

بررسی تاثیر کلوپیرات بر زردی نوزادان

دکتر فاطمه قطبی*^۱، دکتر منوچهر تقی لو^۱، دکتر آذر گشب^۲

^۱ گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲ گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: هیپربیلیروبینمی یکی از مشکلات شایع دوران نوزادی است، که اگر اقدامی در مورد آن صورت نگیرد، در موارد شدید می‌تواند منجر به کرن ایکتروس شود. کلوپیرات یک تحریک کننده آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز است که به عنوان پایین‌آورنده بیلیروبین در نوزادان با هیپربیلیروبینمی غیرکونژوگه پیشنهاد شده است. هدف از این مطالعه تعیین اثرات درمانی کلوپیرات بر زردی غیر همولیتیک نوزادان فول‌ترم بود.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده، نوزادان فول‌ترم سالم مبتلا به ایکتر غیرهمولیتیک در دو گروه مورد یا گروه کلوپیرات ($n=50$) و گروه شاهد ($n=50$) مورد بررسی قرار گرفتند. هر دو گروه فوتوتراپی دریافت می‌کردند. نوزادان دو گروه مشابه سازی شدند. به گروه مورد کلوپیرات به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از راه خوراکی تجویز شد، در حالی که گروه شاهد فقط فوتوتراپی دریافت کردند. سطح سرمی بیلیروبین توتال و غیرمستقیم در بدو ورود و ساعات ۱۲، ۲۴ و ۴۸ اندازه‌گیری شد و تغییرات آن با آزمون من-ویتنی U مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی بیلیروبین توتال در ساعات ۱۲، ۲۴ و ۴۸ در گروه کلوپیرات به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود ($p=0/001$). در ساعت ۴۸ بستری، ۴۸ درصد از نوزادان گروه مورد در مقابل ۱۶ درصد از گروه شاهد، بیلیروبین مساوی یا کمتر از ۱۲ میلی‌گرم درصد داشتند و قابل ترخیص بودند ($p<0/001$). تا ۷۲ ساعت پس از مصرف دارو، عوارضی بروز نکرد.

نتیجه‌گیری: تک‌دوز کلوپیرات به همراه فوتوتراپی در درمان هیپربیلیروبینمی غیرهمولیتیک نوزادی موثرتر از فوتوتراپی به تنهایی است و سبب کاهش روزهای بستری می‌گردد.

واژگان کلیدی: زردی نوزادی، کلوپیرات، ایکتر غیرهمولیتیک، کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده.

مقدمه

بیلیروبین معمولاً در اثر افزایش تولید آن، کاهش حذف از بدن و یا افزایش سیکل انتروهپاتیک، یا مخلوطی از آن‌ها افزایش می‌یابد (۲،۳). فوتوتراپی در تمام دنیا برای کاهش زردی‌های متوسط به کار می‌رود (۴). اگر چه بعضی عناصر فارماکولوژیک مثل شارکول خوراکی، متالوپورفیرین‌ها، و کلوپیرات برای درمان زردی نوزادی پیشنهاد شده، مطالعات بیشتری برای تایید بی‌ضرر بودن و موثر بودن این داروها قبل از مصرف روتین آن لازم است (۲). کلوپیرات یک فعال کننده proxisome proliferator-activated receptors است و بنابراین این روی متابولیسم لیپیدها اثر می‌کند و باعث کاهش سطح کلسترول و تری‌گلیسریدهای سرم می‌شود و

زردی نوزادی شایع‌ترین مشکل دوران نوزادی است، به طوری که حدود ۶۰ درصد نوزادان فول‌ترم دچار زردی غیرهمولیتیک می‌شوند. میزان بروز هیپربیلیروبینمی شدید در نوزادان آسیایی نسبت به سایر نقاط دنیا بالاتر است و در صورت عدم مداخلات درمانی ممکن است منجر به کرن ایکتروس شود (۱). در نوزادان،

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه اطفال، دکتر فاطمه قطبی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۳/۲۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱/۲۱

نوزادان دو گروه از نظر متغیرهایی مانند سن حاملگی، وزن تولد، نحوه زایمان، جنس نوزادان، سن بستری، میزان هموگلوبین و میزان بیلیروبین در بدو ورود مشابه سازی شدند.

