مقایسه اثرات نیفیدپین و سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس

دکتر فریبا بهنام فر[1] ،دکتر میترا بهرشی [1]،دکتر منصوره صمیمی [1]،
طاهره مازوچی [2]،سید غلامعباس موسوی [3]

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بالای زایمان زودرس وعوارض شناخته شده آن و وجود گزارشهایی که تاثیر مثبت نیفیدپین و سولفات منیزیم را در پیش گیری از زایمان زودرس مطرح نموده اند و با توجه به تفاوتی که در قیمت و نحوه مصرف این دو دارو وجود دارد و به منظور مقایسه اثرات درمانی نیفیدپین و سولفات منیزیم در پیش گیری از زایمان زودرس این تحقیق بر روی مراجعه کنندگان زایشگاه شبیه خوانی کاشان طی سالهای ۷۹-۱۳۷۷ انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه با روش کارآزمایی بالینی (Clinical trial) بر روی بیماران با حاملگی بین ۳۷-۲۰ هفته و مبتلا به انقباضات رحمی بستری در زایشگاه شبیه خوانی کاشان پس از حذف متغیرهای مخدوش کننده صورت پذیرفت .بیماران بطور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شده، گروه مورد تحت درمان با نیفیدپین و گروه شاهد تحت درمان با سولفات منیزیم قرار گرفتند .ضربان قلب جنین ،فشار خون مادر و عوارض مادری حین درمان ثبت می گردید .در صورت موفقیت درمانی وترخیص بیماران ،پی گیری بیماران هنگام مراجعه جهت زایمان صورت می گرفت که وزن هنگام تولد ،آپگار دقیقه پنجم ،تعداد زایمان نوزادان بستری شده و مدت بستری آنان ثبت گردیده و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته ها : گروهها به لحاظ سن مادر ، سن حاملگی ، پاریتی مشابه بودند . میزان تاخیر زایمانی در گروه نیفیدپین ۳۱/۷۲±۲۴ روز و در گروه سولفات منیزیم ۴۲/۰±۲۸/۹ بود. در گروه نیفیدپین ۷ نوزاد (۲۸ درصد) با میانگین ۶/۸۵ روز و در گروه سولفات منیزیم ۵ نوزاد (۲۰درصد) با میانگین ۷/۶ روز در بخش مراقبت ویژه نوزادان (NIGU) بستری شدند .میانگین وزن اختلافات فوق از نظر آماری معنی دار نبود . در هیچ کدام یک از گروهها دارو رافع نشد ولی میزان شکایات گروه سولفات منیزیم ۱۰۰ درصد و گروه نیفیدپین ۴۰ درصد بود (p<0/0001).

نتیجه گیری: با توجه به مشابه بودن تاثیر داروها در تاخیر زایمانی ومیانگین وزن هنگام تولد درهر دو گروه وبالاتر بودن عوارض دارو در گروه سولفات منیزیم وهزینه کمتر و نحوه تجویز آسانتر نیفیدپین ،استفاده از این دارو در پیش گیری از زایمان زودرس منطقی به نظر می رسد. در ضمن تحقیقات مشابه توصیه می گردد.

واژگان کلیدی: زایمان زودرس ، نیفیدپین ، سولفات منیزیم

۱-دانشگاه علوم پزشکی کاشان – گروه زنان و زایمان
۲-دانشگاه علوم پزشکی کاشان – گروه پاتولوژی
۳-دانشگاه علوم پزشکی کاشان – دانشکده بهداشت

مقدمه:

