

Comparing the effects of prednisolone and promethazine in the treatment of hyperemesis gravidarum: a double-blind, randomized clinical trial

Basirat Z¹, Barat Sh^{1*}, Moghadamnia AA²

1- Fatemeh-Zahra Fertility and Infertility Reproductive Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, I. R. Iran.

2- Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I. R. Iran.

Received October 1, 2011; Accepted May 14, 2012

Abstract:

Background: Nausea and vomiting during pregnancy is one of the most frequent obstetric problems of unknown etiology and there is no definitive treatment for it. The purpose of this study was to compare the effects of prednisolone and promethazine in the treatment of hyperemesis gravidarum.

Materials and Methods: This double-blind clinical trial study was conducted on 70 pregnant women, with a singleton pregnancy at less than 16 weeks of gestation, with hyperemesis gravidarum. Women were randomly divided into two groups to receive either prednisolone (5mg) or promethazine (25mg) three times daily; they received capsules with similar shapes but different codes. The dose of medication was tapered down after the first week and it was discontinued after two weeks. Finally, women were studied for relapse symptoms during the treatment and two weeks post-treatment.

Results: There was a significant difference in the improvement of symptoms between the two groups during the course of treatment and also two weeks post-treatment ($P=0.001$). Moreover, there was no significant difference between the two groups in the frequency of nausea and vomiting during the first 4 days, in the 14th day of the treatment and 2 weeks post-treatment ($P=0.07$).

Conclusion: Results show that both prednisolone and promethazine are effective to control hyperemesis gravidarum.

Keywords: Prednisolone, Promethazine, Hyperemesis gravidarum, Nausea and vomiting, Pregnancy

* Corresponding Author.

Email: shahnaz_barat200@yahoo.com

Tel: 0098 911 323 2958

Fax: 0098 011 122 38284

IRCT Registration No. IRCT201104231760N12

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences November, 2012; Vol. 16, No 5, Pages 414-419

Please cite this article as: Basirat Z, Barat Sh, Moghadamnia AA. Comparing the effects of prednisolone and promethazine in the treatment of hyperemesis gravidarum: a double-blind, randomized clinical trial. *Feyz* 2012; 16(5): 414-9.

مقایسه اثر پردنیزولون و پرومتازین در درمان استفراغ‌های شدید دوران بارداری: یک کارآزمایی بالینی دوسوکور

زهرا بصیرت^۱، شهناز برات^{۲*}، علی اکبر مقدم‌نیا^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: تهوع و استفراغ بارداری یک مشکل شایع با علت ناشناخته و بدون روش درمان قطعی است. هدف از این مطالعه مقایسه اثر پردنیزولون و پرومتازین در کنترل استفراغ‌های شدید بارداری بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۷۰ خانم باردار، یک قلو کمتر از ۱۶ هفته با تهوع و استفراغ شدید انجام شد. بیماران به‌طور تصادفی در دو گروه درمان با پرومتازین ۲۵ میلی‌گرم و پردنیزولون ۵ میلی‌گرم سه بار در روز قرار گرفتند. داروها در کپسول‌های یک شکل با کد متفاوت دریافت شد. یک هفته پس از شروع درمان دوز دارو تدریجاً کم شد و پس از دو هفته قطع گردید. بیماران در روزهای درمان و دو هفته بعد از قطع دارو از نظر عود بیماری بررسی شدند.

نتایج: در هر دو گروه بهبود وضعیت در تمام روزهای درمان و ۲ هفته بعد از قطع درمان نسبت به قبل از درمان از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/001$). بهبود دفعات تهوع و استفراغ در روزهای اول تا چهارم و روز ۱۴ دوره درمان و ۲ هفته بعد از قطع درمان بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌داری نداشت ($P=0/07$).

نتیجه‌گیری: پردنیزولون و پرومتازین در کنترل تهوع و استفراغ شدید بارداری موثر بودند و در این زمینه اختلاف معنی‌داری باهم نداشتند.