به شیرخواران در گروه کلوفیبرات علاوه بر فوتوتراپی یک دوز به میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کلوفیبرات به صورت خوراکی تجویز شد. گروه شاهد فقط فوتوتراپی دریافت می کردند. بیلی روبین توتال، مستقیم و غیرمستقیم دو گروه در ساعت های ۱۲، ۲۴ و ۴۸ اندازه گیری شد و اندازه گیری بیلی روبین تا وقتی میزان آن به ۱۰ میلی گرم درصد برسد، ادامه یافت. شخص انجام دهنده آزمایش هیچ گونه اطلاعی از این که نمونه مربوط به کدام گروه است، نداشت. تمامی بیماران تا ۷۲ ساعت بعد از ترخیص از نظر برگشت ایکتر و یا عوارض احتمالی دارو مانند اسهال و یا کم آبی تحت نظر قرار گرفتند.

داده ها توسط نسخه ۱۳ نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مقایسه تغییرات غلظت بیلی روبین در ساعات ۱۲، ۲۴ و ۴۸ نسبت به ساعت صفر در هر یک از گروه های تجربی و شاهد به طور مجزا از آزمون t زوجی استفاده شد. برای مقایسه میانگین تغییرات بیلی روبین توتال در ساعت های ۱۲، ۲۴ و ۴۸ نسبت به ساعت صفر بین دو گروه از آزمون من ویتنی U استفاده شد. p-value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

این پژوهش روی ۱۰۰ نوزاد واجد شرایط که به نسبت مساوی در دو گروه شاهد و مورد (دریافت کننده کلوفیبرات) تقسیم شده بودند، انجام گرفت. خصوصیات نوزادان دو گروه در جدول ۱ آمده است و نشان می دهد که نوزادان دو گروه از نظر وزن، سن حاملگی مادر، میزان هموگلوبین، سن و میزان اولیه بیلی روبین مشابه هستند.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرها در گروه های تجربی و شاهد

P-value	شاهد (n=۵۰)	مورد (n=۵۰)	
NS*	۳۲۲۴±۴۸۰	۳۱۹۹±۳۷۰	وزن (گرم)
NS	۳۸/۰۸±۰/۸۲	۲/۳۸±۰/۹۵	سن حاملگی (هفته)
NS	۱۵/۷۶±۰/۹۰	۱۵/۶۱±۰/۹۷	هموگلوبین (mg/dL)
NS	۴/۶±۰/۱۵	۳/۸±۰/۱۶	سن مراجعه (روز)
NS	۱۷/۴۴±۰/۹۲	۱۷/۳۶±۰/۹۴	بیلیروبین توتال (mg/dL)

* Not significant

میانگین بیلی روبین توتال در گروه شاهد، در ساعت صفر ۱۶/۵۳ میلی گرم درصد بود که در ساعت ۱۲ به ۱۶/۴۴

سال ها به عنوان پایین آورنده چربی ها در بالغین استفاده می شده است (۵،۶). این دارو هم چنین می تواند سبب افزایش کونژوگاسیون و دفع بیلیروبین شود (۷) و برای درمان هیپر بیلیروبینمی پیشنهاد شده است (۶،۸). تجویز کلوفیبرات به عنوان داروی آنتی لیپیدمیک در بالغین، با عوارضی مانند تهوع، اختلالات گوارشی، استفراغ و مدفوع شل همراه بوده است. در نوزادان استفاده از یک دوز واحد به میزان صد میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در نوزادان مبتلا به ایکتر غیر همولیتیک با عوارضی همراه نبوده است (۸).

لذا به منظور تعیین اثر کلوفیبرات خوراکی در کاهش زردی غیر همولیتیک در نوزادان فول ترم سالم، این تحقیق روی نوزادان بستری در بخش اطفال بیمارستان طالقانی تهران در سال ۱۳۸۶ انجام گرفت.

مواد و روشها

این کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده، بر روی ۱۰۰ نوزاد (۵۰ نفر در گروه مورد و ۵۰ نفر در گروه شاهد) که از نیمه فروردین ۱۳۸۶ لغایت آخر اسفند همان سال به علت زردی در بخش اطفال بیمارستان طالقانی بستری شدند، انجام شد.