زایمان زودرس به ختم حاملگی در هفته های ۲۰ الی ۳۷ بارداری اطلاق می شود که می تواند به علت شروع خودبه خودی دردهای زایمان زودرس به عنوان شایعترین علت مرگ و میر شیرخواران از نظر ملی در نظر گرفته شده است و هزینه دلاری لازم برای مراقبت از کودکی با وزن کم یکی از جنبه های ناخوشایند نارسی است (۱) در حال حاضر ،اساس درمان در زایمان زودرس اجتناب از زایمان می باشد وداروهایی که انقباض های رحمی را کاهش داده یا از بین می برند به طور شایع به کار می رود که مهمترین آنها سولفات منیزیم ،مهار کننده های کانال کلسیم ،داروهای مقعد β و مهار کننده های پروستاگلاندین ها ،اتانول دیازوکسید و اخیرا آنتاگونیست های اکسی توسین می باشند (۳،۱) .از بین این داروها در حال حاضر سولفات منیزیم یکی از پرمصرف ترین داروها در ایران می باشد .اغلب پزشکان رفلکس ها ،تعداد تنفس برون ده ادراری و سطوح سرمی سولفات منیزیم را جهت جلوگیری از عوارض جدی هیپرمنیزیمی مونیتور می کنند (۳،۲). عوارض سولفات منیزیم شامل سطوح سمی آن است که باعث آپنه ،ایست قلبی و بلوک هدایت عصبی عضلانی می شود(۳) . در مقابل گروه دیگری از داروهای استفاده شده یعنی مهارکننده های کانال کلیسم از جمله نیفیدیپین می باشند که علاوه بر سهولت در مصرف (زیرزبانی ،خوراکی)، نتایج مطلوبی از آن در مقالات چندی به تایید رسیده است (٦) و در تحقیقات مختلف نشان داده شده که نیفیدیپین می تواند مانند دیگر داروهای توکولیتیک منجر به شلی عضلات رحم شود (٤،۱) و حتی نسبت به سولفات منیزیم موثرتر است (۲) و به لحاظ نظری می تواند داروی انتخابی در درمان زایمان زودرس باشد ،زیرا که به طور موثر باعث قطع انقباض های رحمی شده ، سریعاالاثر است. مصرف خوراکی دارد و در مطالعات انسانی کاهش پرفیوژن جفتی – رحمی آن که قبلا در مطالعات حیوانی به اثبات رسیده بود ، تایید شده است (۵) .با توجه به مطالب مذکور به منظور مقایسه اثرات درمانی و عوارض نیفیدیپین و سولفات منیزیم در مبتلایان به زایمان زودرس بستری شده در زایشگاه شبیه خوانی کاشان از بهمن ماه۱۳۷۷ تا مردادماه ۱۳۷۹ این تحقیق انجام گرفت.

مواد و روشها:

پژوهش حاضربا روش کارآزمایی بالینی (Clinical trial) صورت پذیرفت .بیماران با سن حاملگی ۳۷-۲۰ هفته حاملگی که دچار عوارض طبی از جمله دیابت ،بیماری های ریوی (آسم) ، بیماری قلبی – عروقی بودند و همچنین در صورتی که دچار کنده شدن زودرس جفت ،عفونت تایید شده داخل رحمی ،پاره بودن کیسه آب بودند در مطالعه قرار نگرفتند و چنانچه پس از زایمان ناهنجاری های مادرزادی وجود داشت یا ناهنجاری رحمی تایید می شد ،مورد از مطالعه حذف می گردید .اطلاعات ثبت شده از بیماران شامل :سن ، تاریخچه مامایی از جمله سن حاملگی ،تعداد حاملگی ترم قبلی ،تعداد سقط های قبلی ،سابقه زایمان زودرس ،شدت و میزان انقباض های هنگام پذیرش ،وضعیت معاینه سرویکس شامل دیلاتاسیون و افاسمان بود .بلافاصله پس از پذیرش بیماران با تجویز سریع ۵۰۰ سی سی سرم رینگر و سپس سرم قندی –