واژگان کلیدی: پردنیزولون، پرومتازین، استفراغ بارداری، تهوع و استفراغ، حاملگی

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره شانزدهم، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۱، صفحات ۴۱۹-۴۱۴

مقدمه

تهوع و استفراغ شدید بارداری در مواردی مانند چند قلوبی، بیماری‌های ترفوبلاستیک حاملگی، تریپلوئیدی، سندروم داون و هیدروپس فتالیس افزایش می‌یابد [۳]. استفراغ شدید بارداری سومین علت بستری زنان باردار بوده و سالانه هزینه سنگینی را بر سیستم بهداشتی کشورهای مختلف تحمیل می‌کند [۴]. تعریف استفراغ شدید بارداری شامل استفراغ‌های دائمی همراه با کاهش وزن بیش از ۵ درصد وزن حاملگی و کتونوری بدون ارتباط با دیگر عوامل می‌باشد و تظاهرات بالینی آن شامل استفراغ‌های پایدار، دهیدراتاسیون، کتونمی، کتونوری، اسیدوز ناشی از گرسنگی، آلكالوز ناشی از استفراغ، اختلال الکترولیت به‌خصوص هیپوکالمی، کاهش وزن بیش از ۵ درصد و آسیب کبدی و کلیوی می‌باشد [۵-۸]. تهوع و استفراغ شدید بارداری ممکن است اثرات منفی بر سلامت مادر و جنین به‌همراه داشته باشد. مالوری ویس، پنوموتوراکس، پره اکلامپسی، محدودیت رشد جنین و افزایش مورتابلیتی جنین از عوارض این بیماری می‌باشد [۹-۱۱]. تهوع و استفراغ حاملگی به فاکتورهای متعددی وابسته بوده و هنوز اتیولوژی آن ناشناخته باقی مانده است. مطالعات انجام شده عوامل بیولوژیک و سایکولوژیک متعددی را در ایجاد آن موثر دانسته‌اند. عوامل بیولوژیک از قبیل افزایش سطوح سرمی هورمون‌های استروئیدی و HCG و اختلال حرکتی معده در اوایل حاملگی

تهوع و استفراغ بارداری در ۸۰ درصد موارد بین هفته چهارم تا هفتم بارداری ایجاد شده و به‌جز در ۱۰ درصد موارد تا هفته بیستم بارداری به‌تدریج خودبه‌خود بهبود می‌یابد [۱]. گرچه اکثر زنان باردار تهوع و استفراغ را تحمل می‌کنند و بیشتر در هنگام صبح تهوع و استفراغ دارند و از این رو نیز به آن بیماری صبحگاهی (Morning Sickness) نیز گفته می‌شود، ولی درصدی از زنان باردار گرفتار شکل شدید حملات استفراغ می‌شوند و به‌همین جهت به آن استفراغ شدید بارداری اطلاق می‌شود [۲]. استفراغ شدید بارداری (Hyperemesis Gravidarum) بیماری وخیم و تحلیل برنده‌ای است که در ۰/۳ تا ۲ درصد زنان باردار دیده می‌شود [۱].

^۱ دانشیار، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری فاطمه الزهراء (س)، دانشگاه علوم پزشکی بابل

^۲ استادیار، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری فاطمه الزهراء (س)، دانشگاه علوم پزشکی بابل

^۳ استاد، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

* نشانی نویسنده مسئول:

بابل، مرکز آموزشی درمانی آیه الله روحانی، گروه زنان و زایمان

تلفن: ۰۹۱۱ ۳۳۳۲۹۵۸ | دورنویس: ۰۱۱۱۲۳۳۸۲۸۴

پست الکترونیک: shahnaz_barat200@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۷/۹ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۱/۲/۲۵

