک مطالعه دیگر نشان داده شده است، با تجویز یک دوز کلوفیبرات ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر، حداقل تا ۵۰ ساعت پس از تجویز غلظت دارو بالا باقی می ماند (۱۷).

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، استفاده از کلوفیبرات باعث کاهش طول مدت بستری در مقایسه با گروه فتوتراپی تنها می گردد، اما دوز مصرفی تاثیری در کاهش مدت زمان بستری ندارد. همچنین این مطالعه نشان داد، استفاده از کلوفیبرات به همراه فتوتراپی به میزان قابل توجهی طول مدت فتوتراپی را در مقایسه با گروه دریافت کننده فتوتراپی به تنهایی کاهش می دهد، اما دوز مصرفی اثری در طول مدت فتوتراپی ندارد. در مطالعه حاضر هیچ عارضه جانبی یا موردی از نیاز به تعویض خون دیده نشد.

در مطالعه ای مشابه، در پایان ۷۲ ساعت تعداد نوزادان ترخیص شده در گروه مورد ۸۳/۳٪ و در گروه شاهد ۵۳/۳٪ بود و هیچ گونه

بیلی روبین ۱۶ ساعت پس از درمان دیده شده است (۱۷، ۱۶). در مطالعه حاضر، تفاوت معنی داری بین میانگین بیلی روبین توتال ۲۴ و ۳۶ ساعت پس از شروع درمان بین گروه کنترل با گروه نمونه ۱ و همچنین گروه نمونه ۲ وجود داشت، ولی تفاوت بین دو گروه نمونه ۱ و نمونه ۲، از نظر آماری معنی دار نبود، به عبارت دیگر میانگین بیلی روبین توتال ۲۴ و ۳۶ ساعت پس از شروع درمان به میزان قابل توجهی در گروه های دریافت کننده کلوفیبرات (نمونه ۱ و نمونه ۲)، پایین تر است ولی این میزان بین دو گروه مورد دریافت کننده حداقل دوز و متوسط دوز کلوفیبرات تفاوت چندانی ندارد.

در مطالعه حاضر، میانگین بیلی روبین توتال ۴۸ ساعت پس از شروع درمان به میزان قابل توجهی در گروه نمونه ۱ و نمونه ۲ پایین تر بود ولی این میزان بین دو گروه مورد دریافت کننده حداقل دوز و متوسط دوز کلوفیبرات تفاوت چندانی نداشت. همچنین میانگین کاهش بیلی روبین در ۴۸ ساعت پس از درمان در گروه های دریافت کننده کلوفیبرات به میزان قابل توجهی بالاتر از گروه دریافت کننده فتوتراپی به تنهایی بود ولی کاهش بیلی روبین ۴۸ ساعت پس از درمان بین گروه های دریافت کننده کلوفیبرات تفاوت قابل توجهی نداشت.

در مطالعه محمد زاده، گروه مورد در شروع درمان با فتوتراپی یک دوز داروی کلوفیبرات به صورت خوراکی داده شد و گروه شاهد فقط تحت درمان با فتوتراپی قرار گرفتند. نتایج نشان داد، بیلی روبین توتال سرم ساعت ۱۲، ۲۴ و ۴۸ در گروه مورد به طور کاملاً معنی داری نسبت به گروه شاهد کمتر بود، که مشابه مطالعه حاضر می باشد (۱۴). در مطالعه اقبالیان هم میانگین بیلی روبین توتال سرم ساعت ۱۲ و ۲۴ پس از شروع درمان در گروه دریافت کننده کلوفیبرات به شکل معنی داری پایین تر از گروه دریافت کننده فتوتراپی به تنهایی بود (۱۳). نتایج مطالعه شفیع زاده، ۴۸ ساعت پس از درمان مشابه مطالعه حاضر می باشد، البته در مطالعه ما، بیلی روبین در ۱۲ ساعت اول هم به طور معنی داری از گروه شاهد پایین تر بود که با مطالعه مذکور متفاوت می باشد (۱۱). بیلی روبین در ۷۲ ساعت پس از درمان در مطالعه حاضر اندازه گیری نشد. در مطالعه اقبالیان در همدان، میزان کاهش بیلی روبین توتال و غیر مستقیم در بیماران دریافت کننده کلوفیبرات همراه فتوتراپی