نوزادان فول ترم (سن حاملگی بین ۳۷-۴۱ هفته)، سالم (بدون علائم بیماری عفونی و یا هر گونه ابنورمالیتی)، دارای وزن ۲۵۰۰-۴۰۰۰ گرم و شیر مادرخوار دارای بیلی روبین توتال بین ۱۴-۱۹/۹ میلی گرم درصد و فاقد نشانه های همولیز در آزمایش خون وارد مطالعه شدند.

در صورت وجود علائم بالینی و یا آزمایشگاهی عفونت، هر گونه ابنورمالیتی، دهیدراتاسیون، کمبود گلوکز-۶ فسفات (G6PD)، ناسازگاری ABO، تست کومیس مثبت، تاریخچه دریافت فنوباربتال چه توسط مادر و چه توسط نوزاد، بیلی روبین غیر مستقیم بیش از ۲ میلی گرم درصد و بیلی روبین توتال بیش از ۱۹/۹ میلی گرم درصد، نوزادان از مطالعه حذف می شدند.

پس از کسب اجازه از والدین، نوزادان به طور تصادفی بر اساس شماره های تخت زوج و فرد به دو گروه تقسیم شدند: گروه کلوفیبرات (n=۵۰) و گروه شاهد (n=۵۰). تمام نوزادان دو گروه فوتوتراپی دریافت می کردند و در صورت رسیدن بیلی روبین به عدد ۱۰ میلی گرم در صد فوتوتراپی قطع می شد. هر واحد فوتوتراپی چهار لامپ با نور آبی داشت و فاصله آنها از سطح نوزاد ۳۰ سانتی متر بود و لامپ های آنها پس از هر ۲۰۰۰ ساعت استفاده تعویض می شد.

یک دوز خوراکی کلوفیبرات به میزان ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به طور قابل توجهی سطح بیلیروبین را در ۴۸ ساعت اول بستری پایین می آورد و احتیاج به فوتوتراپی و بررسی بیلیروبین را کاهش می دهد (۸).

در بررسی دیگری که توسط فاطمه اقبالیان روی ۶۰ نوزاد فول ترم با ایکترو غیرهمولیتیک انجام شد، نوزادان به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. هر دو گروه فوتوتراپی دریافت می کردند. سطح بیلیروبین گروهی که یک دوز کلوفیبرات خوراکی به میزان ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کرده بودند، نسبت به گروه شاهد در ساعت ۴۸ اول بستری به طور معنی داری کاهش نشان داد، به طوری که هیچ نوزادی در گروه کلوفیبرات بعد از ۴۸ ساعت بستری احتیاج به فوتوتراپی نداشت، در حالی که ۳۰ درصد نوزادان گروه شاهد در همین زمان هنوز احتیاج به فوتوتراپی داشتند (۹).

در مطالعه‌ای که توسط زاهدپاشا و همکاران روی دو گروه (هر گروه ۳۰ نفر) از نوزادان فول ترم مبتلا به زردی انجام شد، نوزادانی که ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن کلوفیبرات به صورت تک دوز دریافت کرده بودند، بعد از ۴۸ ساعت سطح سرمی بیلیروبین به طور معنی داری پایین تر از گروه شاهد بود. بعد از ۷۲ ساعت، ۸۳ درصد از نوزادان گروه کلوفیبرات و ۵۳ درصد گروه شاهد با بیلیروبین زیر ۱۰ میلی گرم درصد مرخص شدند و تفاوت معنی داری بین آنها وجود داشت (۱).

در یک بررسی دو سوکور که توسط محمدزاده و همکاران در مشهد انجام شد، ۵۲ شیرخوار کم وزن که همگی بدون عفونت، همولیز، آنومالی‌های مادرزادی و بیماری متابولیک بودند وارد مطالعه شدند. به یک گروه ۲۶ نفره از نوزادان فوق کلوفیبرات با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و به ۲۶ نفره گروه شاهد به همان حجم کلوفیبرات، آب مقطر از طریق لوله دهانی معده دادند. بیلیروبین در ساعات ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۹۶ اندازه گیری شد. این مطالعه نشان داد که فقط در ساعت ۲۴ میزان بیلیروبین به طور معنی داری در گروه کلوفیبرات پایین تر بود و مدت فوتوتراپی در گروه کلوفیبرات به طور معنی داری از گروه شاهد کمتر بود (۱۰).