همگی در ایجاد تهوع و استفراغ شدید حاملگی نقش دارند [۱۵-۱۱]. درمان‌های رایج بسته به شدت علائم متفاوت بوده و طیفی از درمان از تغییر رژیم غذایی تا داروهای ضد استفراغ، بستری در بیمارستان و تغذیه ویریدی را شامل می‌شود [۱۳]. استفاده از دارو به دلیل احتمال تراتوژن بودن مصرف داروها در نیمه اول بارداری می‌بایست در مواردی که خطر مهمی زندگی و سلامت مادر را تهدید می‌کند در دسنور کار قرار گیرد و در صورت امکان از داروهای استفاده شود که حداقل خطر را داشته باشند. البته اکثر داروهای پر مصرف در خلال حاملگی جز گروه C طبقه بندی FDA قرار می‌گیرند [۱۶] و پردنیزولون به‌عنوان یک کورتیکواستروئید جز گروه A و پرومتازین نیز به‌عنوان یک داروی ضد استفراغ جز گروه C می‌باشد [۱۷]. خادم و فرازمنند گزارش کرده‌اند که مصرف متیل پردنیزولون و پرومتازین خوراکی هر دو در درمان تهوع و استفراغ شدید حاملگی موثر بوده و در این زمینه متیل پردنیزولون موثرتر از پرومتازین می‌باشد [۱۶]. برخی مطالعات نیز تاثیر معنی‌داری برای کورتیکواستروئیدها در مقایسه با دارونما گزارش نکرده‌اند [۱۸، ۱۹]. این مطالعه با هدف مقایسه پردنیزولون و پرومتازین در استفراغ‌های شدید دوران بارداری انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کار آزمایشی بالینی تصادفی به‌صورت دو سوکور با طرح موازی انجام شد. جامعه مورد بررسی بیماران مبتلا به تهوع و استفراغ شدید بارداری بودند که به بیمارستان شهید یحیی نژاد مراجعه کرده بودند. معیار ورود شامل زنان باردار ۱۸ تا ۳۵ ساله، شکم اول یا دوم، سن حاملگی کمتر از ۱۶ هفته طبق تاریخ آخرین قاعدگی و سونوگرافی، بیش از ۳ بار استفراغ در روز با عدم پاسخ به درمان سرپایی، کاهش وزن بیش از ۳ کیلوگرم و یا کتون ادرار مثبت بود. معیار خروج شامل وجود بیماری داخلی هم‌زمان، مصرف داروهای ضد استفراغ در سه روز اخیر، وجود مول هیداتیفرم، حاملگی دو قلوبی و مصرف قرص آهن بود. بیماران مورد مطالعه پس از بستری NPO شدند و برای همه بیماران آزمایش کتون ادرار، عملکرد تیروئید و کبد و سدیم، پتاسم و قند خون ناشتا انجام شد و تحت مایع درمانی به مقدار ۳۰۰۰ میلی‌لیتر در ۲۴ ساعت از سرم رینگر یا دکستروز سالیین قرار گرفتند و تا شروع تمایل به غذا یا مایعات شرایط NPO ادامه یافت. بیماران به‌صورت تصادفی در دو گروه درمانی ۳۵ نفره قرار گرفتند؛ گروه اول ۵ میلی‌گرم پردنیزولون