در زردی نوزادان، با استفاده از حداکثر دوز دارو (۱۰۰ mg/kg) صورت گرفته است و همچنین مطالعات محدودی در زمینه مقایسه دوزهای مختلف کلوفیبیرات وجود دارد و اکثر مطالعات به مطالعه اثر تجویز کلوفیبیرات و عدم تجویز آن پرداخته‌اند. در مطالعه‌ای، میانگین بیلی روبین توتال سرم در ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از شروع درمان در دو گروه تحت درمان با داروی کلوفیبیرات به صورت معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود، ولی هیچگونه تفاوت معنی داری بین گروههای مورد با هم مشاهده نگردید. همچنین درمان با کلوفیبیرات باعث گردید تا زمان فتوتراپی در دو گروه مورد کاسته شود. ضمن آنکه هیچگونه عارضه یا عوارض جانبی ناشی از درمان با داروی کلوفیبیرات مشاهده نشد. این مطالعه نشان داد هیچ اختلاف معنی داری بین دوز کم (۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و متوسط (۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) کلوفیبیرات در کاهش سطح بیلی روبین سرم و کاهش نیاز به فتوتراپی در نوزادان سالم و ترم وجود ندارد. بنابراین می توان از دوز پایین آن جهت درمان زردی غیر همولیتیک در نوزادان ترم سالم استفاده نمود (۱۵). یافته‌های این مطالعه با مطالعه ما مطابقت داشت.

نتیجه گیری نهایی

نتایج مطالعه حاضر تایید کننده نتایج مطالعات قبلی در مورد اثر بخشی کلوفیبیرات خوراکی در کاهش شدت و مدت زردی، کاهش مدت زمان فتوتراپی و کاهش مدت زمان بستری در نوزادان ترم سالم مبتلا به هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم می باشد. همچنین با توجه به عدم مشاهده عوارض مربوط به مصرف تک دوز کلوفیبیرات خوراکی در مطالعه حاضر و مطالعات مشابه و همچنین در دسترس بودن و استفاده خوراکی آسان می توان از کلوفیبیرات در درمان زردی نوزادان بهره جست.

با توجه به عدم تفاوت استفاده از دوز کم یا متوسط کلوفیبیرات خوراکی در کاهش میزان بیلی روبین و همچنین کاهش مدت زمان فتوتراپی و کاهش مدت زمان بستری استفاده از دوزهای پایین تر دارو جهت جلوگیری از عوارض احتمالی پیشنهاد می گردد.

البته با توجه به محدودیت مطالعه ما که انجام آن فقط در نوزادان ترم و سالم بود پیشنهاد می شود مطالعات مشابه با حجم نمونه بیشتر در نوزادان پره ترم نیز انجام گردد.