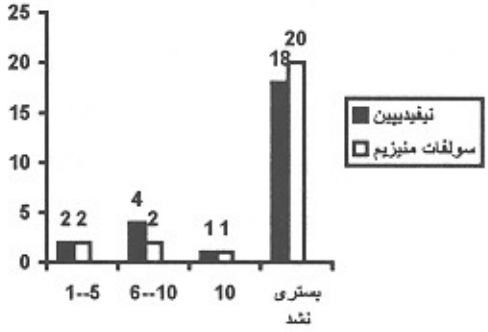
هیدره شده و پتید ،۵۰ میلی گرم عضلانی دریافت نمودند .آزمایش کامل ادرار از نظر رد عفونت ادراری ارسال شد ،در صورت ادامه انقباض های بیماران بر حسب مراجعه (Sequential) به طور تصادفی در یکی از دو گروه قرار گرفتند .گروه مورد با نیفیدیپین و در گروه شاهد با سولفات منیزیم درمان می شدند .در گروه مورد به بیماران هر ۱۵ دقیقه،۱۰ میلی گرم نیفیدیپین زیر زبانی (حداکثر ٤٠ میلی گرم در ساعت اول) تجویز و سپس هر ٤-۱ ساعت و بعد از آن برحسب شدت انقباض ها هر ٦-٤ ساعت ،۱۰mg نیفیدیپین خوراکی تجویز می شد .در صورت عود دوباره تجویز زیر زبانی و با فواصل کم به عمل می آمد . بیماران تا ٤٨ ساعت پس از قطع انقباض ها تحت نظر و سپس ترخیص شدند .فشار خون مادر و ضربان قلب جنین بلافاصله نیم ساعت و یک ساعت پس از هر تجویز ثبت گردید .در گروه سولفات منیزیم (شاهد) ،ابتدا ٤ گرم سولفات منیزیم به صورت وریدی یک جا (IV blous) با سرعت ۱ گرم در دقیقه تجویز و ادامه آن به صورت انفوزیون وریدی با دوز ۲ گرم در ساعت تا ۱۲ ساعت پس از قطع انقباض ها ادامه یافت و طی مدت درمان تعداد تنفس ،رفلکس های تاندونی عمقی (DTR) ،فشار خون ،برون ده ادراری و ضربان قلب جنین هریک ساعت ثبت گردید . بیماران تا ٢٤ ساعت پس از قطع دارو تحت نظر و سپس ترخیص شدند .در هر دو گروه جهت بلوغ ریوی ،دگزامتازون ۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت تا ٤ دوز تجویز می گردید .در صورتیکه انقباض ها پس از یک ساعت از شروع تجویز دارو با همان شدت یا شدتی بیشتر (از نظر قدرت ،فاصله و مدت) ادامه می یافت ،داروی تجویزی قطع وبیمار تحت درمان با داروی دیگر قرار می گرفت ولی در نهایت از مطالعه حذف می گردید .پی گیری بیماران به صورت بررسی پرونده بیماران هنگام مراجعه جهت زایمان بوده که در این زمان سن حاملگی ،جنس ، وزن آپگار دقیقه پنجم نوزاد و تعداد روزهای بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان ثبت می گردید .مادرانی که دچار ناهنجاری رحمی بودند یا نوزادانی که مبتلا به ناهنجاری های مادرزادی بودند از مطالعه حذف می شدند .همچنین بیمارانی که جهت زایمان به مراکز دیگر مراجعه می نمودند در صورت عدم امکان دستیابی به اطلاعات لازم نیز از مطالعه حذف می شدند .جهت بررسی نتایج از آزمون های t-test kolmogrov-smirnov ، Fischer و Chi-square، Mann whitney exact test ،استفاده گردید .

یافته‌ها

تحقیق بر روی ۵۰ نفر و در دو گروه ۲۵ نفری انجام گرفت .میانگین سنی در گروه نیفیدیپین (مورد) ۲۷ سال و در گروه سولفات منیزیم (شاهد) ۲۷/٦ سال بود .از لحاظ پاریتی در گروه مورد ،۱۳ نولی پار ودر گروه شاهد ،۹ نولی پار وجود داشت .میانگین سن حاملگی هنگام مراجعه در گروه مورد ۳۰/٥٦ هفته و در گروه شاهد ۳۲/۲۸ هفته بود .به این ترتیب گروهها با هم اختلافی نداشته یا اختلافات ناچیز آنها از نظر آماری معنی دار نبود . در بررسی میانگین روزهای تاخیر در زایمان در گروه نیفیدیپین ۲٤/۸ ± ۳۱/۷۲ روز و در گروه سولفات منیزیم ۲۸/۹ ± ٤۲ روز بود. یک اختلاف ۱۰/۲٤ روز در گروه سولفات منیزیم دیده شد که با

های آماری کولموگروف ،اسمیرنوف و سپس t-test اختلاف معنی دار بین دو گروه مشاهده نشد.

