

ผลลัพธ์และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการให้ยา Ibuprofen ในการรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะ PDA ในโรงพยาบาลนครพนม

แพทย์หญิงธัญลักษณ์ แจ่มเจริญกุล

หน่วยงานกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลนครพนม ถนนอภิบาลบัญชา อ.เมือง นครพนม 48000

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลลัพธ์และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการให้ยา Ibuprofen ในการรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะ PDA ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤตโรงพยาบาลนครพนม และเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดทุกรายในโรงพยาบาลนครพนม

วัสดุและวิธีการ: รูปแบบการวิจัยเป็นแบบ Retrospective descriptive study ศึกษากลุ่มประชากรทารกเกิดก่อนกำหนดทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PDA และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา Ibuprofen ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต โรงพยาบาลนครพนม ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2561 – 31 ธันวาคม 2564 โดยเก็บรวบรวมวิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย อาการแสดงของผู้ป่วย ประสิทธิภาพของการรักษา รวมถึงภาวะแทรกซ้อนในระยะสั้นหลังการรักษา (ในช่วงที่มีการรักษาตัวอยู่ที่โรงพยาบาล)

ผลการศึกษา: พบอุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดร้อยละ 5.2 ยา Ibuprofen มีประสิทธิภาพในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA ร้อยละ 87.5 พบผลข้างเคียงของยาร้อยละ 27.0 และไม่พบอัตราการตายจากการให้ยา Ibuprofen ในผู้ป่วย PDA

ข้อสรุป: การรักษาด้วยยา Ibuprofen มีประสิทธิภาพร้อยละ 87.5 ผลข้างเคียงน้อยและไม่รุนแรงและไม่พบอัตราการตายจากการให้ยา Ibuprofen ในผู้ป่วย PDA

คำสำคัญ: patent ductus arteriosus, ทารกคลอดก่อนกำหนด, ibuprofen

Outcome and complication rate of Ibuprofen treatment in premature infant with PDA in Nakhon Phanom Hospital

Thanyalak Ngaecharoenkul MD.

Department of Pediatrics, Nakhon Phanom Hospital, Nakhon Phanom province 48000

Abstract

Objectives: To study the outcome and incidence of complications of Ibuprofen administration in the treatment of preterm infants with PDA in the neonatal intensive care unit, Nakhon Phanom Hospital and to study incidence of PDA among all preterm infants in Nakhon Phanom Hospital.

Materials& Methods: A retrospective descriptive study cohort of all preterm infants diagnosed with PDA and ibuprofen treated in the neonatal intensive care unit, Nakhon Phanom Hospital from January 1st, 2018 to December 31st, 2021 by collecting and analyzing data, including general information and basic patient information. Patient's symptoms the effectiveness of the treatment including short-term complications after treatment (during the hospital stay)

Results: The incidence of PDA in preterm infants was 5.2%. Ibuprofen had 87.5% efficacy in PDA closure. 27.0% adverse effect was observed and no mortality from Ibuprofen was observed in PDA patients.

Conclusion: Ibuprofen treatment was 87.5 percentage effective, with few and mild side effects and no mortality from ibuprofen was found in PDA patients.

Keywords: *patent ductus arteriosus, preterm infant, ibuprofen*

ความสำคัญ

Patent ductus arteriosus (PDA) เป็นหลอดเลือดแดงที่ต่อระหว่างหลอดเลือด Pulmonary artery และหลอดเลือด Aortic artery ที่โดยปกติสามารถปิดตัวเองหลังคลอด แต่ในบางรายหลอดเลือดนี้ไม่มีการปิด โดยเฉพาะในทารกคลอดก่อนกำหนด อุบัติการณ์ของเส้นเลือดเกิน PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนด พบมีสูงถึงร้อยละ 9.4-26^{10,11} ส่งผลให้เกิดปัญหาภาวะหัวใจวายตามมา ทำให้เพิ่มอัตราการตายในทารกแรกคลอดก่อนกำหนด จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา มีการศึกษาพบว่ายา Ibuprofen มีประสิทธิภาพในการปิด PDA ร้อยละ 46-95^{1-8,10,11} ส่วนในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาก็มีการรักษาโดยการผ่าตัดต่อไป