Gaballero-Noguez و همکاران در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، ۳۰ نوزاد با هیپربیلیروبینمی غیر کونژوگه را در هفته اول زندگی بررسی کردند. این نوزادان به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول فنوباربیتال، گروه دوم کلوفیبرات و گروه سوم دارونما دریافت نمودند. هر سه گروه فوتوتراپی هم دریافت نمودند. بیلیروبین توتال و غیرمستقیم آنها در شروع درمان و ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد اندازه گیری شد.

میلی گرم درصد ($p=0/001$)، در ساعت ۲۴ به ۱۵/۵۶ میلی گرم درصد ($p=0/001$) و در ساعت ۴۸ به ۱۴/۰۲ میلی گرم درصد ($p=0/001$) رسید.

میانگین بیلیروبین توتال در گروه مورد، در ساعت صفر ۱۷/۳۶ میلی گرم درصد بود که در ساعت ۱۲ به ۱۵/۳۵ میلی گرم درصد ($p=0/001$)، در ساعت ۲۴ به ۱۳/۷۲ میلی گرم درصد ($p=0/001$) و در ساعت ۴۸ به ۱۱/۶۸ میلی گرم درصد ($p=0/001$) رسید.

میزان تغییرات بیلیروبین توتال بر حسب زمان پیگیری و به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۲ ارائه شده است و نشان می دهد که در ۳ زمان پیگیری، میزان کاهش بیلیروبین گروه مورد خیلی بیشتر از گروه شاهد است و حداقل آن در پیگیری ۴۸ ساعته گروه شاهد برابر ۳/۴۲ و در گروه مورد ۵/۶۷ بود که در گروه مورد حدود ۶۵ درصد کاهش بیشتری را نشان داد. آزمون من-ویتنی U اختلاف آماری معنی داری را بین دو گروه نشان داد.

جدول ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار تغییرات ایجاد شده در بیلیروبین توتال در ساعت های ۱۲، ۲۴ و ۴۸ نسبت به ساعت صفر در دو گروه تجربی و شاهد با یکدیگر

P-value	شاهد	مورد	
۰/۰۰۱	-۰/۹۰±۰/۵۶	-۲±۱/۴۴	ساعت ۱۲
۰/۰۰۱	-۱/۸۷±۱/۱۱	-۳/۶۳±۲/۱۶	ساعت ۲۴
۰/۰۰۱	-۳/۴۲±۱/۷۴	-۵/۶۷±۲/۰۸	ساعت ۴۸

هم چنین فراوانی بیماران قابل ترخیص با بیلیروبین کمتر از ۱۲ میلی گرم درصد در ساعت ۴۸ بستری در گروه مورد (۲۴ نفر؛ ۴۸ درصد) نسبت به گروه شاهد (۸ نفر؛ ۱۶ درصد) به طور معنی داری بیشتر بود ($p=0/001$). ۷۲ ساعت پس از ترخیص در هیچ یک از نوزادان عوارضی مشاهده نشد.

بحث

این کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده نشان داد که یک دوز واحد کلوفیبرات خوراکی به میزان ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در نوزادان فول ترم با هیپربیلیروبینمی غیرهمولیتیک به طور معنی داری سبب کاهش بیلیروبین غیرمستقیم در ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت اول بستری نسبت به گروه شاهد شده و به همین دلیل روزهای بستری در بیمارستان هم به طور معنی داری نسبت به شاهد کاهش می یابد. مطالعه Lindenbaum در سال ۱۹۸۵ نشان داد که

گروه شاهد فقط فوتوتراپی دریافت کردند. میانگین سطح سرمی بیلیروبین توتال در ساعت‌های ۱۲، ۲۴ و ۴۸ درمان به‌طور معنی‌داری در گروه کلوفیبرات در مقایسه با گروه شاهد پایین‌تر بود و هم‌چنین مدت زردی و احتیاج به فوتوتراپی کمتر بود (۱۳).

لازم به ذکر است که در هیچ یک از مطالعات فوق عوارضی به دنبال تجویز کلوفیبرات مشاهده نشد. یافته‌های این مطالعه همانند مطالعات سایر محققین نشان داد که کلوفیبرات منجر به کاهش بیلیروبین غیرمستقیم و هم‌چنین سبب کاهش روزهای بستری در بیمارستان می‌شود.