در گروه نیفدیپین ۷ نوزاد (۲۸ درصد) در NICU بستری شدند و در گروه سولفات منیزیم ۵ نوزاد (۲۰ درصد) .میانگین روزهای بستری نوزادان در گروه نیفدیپین ٦/٨٥ روز و درگروه سولفات منیزیم ۷/٦ روز بود که با استفاده از آزمونهای Mann whitney اختلاف معنی داری مشاهده نگردید .از این رو از مطالعه خارج شدند و در نهایت، ۸۷ پرسشنامه مورد تحلیل قرار گرفت.



نمودار ۱-توزیع فراوانی گروه نیفدیپین و سولفات منیزیم بر حسب تعداد نوزادان بستری شده و بستری نشده و روزهای بستری در NICU

میانگین وزن هنگام تولد در گروه نیفدیپین ، ۲۸/٤۷ گرم و در گروه سولفات منیزیم ،۲۸/۷۲ گرم بود که اختلاف معنی دار آماری ملاحظه نگردید .در هیچ یک از دو گروه عارضه جدی مادری که منجر به قطع درمان گردد ،مشاهده نگردید .وضعیت شکایات بیماران دو گروه در جدول (۱) ارایه گردیده و نشان می دهد که تمام بیماران (۱۰۰درصد) گروه سولفات منیزیم حداقل یک شکایت از جمله احساس عطش ،فلاشینگ ، سردرد ، سرگیجه ، تهوع ، استفراغ و ... را ذکر می کردند ولی در گروه نیفدیپین ۱۰ بیمار (٤۰ درصد) یک شکایت داشتند که این اختلاف با استفاده از آزمون فیشر معنی دار بود ($p<۰/۰۰۰۱$).

جدول ۱ – توزیع زنان مبتلابه زایمان زودرس برحسب شکایت و به تفکیک نوع درمان زایشگاه شبیه خوانی کاشان طی سال های ۷۹-۱۳۷۷

شکایت / گروه		سولفات منیزیم(شاهد) (n=۲۵)	نیفدیپین (مورد) (n=۲۵)
دارند	سردرد	۱۸ (۷۲)	٦ (۲٤)
	عطش	۲۵ (۱۰۰)	- (۰)
	فلاشینگ	۲۵ (۱۰۰)	- (۰)
	سرگیجه	۲ (۸)	٤ (۱٦)
	تهوع یااستفراغ	۱۸ (۷۲)	- (۰)
	تهوع+ سردرد	۱۲ (٤۸)	- (۰)
	فلاشینگ + سردرد + تهوع	۱۰ (٤۰)	- (۰)
	نفرات	۲۵ (۱۰۰)	۱۰ (٤۰)
ندارند		-	-

در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم ۱۱ نفر (٤٤درصد) در زمان ترم (۳۸ هفته یا بیشتر) زایمان کردند و درگروه نیفدیپین نیز ٤٤ درصد زایمان ترم وجود داشت و یا به تعبیر دیگر ،در ٥٦ درصد بیماران تعویق زایمان تا ترم امکان پذیر نشد .آپگار دقیقه پنجم نوزادان در هر دو گروه طبیعی بود (٦،٥،٤) .در گروه نیفدیپین دوره های هیپوتانسیو بیشتر بود که از نظر بالینی اهمیت

بیشتر بود که از نظر بالینی اهمیت نداشتند ولی هیچ گونه افت قابل توجه فشار خون که منجر بـه قطـع دارو گردد در هیـچ یـک از گروهـها دیـده نشـد . همچنین تغییرات ضربان قلب جنین در هر دو گـروه در محدوده قابل قبول بود .