به‌صورت کپسول ۳ بار در روز و گروه دیگر ۲۵ میلی‌گرم پرومتازین به‌صورت کپسول ۳ بار در روز به‌مدت یک هفته دریافت کردند و در هفته دوم در هر دو گروه هر ۳ روز یک کپسول کم می‌شد تا به‌تدریج درمان در آخر هفته دوم قطع شد. بیماران در روز اول، دوم، سوم، چهارم، چهاردهم (پایان درمان) و روز ۲۸ (دو هفته بعد از قطع درمان) از نظر دفعات تهوع و استفراغ در روز مورد بررسی قرار گرفتند. داروهای پرومتازین و پردنیزولون در کپسول‌های یک شکل در بخش فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل تهیه شده بود. تمامی افراد با رضایت در مطالعه شرکت کردند و از همه آنها رضایت گرفته شد. این مطالعه با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل انجام شد. یک نفر در گروه درمانی پردنیزولون (به‌دلیل عدم مراجعه) و ۹ نفر (۷ مورد به‌دلیل عدم مراجعه و ۲ مورد به‌علت عدم تحمل دارو) در گروه پرومتازین از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۳۴ نفر در گروه پردنیزولون و ۲۶ نفر در گروه پرومتازین مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌های به‌دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۲ و آزمون‌های t ، Mann-Whitney، Chi-square و Wilcoxon مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین سنی زنان در دو گروه درمانی پرومتازین و پردنیزولون به‌ترتیب $23/6 \pm 4/7$ و $24/7 \pm 5/8$ سال بود ($P=0/95$) میانگین سن حاملگی نیز در دو گروه درمانی پرومتازین $9/8 \pm 1/8$ هفته) و پردنیزولون $10/4 \pm 2/3$ هفته) اختلاف معنی‌داری نداشت ($P=0/302$). مقدار کاهش وزن در گروه درمانی پرومتازین $4/2 \pm 2/2$ و پردنیزولون $3/9 \pm 2/5$ کیلوگرم بود که اختلاف معنی‌داری نداشت ($P=0/685$). در هیچ یک از بیماران اختلال الکترولیتی مشاهده نشد. نتایج مطالعه نشان داد که در هر دو گروه درمانی پردنیزولون و پرومتازین وضعیت تهوع و استفراغ در تمام روزهای بعد از درمان و ۲ هفته بعد از قطع درمان نسبت به قبل از درمان از نظر آماری (با استفاده از آزمون Wilcoxon) معنی‌دار بود ($P=0/001$). وضعیت تهوع و استفراغ قبل از شروع درمان و روزهای اول تا چهارم بعد از درمان و در انتهای درمان یعنی روز ۱۴ بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. هم‌چنین، وضعیت تهوع و استفراغ ۲ هفته بعد از قطع درمان نیز بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- میانگین و انحراف معیار سن زنان (سال)، سن حاملگی (هفته) و مقدار کاهش وزن (کیلوگرم) در دو گروه درمانی

پرومتازین و پردنیزولون				
نام متغیر	گروه	تعداد	$\bar{X} \pm SD$	P
سن (سال)	پرومتازین	۳۴	۲۳/۶±۴/۷	۰/۹۵
	پردنیزولون	۲۶	۲۴/۷±۵/۸	
سن حاملگی (هفته)	پرومتازین	۳۴	۹/۸±۱/۸	۰/۳۰۲
	پردنیزولون	۲۶	۱۰/۴±۲/۳	
کاهش وزن	پرومتازین	۳۴	۴/۲±۲/۲	۰/۶۸۵
	پردنیزولون	۲۶	۳/۹±۲/۵	

بحث

این مطالعه با هدف مقایسه اثر کورتیکواستروئید و پرومتازین در کنترل استفراغ‌های شدید دوران بارداری انجام شد و نتایج مطالعه ما نشان داد که هر دو روش درمانی تجویز پردنیزولون و پرومتازین سبب کاهش شدت تهوع و استفراغ در روزهای بعد از شروع درمان شده بود. دفعات تهوع و استفراغ در روزهای اول تا چهارم بعد از درمان و در انتهای درمان یعنی روز ۱۴ در دو روش درمانی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. مطالعات انجام شده بیان‌گر تأثیر پردنیزولون و پرومتازین در کنترل تهوع و استفراغ شدید بارداری می‌باشند. در برخی مطالعات پرومتازین موثرتر از پردنیزولون و در برخی دیگر پردنیزولون در کنترل علائم موثرتر از پرومتازین بوده است. Lamont و Sanu نتیجه گرفتند که هیچ دسته داروی ضد تهوع و استفراغ با توجه به اثرات مفید آنها بر دیگری ارجح نیست [۲۰]. در مطالعه Sheehan قدم اول در درمان تهوع و استفراغ شدید بارداری پیریدوکسین و متوکلوپرامید بوده است و در صورت عدم پاسخ به درمان پروکلورپرازین، پریدنیزولون، پرومتازین و اندانسترون پیشنهاد شده است. در این مطالعه مایع درمانی نیز باعث بهبود علائم شده است [۲۱]. در مطالعه‌ای که توسط خادم و فرازمنند انجام شده بود گزارش گردید که یک دوره درمان کوتاه مدت با پردنیزولون در درمان تهوع و استفراغ شدید بارداری موثرتر از درمان با پرومتازین می‌باشد [۱۶]. Taylor و Moran در مطالعه خود نتیجه گرفتند که درمان با پردنیزولون تهوع و استفراغ شدید بارداری را به سرعت بهبود می‌بخشد [۱۸]. در مورد تأثیر پردنیزولون در کنترل علائم به نظر می‌رسد کورتیکواستروئیدها اثر ضد تهوع را از طریق اثر بر منطقه تریگر واقع در ساقه مغز اعمال می‌دارند، گرچه نقش این منطقه در پاتوفیزیولوژی تهوع و استفراغ کاملاً شناخته شده نیست [۱۸]. یافته‌های مطالعه حاضر بیان‌گر تأثیر دو داروی فوق در کنترل تهوع و استفراغ شدید دوران بارداری می‌باشد. کورتیکواستروئیدها