قدردانی و تشکر

بدین وسیله از سرکار خانم نسرین مقدم در کادر پرستاری که این تحقیق با وجود همکاری مجدانه ایشان به ثمر رسید، صمیمانه تشکر می‌گردد.

در گروه کلوفیبرات و فنوباریتال، سطح بیلیروبین در ساعت ۴۸ و ۷۲ به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دارونما پایین‌تر بود (۱۱). اشکال این مطالعه در تعداد کم نمونه‌های آن است که از ارزش مطالعه می‌کاهد و برای تعمیم نتایج آن به حجم نمونه بیشتری نیاز است.

در یک بررسی دو سوکور، کلوفیبرات که یک تحریک‌کننده بیلیروبین گلوکونیل ترانسفراز است به نوزادان فول‌ترم با زردی غیرهمولیتیک داده شد. در ۴۷ نوزادی که یک دوز خوراکی کلوفیبرات دریافت کرده بودند، سطح بیلیروبین بعد از ۱۶ ساعت درمان به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از سطح بیلیروبین در گروه شاهدی بود که فقط روغن ذرت دریافت کرده بودند. به علاوه مدت یرقان و احتیاج به فوتوتراپی در گروه کلوفیبرات کاهش یافته بود (۱۲).

محمدزاده و همکاران در مطالعه‌ای دیگر به ۳۰ نوزاد یک دوز خوراکی کلوفیبرات به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن به علاوه فوتوتراپی تجویز نمودند. در حالی که ۳۰ نوزاد

REFERENCES

- 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;10:349-53.
- Denery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatal* 2002;7:111-19.
- Rubaltelli FF. Current drug treatment options in neonatal hyperbilirubinemia and the prevention of kernicterus. *Drugs* 1998;56:23-30.
- Hosono S, Ohno T, Kimoto H, et al. Effect of albumin infusion therapy on total and unbound bilirubin values in term infants with intensive phototherapy. *Pediatr Int*. 2001; 43(1): 8-11
- Brun S, Carmona MC, Mampel T, Viñas O, Giralto M, Iglesias R, et al. Activators peroxisome proliferator-activated receptor-alpha induces the expression of the uncoupling peritein -3 gene expression at birth. *Diabetes* 1999;48:1217-22.
- Bourget P, Broise I, Quinquis-Desmaris V, Gabilan JC. Pharmacokinetics of clofibrate in jaundiced newborn infants at term. *Arch Pediatr* 1995;2:722-28.
- Kutz K, Kandler H, Gugler R, Fevery J. Effect of clofibrate on the metabolism of bilirubin, bromosulphophthalein and indocyanine green and on the biliary lipid composition in Gilbert's syndrome. *Clin Sci (Lond)* 1984;66:389-97.
- Lindenbaum AM, Delaporte B, Benattar C, Dehan M, Magny JF, Gerbet D, et al. Preventive treatment of jaundice in preterm newborn infants with clofibrate. Double blind controlled therapeutic trial. *Archi Fr Pediatr* 1985;42:759-63.
- Eghbalian F, Poorhosain A, Zandevakili H. Effect of Clofibrate in non-hemolytic indirect hyperbilirubinemia in full-term neonates. *Indian J Pediatr* 2007;74:1003-1006.
- Mohammadzadeh A, Farhat AS, Jafarzadeh M, Mirzarahimi M, Esmaeli H, Amiri R. Prophylactic effect of clofibrate in low birth weight neonates hyperbilirubinemia. *J Chinese Clin Med* 2008;3:140-44.
- Caballero-Noguéz B, Hernández PS, Rodríguez JBE, Quiróz MM, Flores IC. Chlorifibrate effect associated with phototherapy on bilirubin concentration in newly-born babies. *Rev Mex Pediatr* 2001;68:176-80.
- Lindenbaum A, Hernandez X, Vial M, Benattar C, Dehan M, Magny JF, et al. Preventive treatment of jaundice in premature newborn infants with clofibrate. Double blind controlled therapeutic trial. *Arch Fr Pediatr* 1981;38:867-73.
- Mohammadzadeh A, Farhat AS, Iranpour R. Effect of clofibrate in jaundiced term newborns *Indian J Pediatr* 2005;72:123-26.