عارضه جانبی در گروه مورد دیده نشد. این مطالعه نتیجه گیری کرده است، کلوفیبیرات باعث کاهش سریعتر غلظت بیلی روبین غیرمستقیم شده، و باعث ترخیص زودتر نوزادان از بیمارستان می گردد و در روز اول و هفت روز پس از ترخیص نوزادان هیچ گونه عارضه جانبی مشاهده نشد (۱۱). مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۰۹ توسط سخا، بر روی ۶۸ نوزاد مبتلا به هایپر روبینمی غیر مستقیم انجام شد. در این مطالعه ۳۵ نوزاد فتوتراپی به همراه کلوفیبیرات با حداکثر دوز (۱۰۰g/kg) به صورت تک دوز و ۳۳ نوزاد فتوتراپی به همراه پلاسبو دریافت کردند. مشاهده شد در گروه دریافت کننده کلوفیبیرات کاهش قابل ملاحظه‌ای در میزان بیلی روبین توتال و غیرمستقیم و نیاز به فتوتراپی و مدت زمان بستری نسبت به گروه کنترل وجود دارد (۱۲). در مطالعه‌ای دیگر، میانگین مدت زمان بستری از ۲/۹±۰/۹ روز در گروه کنترل به ۲/۲±۰/۶ روز در گروه مورد (درمان با کلوفیبیرات) کاهش یافت. هیچ یک از نوزادان در گروه درمانی پس از ۴۸ ساعت نیاز به فتوتراپی نداشته ولی در گروه کنترل، ۹ نوزاد (۳۰٪) پس از ۷۲ ساعت و ۲ نوزاد (۶/۷٪) پس از ۹۶ ساعت نیاز به فتوتراپی داشتند. استفاده از این دارو بدون ایجاد عوارض جانبی باعث کوتاهتر شدن مدت زمان بستری و کاهش نیاز به فتوتراپی می شود، که مشابه مطالعه حاضر می باشد (۱۳). در مطالعه Gabilan نیز، استفاده از کلوفیبیرات باعث کاهش شدت و مدت زردی، کاهش نیاز به فتوتراپی و مدت زمان بستری در بیمارستان شد (۱۶).

در مطالعه‌ای دیگر، زمان نیاز به فتوتراپی در گروه دریافت کننده کلوفیبیرات به طور کاملاً معنی داری کمتر از گروه فتوتراپی تنها بود و بر اساس معاینات مکرر هیچگونه عارضه جانبی ناخواسته در گروه مورد دیده نشد (۱۴).

هر چند در مورد زردی نوزادی داروهای دیگری نظیر مزوپورفیرینها پیشنهاد شده است که با مکانیسم مهار تولید بیلی روبین منجر به کاهش بیلی روبین می گردد ولی چون تجارب بالینی با این داروها بسیار کم می باشد، هنوز به صورت مصرف عمومی به بازار ارائه نگردیده است و هم اکنون فقط در مرحله تحقیق و بررسی می باشد. داروی کلوفیبیرات در واقع تنها داروی موثری است که فعلاً در دسترس بوده و قابل استفاده بالینی می باشد (۱۴).

اکثر مطالعات موجود در مورد تاثیر درمانی کلوفیبیرات خوراکی

References

- 1- Kleigman RM, Jenson HB. Nelson text book of pediatrics. Edith 17th, 2007; Pub; Elsevier , part 11, chap 102: 753-766.
- 2- Fanaroff AV, Martin RJ. Neonatal- Perinatal medicine. 8th Edition, Mosby, USA, 2006: 1419-1427.
- 3- William AH, Ballard RA, Gleason C. Avery's diseases of the newborn. 8th Edition, 2005: 1226-1256.
- 4- Johnson LH, Brown AK, Bhutani VK. System- based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterous. J Pediatr 2002;140: 386-397.
- 5- Dennery PA, Seidman D, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. NEJM, 2001;344: 581-590.
- 6- Dennery PA. Pharmacological intervention for the treatment of neonatal jaundice. Semin Neonatal, 2002;7 (2): 111-119.
- 7- Wang G, Shen H, Rajaraman G, Roberts MS, Gong Y, Jiang P, Burczynski F. Expression and antioxidant function of liver fatty acid binding protein in normal and bile-duct ligated rats. Eur J Pharmacol. 2007 Mar 29;560 (1): 61-8.
- 8- Brun S, Carmona MC, Mampel T, Viñas O, Giralt M, Iglesias R, Villarroya F. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha induce the expression of the uncoupling protein-3 gene in skeletal muscle: a potential mechanism for the lipid intake-dependent activation of uncoupling protein-3 gene expression at birth. Diabetes. 1999 Jun;48 (6): 1217-22.
- 9- Martin dale. Complete drug reference. 32th ed;2004: 1271-1272.
- 10- Dennery PA. Pharmacological intervention for the treatment of neonatal jaundice. Semin Neonatal, 2002;7 (2): 111-119.
- 11- Zahedpasha Y, Ahmadpour-Kacho M, Hajiahmadi M, Naderi S. Effect of clofibrate in jaundiced full-term infants: a randomized clinical trial. Arch Iran Med. 2007 Jul;10 (3): 349-53.
- 12- Sakha SH, Gharehbaghi MM, Rahbani ME. The effect of clofibrate with phototherapy in late pre-term newborns with non-hemolytic jaundice. Indian J Med Sci. 2009 May;63 (5): 174-9.
- 13- Eghbalian F, Pourhossein A, Zandevakili H. Effect of clofibrate in non-hemolytic indirect hyperbilirubinemia in full term neonates. Indian J Pediatr. 2007 Nov;74 (11): 1003-6.
- 14- Mohammad-zadeh A, Farhat AS, Iran-pour R. Effect of clofibrate in jaundiced term newborns. Indian J Pediatr. 2005 Feb;72 (2): 123-6.
- 15- Moslehi M.A., pishva N. Determination of effect of low dose vs moderate dose clofibrate on decreasing serum bilirubin in healthy term neonates. Iranian Journal of pediatrics. 2007; 17 (2): 108-112.
- 16- Gabilan JC. Pharmacologic treatment of neonatal jaundice. A new approach. Arch Pediatr, 1998;5 (11): 1274-1278.
- 17- Bourget P, Broise I, Quinquis-Desmaris V, Gabilan JC. Pharmacokinetics of clofibrate in jaundiced newborn infant at term. Arch Pediatr. 1995;2 (8): 722-728.