در تهوع و استفراغ شدید بارداری باعث بهبود علائم بالینی شده و در مواردی که در حین کاهش مقدار دارو علائم بیمار عود نماید، با تجویز دوباره دارو علائم بهبود می‌یابد [۲۲] در مطالعه‌ای که توسط Ziaei و همکاران انجام شده بود گزارش گردید که اگرچه پرومتازین سریع‌تر از پردنیزولون سبب کاهش علائم تهوع و استفراغ شدید بارداری می‌گردد، ولی در درمان طولانی‌تر اثرات پرومتازین و پردنیزولون شبیه به هم است [۲۳] که در مورد اثرات درمان طولانی مدت نتیجه شبیه به مطالعه ما می‌باشد. پرومتازین دارای اثرات ضد هیستامینی است که این اثرات احتمالاً با فعالیت ضد موسکارینی مرکزی باعث بروز اثرات ضد استفراغ و سرگیجه می‌گردد [۱۶]. علاوه بر تأثیر بر منطقه تریگر ساقه مغز ممکن است مکانیزم استفراغ بارداری عدم کفایت نسبی غده آدرنال باشد که به علت عدم کفایت محور هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال، علائم شبیه بیماری آدیسون ایجاد می‌شود. در تایید این مطلب گزارش شده است که حتی دوز پایین دارو در حد ۲۵ میلی‌گرم کورتیزون نیز باعث تهوع و استفراغ شدید شده است [۲۰]. نکته جالب توجه در گزارشات نشان‌دهنده تأثیر درمان خوراکی کورتیکواستروئید حتی در فرم‌های شدید استفراغ بارداری بوده است. در صورت عدم تحمل درمان خوراکی فرمول‌های تزریقی نیز موثر بوده است [۲۴]. در مطالعه Tan و همکاران هر دو داروی پرومتازین و متوکلوپرامید به یک اندازه در درمان تهوع و استفراغ شدید بارداری موثر بوده‌اند. و اثرات نامطلوب دارویی در مورد پرومتازین بیشتر بوده است. اثرات خواب‌آلودگی، گیجی، کاهش تون عضلانی در استفاده از پرومتازین را عامل مهمی برای کاهش استفاده از آن ذکر می‌کنند [۲۵]. Mazzotta و همکاران پروتکل-های مختلف درمانی در تهوع و استفراغ بارداری را مورد بررسی قرار دادند. در ۷ مطالعه کارآزمایی بالینی، آنتی هیستامین‌ها در درمان کاملاً موثر بوده و موجب کاهش میزان شکست درمان و کاهش عود علائم شدند [۲۶]. هم‌چنین، در مطالعه Mikovich و همکاران این دسته دارویی کاملاً در تهوع و استفراغ بارداری موثر بوده و هیچ‌گونه ناهنجاری جنینی به‌همراه نداشته است [۲۷]. Mazzotta و Magee طی بررسی مطالعات آینده‌نگر و گذشته‌نگر و مورد شاهدهی در مورد مصرف فنوتیازین‌ها شامل پرفنازین - پروکلورپرازین و فنوتیازین در تهوع و استفراغ بارداری هیچ عارضه‌ای مشاهده نمودند و بیان می‌کنند که این دسته دارویی در فرم شدید تهوع و استفراغ بارداری کاملاً موثر بوده است [۲۶]. از طرف دیگر بیان شده است دلایل کمی وجود دارد که استروئیدها درمان موثری در استفراغ‌های که به داروهای دیگر پاسخ ندهاند، باشند [۲۸]. در مطالعه Snokusare ذکر شده است که استفاده از