ในประเทศไทยมีการศึกษา พบว่ายา Ibuprofen มีประสิทธิภาพในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA ร้อยละ 46-78.5^{8,10,11} มีการศึกษาของโรงพยาบาลภูมิพลในเรื่องอุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 33 สัปดาห์ พบมีร้อยละ 26 ความสำเร็จของการรักษาด้วยยา Indomethacin ร้อยละ 70⁹ จากการศึกษาของโรงพยาบาลพระปกเกล้า จ.จันทบุรี พบอุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดร้อยละ 9.4 ความสำเร็จของการรักษาด้วยยา Ibuprofen ร้อยละ 78.5 พบผลข้างเคียงของยาร้อยละ 11.4¹¹

อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาหรือเก็บข้อมูลผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีเส้นเลือดเกิน PDA ในโรงพยาบาลนครพนม ว่ามีอุบัติการณ์มากน้อยเพียงใด รวมถึงประสิทธิภาพในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA ในทารกเกิดก่อนกำหนดจากการใช้ยา Ibuprofen และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

ดังนั้น การวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการรักษาด้วยยา Ibuprofen ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะ PDA ในแผนกกุมารเวชกรรมและนำผลการศึกษามาปรับปรุงแนวทางปฏิบัติในการดูแลทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะดังกล่าวต่อไป

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการวิจัย: Retrospective descriptive study

กลุ่มประชากรที่จะศึกษา ศึกษากลุ่มประชากรทารกเกิดก่อนกำหนดทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PDA และได้รับการรักษาด้วย Ibuprofen ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต โรงพยาบาลนครพนม ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2561 – 31 ธันวาคม 2564

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครวิจัยเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria) เวชระเบียนทั้งหมดของทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PDA และได้รับการรักษาด้วยยา Ibuprofen ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต โรงพยาบาลนครพนม ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2561 – 31 ธันวาคม 2564 มีจำนวน 48 คน ซึ่งผู้วิจัยจะนำข้อมูลทั้งหมดมาประมวลผล

เกณฑ์การแยกอาสาสมัครวิจัยออกจากโครงการ (Exclusion Criteria)

1. ทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดซับซ้อน
2. ความผิดปกติแต่กำเนิดหลายประการหรือซับซ้อน
3. มีข้อห้ามของการให้ยา Ibuprofen ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะลำไส้เน่าอักเสบ เกล็ดเลือดต่ำภาวะไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น
4. เวชระเบียนที่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์

วิธีการศึกษา ผู้วิจัยได้เสนอโครงการวิจัยผ่านคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน โรงพยาบาลนครพนม และได้ใบรับรองการอนุมัติ NP-EC11-No.24/2565 โดยผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลทารกเกิดก่อนกำหนด ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PDA และได้รับการรักษาด้วยยา Ibuprofen ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต โรงพยาบาลนครพนม ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2561 – 31 ธันวาคม 2564 ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุครรภ์ที่คลอด (Gestational age: GA) โดยอายุครรภ์ <37 สัปดาห์ อายุ เพศ น้ำหนักแรกคลอดและโรคร่วม
2. อาการแสดงของผู้ป่วย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ Hemodynamic significant PDA (กลุ่มที่มีอาการหัวใจวาย) และ No hemodynamic significant PDA (กลุ่มที่ไม่มีอาการ)
3. ประสิทธิภาพของการรักษา คือ เส้นเลือดเกิน PDA ปิด ในระยะเวลา 7 วันจากการฟังเสียง murmur โดยการให้ยา Ibuprofen ขนาดยาตามมาตรฐาน คือ 10 mg/kg/dose ในวันแรก และ 5 mg/kg/dose ในวันที่ 2 และ 3 (รวมทั้งหมด 3 วัน) โดยคิดเป็นร้อยละ
4. ภาวะแทรกซ้อนในระยะสั้นหลังการรักษา (ในช่วงที่มีการรักษาตัวอยู่ที่โรงพยาบาล) โดยเก็บข้อมูลในด้าน อัตราตาย ผลข้างเคียงจากการให้ยาว่ามีอะไรบ้างและพบร้อยละเท่าใด

การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis) ข้อมูลพื้นฐาน รายงานเป็น Median and range อภิบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนด ประสิทธิภาพของการรักษาและภาวะแทรกซ้อน รายงานการเกิดเป็นร้อยละ

ผลการศึกษา

ในการศึกษานี้เป็นการศึกษาในรูปแบบ Retrospective descriptive study ศึกษาในผู้ป่วยเด็กทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะเส้นเลือดหัวใจเกิน PDA และได้รับการรักษาด้วยยา Ibuprofen ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต โรงพยาบาลนครพนม ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2561 – 31 ธันวาคม 2564 รวมเป็นระยะเวลา 3 ปี ตรวจพบ PDA 57 คน จากผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนด (GA < 37 weeks) ทั้งหมดจำนวน 1099 คน คัดออกทั้งหมด 9 คน จากมีโรคหัวใจชนิดซับซ้อน 1 คน ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (UGIB) 3 คน ภาวะลำไส้เน่าอักเสบ (NEC) 4 คน และเสียชีวิต 1 คน จึงได้จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 48 คน

จากการศึกษาพบอุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนด 57 คน ใน 1099 คน (ร้อยละ 5.2) โดยกลุ่มผู้ป่วยเส้นเลือดหัวใจเกิน PDA มีลักษณะพื้นฐานตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (N = 57)

Demographic data	Number (57)	Percentage
Gestational age (week)		
Mean±SD	31.3±2.9	
Median (IQR)	31(29-33)	
MIN - MAX	25-36	
Age (day)		
Mean±SD	7.9±7.2	
Median (IQR)	5(3-10)	
MIN - MAX	1-32	
Birth weight (grams)		
Mean±SD	1,677.3±509.6	
Median (IQR)	1,580(1,300-2,070)	
MIN - MAX	830-2,890	
Male	21	36.8
Birth weight (grams)		
>500-999	3	5.3
1000-1499	23	40.4
1500-1999	15	26.3
2000-2499	12	21.0
	4	7.0

>=2500		
Asphyxia	7	12.3
Respiratory distress syndrome	53	93.0
Sepsis	42	73.7
Necrotizing enterocolitis	4	7.0
Interventricular hemorrhage	5	8.8
Shock	0	0
Congenital pneumonia	0	0

ตารางที่ 2 ทารกเกิดก่อนกำหนด อายุครรภ์ < 37 สัปดาห์ (N=1099) แยกตามน้ำหนักและอายุครรภ์

Demographic data	Number (1099)	Percentage
Birth weight (grams)		
< 1500	144	13.1
≥ 1500	955	86.9
Gestational age (weeks)		
< 34	513	46.7
≥ 34	586	53.3

ตารางที่ 3 ผู้ป่วยตามลักษณะ Hemodynamic significant PDA ที่ได้รับยา Ibuprofen (N=48)
แยกตามน้ำหนักและอายุครรภ์

	Total PDA ที่ได้รับยา Ibuprofen (N=48)	Hemodynamic significant PDA (N=17)	Non- hemodynamic significant PDA (N=31)	<i>p</i> -value
Birth weight (grams)				
<1500	21	9	12	0.259
≥1500	27	8	19	
Gestational age (weeks)				
<34	35	13	22	0.478
≥34	13	4	9	