Effect of Different Doses of Clofibrate on Neonatal Jaundice

*Eghbalian F¹, Aalam Ghomi Tabataei N², Monsef AR³

Received: 27 Feb 2011

Accepted: 27 Jul 2011

Abstract

Background: Present study was performed to assess effect of different dose of clofibrate on neonatal jaundice

Materials & Methods: In a controlled randomized clinical trial, 132 neonates who admitted in the neonatal ward of Beasat hospital of Hamedan city with diagnosis of non-hemolytic indirect hyperbilirubinemia during a 9 months period (winter 87 till spring 88) were classified completely random in 3 groups: In the first group (control) only phototherapy was done as therapeutic management, in the second group (sample group 1), low dose oral clofibrate (25 mg/kg) and phototherapy was prescribed, and in third group (sample group 2) moderate dose oral clofibrate (50 mg/kg) and phototherapy was prescribed. In all 3 groups, total and indirect bilirubin level was measured at the beginning of therapy and then 12, 24, 36 and 48 hours after therapeutic management. All neonates were visited in outpatient clinic 2 days after discharge. Data was analyzed with SPSS software version 17.

Results: There was no significant difference in age, sex, and mean total bilirubin of referred patients of studied groups ($P > 0.05$). 12, 24 and 36 hours after starting therapy, mean total bilirubin was significantly lower in sample group 1 and 2 than control group ($P < 0.05$), but no significant difference was seen between two sample groups 1 and 2 ($P > 0.05$). Mean total bilirubin was significantly lower in group 1 and 2 than control group ($P = 0.004$ and $P = 0.001$ respectively), but no significant difference was seen between sample group 1 and 2 ($P = 0.524$). Mean admission duration and phototherapy duration was significantly lower than control ($P < 0.05$), but there was no significant difference between sample group 1 and 2 ($P < 0.05$). There was not any report about side effects of clofibrate consumption.

Conclusion: Because there was no difference prescribing low or moderate dose of oral clofibrate in lowering bilirubin level and also decreasing phototherapy and admission duration it is suggested to use lower doses of drug for preventing possible complications.

Keywords: clofibrate, Neonatal Hyperbilirubinemia.

1- (*Corresponding Authors) Professor of Pediatrics, Besat Hospital, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.

Tel: +98 918 1190121 E-mail: eghbalian_fa@yahoo.com

2- Researcher, Resident of Pediatrics, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.

3- Associate Professor of pathology, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.