اختلاف نتایج با مطالعات دیگر می‌تواند مربوط به استفاده از متیل پردنیزولون تزریقی به جای پردنیزولون خوراکی، اختلاف تعداد نمونه‌ها و طول مدت مطالعه باشد. شواهد زیادی در مورد تاثیر مناسب گلوکوکورتیکوئیدها در تهوع و استفراغ شدید بارداری موجود است [۳۴،۳۲،۲۳،۲۲،۱۸].

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که پردنیزولون و پرومتازین هر دو در کنترل تهوع و استفراغ شدید بارداری موثر بوده و اختلاف معنی‌داری با هم ندارند و با توجه به اینکه پردنیزولون جزء دسته داروئی A در بارداری می‌باشد [۲۱] در شرایط ایجاد عوارض خواب‌آلودگی و بی‌حالی پرومتازین می‌تواند از پردنیزولون استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل از طرح تحقیقاتی شماره ۲۴۷ واحد پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل بوده است. بدین‌وسیله از واحد پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل که حمایت علمی و مالی این طرح تحقیقاتی را عهده‌دار بوده و دکتر فرح اقتصادی که در جمع‌آوری اطلاعات قبول زحمت کردند و از بخش فارماکولوژی دانشگاه که در آماده‌سازی کپسول‌ها ما را یاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

References:

- [1] Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993; 43(371): 245-8.
- [2] Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ* 2011; 342: d3606.
- [3] Goodwin TM. Hyperemesis Gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(3): 597-605.
- [4] Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy the problem of perception- Is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5 Suppl Understanding): S182-3.
- [5] Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: A registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26 (4): 291-302.
- [6] Hallak M , Tsalamandris K , Dombrowski M, Isada MB, Prydo PG, Evang MI. Hyperemesis Gravidarum. Effects on fetal outcome. *J Reprod Med* 1996; 41(11): 871-4.
- [7] Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in Hyperemesis Gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55(3): 231-5.

استروئید در درمان استفراغ دوران بارداری مورد بحث است و این دارو باید برای موارد خیلی شدید و طولانی که به درمان‌های دیگر پاسخ نداده‌اند، استفاده شود [۲۹]. Bsat و همکاران توصیه نموده‌اند پاسخ درمانی در تهوع، استفراغ بارداری با استفاده از درمان‌های ترکیبی نسبت به درمان تک دارویی بهتر است و تجویز همزمان پیریدوکسین - متوکلوپرومید بهتر از درمان تک دارویی با پروکلپرازین یا پرومتازین بوده است [۳۰]. بنابراین می‌توان در موارد شدیدتر بودن علائم در صورت عدم پاسخ به یک درمان، درمان ترکیبی را پیشنهاد نمود. در بررسی وضعیت عود پس از درمان مشخص شد که وضعیت تهوع و استفراغ ۲ هفته بعد از قطع درمان نیز بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. در مطالعه Bondok و همکاران استروئید در درمان تهوع و استفراغ شدید کاملاً موثر بوده است. هم‌چنین، میزان عود در درمان با استروئید نسبت به متوکلوپرومید کمتر بوده است [۳۱]. در مطالعه‌ای که توسط Yost و همکاران انجام شده بود میزان عود تهوع و استفراغ شدید بارداری بعد از درمان با کورتیکواستروئید در مقایسه با گروه دارونما شبیه به هم بود [۳۲]. در مطالعه Safari و همکاران [۲۲] و مطالعه خادم و فرازمنند [۱۶] میزان عود بیماری در گروه پرومتازین بیشتر از گروه درمان با متیل پردنیزولون بوده است. در مطالعه Niebyl استفاده از متیل پردنیزولون جهت کنترل تهوع و استفراغ موفق‌تر از پرومتازین بوده است. هم‌چنین، تفاوتی در میزان بستری مجدد در بیمارانی که پرومتازین یا متوکلوپرومید یا گلوکوکورتیکوئید دریافت کرده‌اند وجود نداشت [۳۳]. بخشی از