ตารางที่ 3 แบ่งผู้ป่วยตามลักษณะ Hemodynamic significant PDA แยกตามน้ำหนักและอายุครรภ์ พบว่าน้ำหนักแรกเกิดที่น้อยกว่า 1500 grams ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิด Hemodynamic significant PDA เมื่อเทียบกับน้ำหนักที่มากกว่า 1500 grams ในผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนด เช่นเดียวกับอายุครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนด โดยแบ่งอายุครรภ์ออกเป็น 2 กลุ่ม คือน้อยกว่า 34 weeks และมากกว่า 34 weeks ก็ไม่พบความแตกต่างของการเกิด Hemodynamic significant PDA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

ตารางที่ 4 ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา Ibuprofen

Medical	Frequency	Percentage
Number	48	84.2
Success	42	87.5
Failure	6	12.5
Gestational age (week)		
Mean±SD	31.3±2.9	
Median (IQR)	31(29.5-33.5)	
MIN - MAX	25-36	
The day started Ibuprofen		
(day of life)		
Mean±SD	7.4±7.4	
Median (IQR)	5(3-9.5)	
MIN - MAX	0-32	
Death	3	6.3
Complication	13	27
Upper Gastrointestinal Bleeding	4	8.3
Necrotizing enterocolitis	9	18.6
Acute kidney injury	0	0
Others		

ตารางที่ 4 พบว่ายา Ibuprofen มีประสิทธิภาพในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA ร้อยละ 87.5 พบผลข้างเคียงของยาทั้งหมด 13 คน คิดเป็นร้อยละ 27 คือเลือดออกทางเดินอาหาร (UGIB) 4 คน (ร้อยละ 8.3) ลำไส้เน่าอักเสบ (NEC) 9 คน (ร้อยละ 18.6) และอาการดีขึ้นหลังหยุดยาทุกคน จากการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดเกิน PDA เสียชีวิตทั้งหมด 3 คน (ร้อยละ 6.3) โดยคนแรกพบว่าเสียชีวิตจากภาวะ sepsis with DIC ร่วมกับ Klebsiella pneumoniae และอีก 2 คน เสียชีวิตจาก sepsis with septic shock ซึ่งไม่ได้เป็นผลโดยตรงจากการมีเส้นเลือดหัวใจเกิน PDA และจากการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่หลังได้ยาแล้วเส้นเลือดเกิน PDA ไม่ปิด จำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 12.5 ซึ่ง 3 ใน 6 คน เกิดภาวะแทรกซ้อนส่งผลให้เสียชีวิตดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น อีก 3 รายพบมี Hemodynamic significant PDA และอายุที่ตรวจพบ PDA และได้รับยาอยู่ที่ day of life 7 -8

อภิปราย

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายา Ibuprofen ประสบผลสำเร็จในการปิดเส้นเลือดหัวใจเกิน PDA ร้อยละ 87.5 (95%CI 74.8, 95.3) ซึ่งค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาตามที่ได้อ้างอิงมาก่อนหน้าคือร้อยละ 46-78.5^{1-8,10,11} โดยจะพบว่าการศึกษาก่อนหน้านี้มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย คือ ผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนด 15 คนที่ได้ยา Ibuprofen และเส้นเลือดหัวใจ PDA ปิด 7 คน คิดเป็นร้อยละ 46.67⁸ และ 7 ใน 9 คน คิดเป็นร้อยละ 78¹⁰ แต่จะพบใกล้เคียงกับการศึกษาของโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี คือ ประสบผลสำเร็จสูงถึงร้อยละ 78.5¹¹ ซึ่งพบว่าการศึกษานี้มี mean GA และ mean BW ใกล้เคียงกัน จึงทำให้การรักษาด้วยยาประสบความสำเร็จใกล้เคียงกันด้วย แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ทำการ Echocardiogram แต่ใช้การฟัง murmur เพื่อประเมินผลของการรักษาภายใน 7 วันหลังได้ยา ส่วนผลข้างเคียงของยาที่พบในโรงพยาบาลนครพนม พบ 13 คน และดีขึ้นหลังหยุดยาทุกราย บ่งชี้ว่า สามารถนำมาใช้ในการรักษาเส้นเลือดหัวใจเกิน PDA ได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

จากการศึกษาพบอุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนด 57 คนใน 1,099 คน (ร้อยละ 5.2) โดยกลุ่มทารกเกิดก่อนกำหนด ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัมมีอุบัติการณ์เกิด PDA มากที่สุดคือ 26 คนใน 144 คน (ร้อยละ 18) แต่จากการศึกษานี้พบว่าน้ำหนักแรกเกิดที่น้อยไม่สัมพันธ์กับการเกิด Hemodynamic significant PDA เมื่อเทียบกับน้ำหนักที่มากกว่าในผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนด เช่นเดียวกับอายุครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนด ในกลุ่มอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ และมากกว่า 34 สัปดาห์ ก็ไม่พบความแตกต่างของการเกิด Hemodynamic significant PDA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ซึ่งบ่งชี้ให้เห็นว่าควรเฝ้าระวังการดูแลรักษาและติดตามอาการของเส้นเลือดหัวใจเกิน PDA ในทารกเกิดก่อนกำหนดทุกราย โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม

ข้อสรุป

การรักษาเส้นเลือดหัวใจเกิน PDA ในทารกเกิดก่อนกำหนดในโรงพยาบาลนครพนม โดยใช้ยา Ibuprofen ประสิทธิภาพสำเร็จร้อยละ 87.5 พบผลข้างเคียงร้อยละ 27 และไม่รุนแรง อุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลนครพนม ในผู้ป่วยทารกคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 5.2 โดยกลุ่มทารกเกิดก่อนกำหนด ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัมมีอุบัติการณ์เกิด PDA มากที่สุดคือ ร้อยละ 18 ข้อจำกัดในการศึกษานี้ ได้แก่ จำนวนประชากรมีจำนวนน้อย เมื่อแยกวิเคราะห์ตามกลุ่มย่อย ข้อเสนอแนะ คือ มีการประสานงานหรือร่วมมือกันในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มนี้ในเครือข่ายเขตสุขภาพที่ 8 อาจทำให้ได้ข้อมูลครบถ้วนขึ้น และได้กลุ่มประชากรมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณบุคลากรหน่วยงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลนครพนม ที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัย และรวบรวมข้อมูลทางสถิติของหน่วยงานกุมารเวชกรรม เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณนายแพทย์เกรียงไกร ประเสริฐ นายแพทย์เชี่ยวชาญ โรงพยาบาลนครพนม ที่ให้คำปรึกษาวิธีการทางสถิติ เพื่อการวิเคราะห์ข้อมูล และการนำเสนอข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 2000 Sep 7;343(10):674-81.
2. Van Overmeire B. The use of ibuprofen in neonates in the treatment of patent ductus arteriosus. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003 Apr;(135):23-7.
3. Fakhraee SH, Badiie Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2007 Oct;9(5):399-403.
4. Cherif A, Jabnoun S, Khrouf N. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Am J Perinatol*. 2007 Jun;24(6):339-45
5. Sivanandan S, Bali V, Soraisham AS, Harabor A, Kamaluddeen M, Effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol* 2013;30:745-50.
6. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Systemic Review* 2020 Feb 11;2(2):CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub8.
7. Jinmiao Lu, MS,^a Qin Li, MS,^a Lin Zhu, MS,^a Chao Chen, MD,^b and Zhiping Li, MD^{a,*}
Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug; 98(31): e16689.
Published online 2019 Aug 2. doi: 10.1097/MD.00000000000016689
8. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai* 2003;86(Suppl3):563-9.
9. Jirasakuldeeh V, Anuroj K, Layangkool P. Incidence of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants of gestational age less than 33 weeks at NICU Bhumibol Adulyadej Hospital between 2005-2007. *Royal Thai Air Force medical gazette* 2009;55:17-27.

10. 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;85(Suppl4):S1252-8.
11. Wasana P. Outcome and complication rates of PDA clipping and Ibuprofen/Indomethacin in the neonates at Prapokklao Hospital. J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center, Vol.37 No.1 Jan.-Mar. 2020.