بحث

این تحقیق نشان داد که میزان تاثیر نیفیدیپیـن و سولفات منیزیم در پیش گـیری از زایمـان زودرس مشابه می باشد که این نتیجه مشابه با نتیجـه گـیری Glock در سال ۱۹۹۳ بود که در ایـن مطالعـه بـه مقایسه اثرات نیفیدیپین و سولفات منیزیم در پیـش گیری از زایمان زودرس پرداخته شده است که هـر دو دارو در توقف دردهای زایمانی و تاخیر زایمـان به یـک انـدازه موفـق بودنـد (بـه ترتیـب ۹۲ و۹۳ درصد) (٤) .همچنیـن Vanدر سـال ۱۹۹۵ (٦) و Papatsonis در سال ۱۹۹۷ (۷) مطالعاتی جـهت مقایسه ریتودریـن و نیفیدیپیـن در پیـش گـیری از زایمان زودرس انجام دادنـد کـه در هـر دو حـال مطالعه نیفیدیپین از ریتودرین در تاخیر زایمان موفق تر بوده است .در پیشینه تحقیق مقاله ای کـه تـاثیر متفاوت آنها را گزارش کـرده باشـد در جسـتجوی مقالات یافت نگردید اما این سوال مطرح است کـه چرا این دو دارو یکسان عمل کرده اند که علـت آن می تواند آثارضدکلسیمی ایـن دو دارو باشـد (۱) . در مطالعه ما تعداد نوزادان بستری شـده در بخـش مراقبت ویژه نـوزادان (NICU) در هـر دو گـروه فاقد اختلاف معنی دار بود ولـی در نتـایج مطالعـه Papatsonis (۱۹۹۷) ذکر شد که تعداد نـوزادان بستری شده در NICU در گروه نیفیدیپین کمتر از ریتودرین (٦۸/٤درصد در تماس ۸۲/۱درصد) بـود (۷) .عواض مادری از جنبه های مهم درمـانی مـی باشد که علـی رغـم نیـاز بـه قطـع در بیمـاران در گروهـهای مـورد مطالعـه مـا ،عـوارض در گـروه سولفات منیزیم بیشتر بود که در مطالعه Glock در سال ۱۹۹۳ نیز ذکـر شـد گـروه تحـت درمـان بـا سولفات منیزیم به میزان بیشـتری دچـار درد قفسـه سینه گردیده و مجبور به قطع دارو شدند ،در حـالی که دوره های هیپوتانسیون کـه از نظـر بـالینی بـی اهمیت بود در گروه نیفیدیپین بیشتر بـه چشـم مـی خورد (٤) .شاید علت عوارض منجر بـه قطـع دارو در گروه سولفات منیزیم درتحقیق مذکور ،مصـرف دوز بالای دارو (٦ گـرم ابتـدا و سـپس ۳ گـرم در ساعت)باشد .از مهمترین مسایلی که در ارتبـاط بـا مصرف نیفیدیپین در پیش گیری از زایمـان زودرس مورد توجه بوده است ،اثرات این دارو بـر جریـان خون جفتی–رحمی و اثـرات آن بـر ضربـان قلـب جنین و آپگار هنگام تولد می باشد .در مطالعـه مـا هیچ گونه افت قابل توجهی در ضربان قلـب جنیـن دیده نشد و آپگـار دقیقـه پنجـم در هـر دو گـروه طبیعـی بـود (٦،٥،٤) .در مطالعـه Mari در سـال ۱۹۸۹ ،انـدازه گـیری حداکـثر سـرعت جریـان در شـریان هـای مغـزی میـانی ،کلیـوی ،داکتـوس ارتریوزوس ،شریان نافی ،دریچه آئورت و ریـوی و همچنین شریان های رحمی مادر ،قبـل و ۵ سـاعت پس از تجویز نیفیدیپین (۳۰ میلی گـرم و ۲۰ میلـی گرم پس از ٤ ساعت) انجام گرفـت و هیـچ گونـه تفاوت اساسی در سرعت جریـان امـواج خـون در عروق طی ۵ ساعت پس از تجویز دیده نشد و ذکـر گردید که درمان کوتاه مدت نیفیدیپین روی جریـان خون رحمی جفتی تاثیر نخواهـد داشـت (٦) و در مطالعه Papatsonis (۱۹۹۷) نیز آپگار نـوزادان و