- [8] Bailit JL. Hyperemesis Gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (3pt1): 811-4.
- [9] Zhang J, Cai WW. Severe vomiting during pregnancy: antenatal correlates and fetal outcomes. *Epidemiology* 1991; 2(6): 454-7.
- [10] Wood P, Murray A, Sinha B, Godley M, Goldsmith HY. Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum case reports. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90 (6): 583-6.
- [11] Gross S, Librach C, Ceutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(4): 206-9.
- [12] Rabeneck L, McCullough LB, Wray NP. Ethically justified clinically comprehensive guidelines for percutaneous endoscopic gastrotomy tube placement. *Lancet* 1997; 349 (9050): 496-9.
- [13] Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, Owyany C. Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996; 27(3 pt 1): G 506-14.

- [14] Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroentrol Clin North Am* 1998; 27(1): 123-51.
- [15] Quinla JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician* 2003; 68(1): 121-8.
- [16] Khadem N, Farazmand T. Comparison of the effect of methylprednisolone and promethazine in the treatment of hyperemesis gravidarum 2001- 02. Iranian *J Obstet Gynecol Infertility* 2004; 7(2): 22-7. [in Persian]
- [17] Sheehan P. Hyperemesis gravidarum-assessment and management. *Aust Fam Physician* 2007; 36(9): 698-701.
- [18] Moran P, Taylor R. Management of hyperemesis gravidarum: the importance of weight loss as a criterion for steroid therapy. *QJM* 2002; 95(3): 153-8.
- [19] Chan LY, Lam MH, Lau TK, Chin RK. Successful treatment of recurrent, intractable hyperemesis gravidarum with methylprednisolone. A case report. *J Reprod Med* 2003; 48(4): 293-5.
- [20] Sanu O, Lamont RF. Hyperemesis gravidarum: pathogenesis and the use of antiemetic agents. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(5): 737-48.
- [21] Sheehan P. Hyperemesis gravidarum Assessment and management. *Aust Fam Physician* 2007; 36(9): 698-701.
- [22] Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(4): 921-4.
- [23] Ziaei S, Hosseiney FS, Faghihzadeh S. The efficacy low dose of prednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(3): 272-5.
- [24] Chan GC, Wilson AM. Complications of the use of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(6): 507-9.
- [25] Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115(5): 975-81.
- [26] Mazzotta P, Magee LA. A Risk-Benefit Assessment of Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Drugs* 2000; 59(4): 781-800.
- [27] Milkovich L, Van den Berg BJ. An evaluation of the teratogenicity of certain antineuseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125(2): 244-8.
- [28] Poon SL. Towards evidence –based emergency medicine: Best Bets from the Manchester Royal Infirmary. Bet 2: Steroid therapy in the treatment of intractable hyperemesis gravidarum. *Emerg Med* 2011; 28(10): 898-900.
- [29] Snokusare S. The clinical management of hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(6): 1183-92.
- [30] Bsat FA, Hoffman DE, Seubert DE. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatal* 2003, 23(7): 531-5.
- [31] Bondok RS, El sharnouby NM, Eid HE, Abd Elmaksoud AM. Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum. *Crit Care Med* 2006; 34(11): 2781-3.
- [32] Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102(6): 1250-4.
- [33] Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010; 363(16): 1544-50.
- [34] Nelson-piercy C, Fayers P, de Swiet M. Randomised, double-blind, Placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2001; 108(1): 9-15.