،نتایج اولتراسوند داپلر انجام شده روی شریان نافی در دو گروه درمان شده با نیفدیپین و ریتودرین را مشابه ذکر کرد و عنوان نمود تغییرات واضح در جریان خون عروق جنینی توسط نیفدیپین ایجاد نگردید(۸) .که تمامی نتایج مذکوردال بر مصرف بی خطر آن روی سلامت جنین می باشد .نکته مهم دیگر میزان مقرون به صرفه بودن این روش های درمانی است که با توجه به بهای ۵۵ ریال جهت هر کپسول ۱۰ میلی گرمی نیفدیپین ،صرفه جویی ریالی قابل توجهی انجام می گیرد .همچنین روش ساده تجویز نیفدیپین (زیرزبانی ،خوراکی) و عدم نیاز به حضور فعال و مداوم یک پرستار یا پزشک جهت کنترل تجویز صحیح دارو آن چنان که در تجویز انفوزیون سولفات منیزیم ضروری است ،نیز دلیل دیگری بر ارجحیت درمانی با نیفدیپین می باشد .

نتیجه‌گیری

در پایان می توان نتیجه گیری نمود که نیفدیپین مانند سولفات منیزیم در پیش گیری از زایمان زودرس مفید بوده عوارض مادری کمتر ،هزینه کمتر ،روش تجویز ساده تری نسبت به سولفات منیزیم داشته و از نظر تاثیر بر ضربان قلب جنین ، آپگار هنگام تولد ،وزن هنگام تولد و تعداد نوزادان بستری در بخش NICU و میانگین روزهای بستری مشابه سولفات منیزم می باشد .

پیشنهادات

با توجه به تعداد کم مطالعات مقایسه ای بین این دو دارو چه داخل و چه خارج از کشور و با توجه به استفاده شایع سولفات منیزیم در درمان زایمان زودرس در بیمارستان های کشور ،انجام مطالعات وسیع تر با فاصله زمانی طولانی تر جهت افزایش تعداد افراد تحت مطالعه در تایید فرضیه این تحقیق لازم می باشد .همچنین جهت تعیین دقیق تر تاثیر داروی نیفدیپین روی جریان خون رحمی- جفتی می توان بررسی هایی با استفاده از اولتراسوند داپلر، اندازه گیری pH شریان و ورید نافی و بررسی فراسنج های قلبی – عروقی را زمینه مطالعات آینده قرار داد .در ضمن ،یکی از یافته های مهم و با ارزش این تحقیق این بود که در هر دو گروه بیماران ۵۶ درصد به زایمان ترم نرسیدند ،یعنی هیچ کدام از دو دارو نتوانسته است به انتظارات ما پاسخ دهد .با توجه به شیوع بالای زایمان زودرس و عوارض ناشناخته شده آن درخواست می شود که تحقیق برای انتخاب داروها و یا مداخله های دیگر جهت کاهش این مشکل انجام گردد .

References:

1- Preterm labor wolloams obstetrics.20th edirion, Cunningham – Prentice.Hall Internation INC – 1997-797 –821.
2- Amonf. Preterm labor medicine of the fetus & month .2nd ed .Philadelphia : Lippincott – Raven ; 1998 : 1529 –1571.
3- Parson MT. Spellacy WN .Pretern labor Danfrth' s obstetrics and Gynecology . 8th ed .New qorc :Lippincott Williams ; 1999 : 257 – 266 .
4- Gold JL , Morales WJ . Efficacy and safety of nifedipine verus magnesium sulfate in the management of preterm labor ; a randomized study . Am J Obstet Gynecol .1993 ; 169 (4): ab4.
5- Bult – Sarley J, Lorwood DL . Nifediprne for preterm labor . Drug Intell Clin Pharm . 1988 ; 22 : 330 – 331.

6- Mari G, Kirshon B , Moise KJ J. Doppler assesment of the fetal and ureroplacental circulation during nifedipine therapy ,for preterm labor . An J Obstet Gynecol .1989 ; 161(6pt 1):1514 – 1518 .
7- Papatsonis DN . Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor : a randonized multicenter trial . Obstet Gynicol .1997 ;90(2):236 – 248.
8- Garcia – Velasco JA , Gonzalez A. A prospective, randomized trial of nifelipinr VS. ritidrinr in threatend preterm labor .Int J Gynacol Obstest. 1988 ; 61(3): 239 – 244.