

مقایسه اثر تجویز سولفات منیزیم و نیفدپین در پیشگیری از زایمان زودرس

دکتر ماندانا رشیدی میبدی^۱، دکتر راهب قربانی^{۲*}، دکتر صنم مرادان^۳، دکتر پری ناز توان^۴

۱. استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
۲. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
۳. استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
۴. دستیار تخصصی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۹/۱۹

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۱۲/۲۶

خلاصه

مقدمه: زایمان زودرس یکی از معضلات طب زنان و مامایی را تشکیل می دهد. نوزاد نارس دچار مشکلات بالینی جسمی- روانی زیادی می گردد. هدف این پژوهش مقایسه دو داروی سولفات منیزیم و نیفدپین در پیشگیری از زایمان زودرس می باشد.

روش کار: در این کارآزمایی بالینی، ۱۳۰ نفر از خانم های باردار با سن بارداری بین ۲۰ تا ۳۷ هفته که مبتلا به دردهای زودرس زایمانی بودند، در دو گروه درمان با سولفات منیزیم یا نیفدپین به نحوی وارد شدند که از نظر سن (± 3 سال)، مدت شروع علائم تا شروع درمان (± 2 ساعت) و سن حاملگی باهم یکسان باشند. هم چنین مبتلایان به دیابت، پرفشاری خون، نارسایی سرویکس، دوقلویی و نیز افراد سیگاری از مطالعه حذف شدند. سولفات منیزیم با دوز اولیه ۴ گرم وریدی، سپس ۲ گرم در ساعت به مدت ۲۴ ساعت و نیفدپین با دوز ۲۰ میلی گرم خوراکی، سپس هر ۶ ساعت به مدت ۲۴ ساعت تجویز شدند. پس از آن، زمان بین شروع درمان تا کنترل دردهای زودرس زایمانی بررسی و با استفاده از آزمون های کلموگروف- اسمیرنوف، t و من ویتنی و در سطح معنی دار ۰/۵٪، تحلیل داده ها صورت گرفت.

یافته ها: میانگین زمان (ساعت) بین شروع درمان تا بهبود درد در دو گروه دریافت کننده نیفدپین ($14/32 \pm 15/39$ دقیقه) و سولفات منیزیم ($15/86 \pm 14/72$ دقیقه) از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/01$)، اما میانگین مدت زمان بین شروع درمان تا پایان حاملگی (روز) در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P=0/47$).

نتیجه گیری: با توجه به یافته های مطالعه حاضر، به نظر می رسد نیفدپین در مقایسه با سولفات منیزیم، روش درمانی مؤثرتری در به تعویق انداختن زایمان زودرس می باشد.

کلمات کلیدی: زایمان زودرس؛ دردهای زودرس زایمانی؛ سولفات منیزیم؛ نیفدپین

* نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر راهب قربانی؛ سمنان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه پزشکی اجتماعی؛
تلفن: ۰۲۳۱-۴۴۴۰۲۲۵؛ نمابر: ۴۴۵۱۳۴۶ - ۰۲۳۱؛ پست الکترونیک: ghorbani_raheb@yahoo.com

مقدمه

یکی از مسایل مهم مطرح شده در طب زنان و زایمان، زایمان زودرس یا پره ترم لیبر می باشد، زیرا مراقبت و درمان عوارض تولد یک نوزاد نارس، سالانه هزینه‌ی بسیار زیادی را به خود اختصاص داده و گاه ضربات روحی و روانی جبران ناپذیری را برای خانواده ها به بار می آورد. در واقع تولد نوزاد سالم و فاقد عارضه، هدف اصلی بارداری را تشکیل می دهد.

بر اساس دستورالعمل سازمان بهداشت و نیز بر اساس نظریه‌ی کالج آمریکایی متخصصین زنان و مامایی در سال ۱۹۹۵، زایمان زودرس شامل مواردی است که نوزاد قبل از ۳۷ هفته متولد شود و اهمیت آن در افزایش شیوع مرگ و میر نوزادی در ۲۸ روز اول زندگی می باشد. در واقع ۷۵ تا ۸۵ درصد تمام موارد مرگ و میر نوزادان را نوزادان نارس تشکیل می دهند (۱). متأسفانه میزان بروز این نوع زایمان، تغییرات کمی در چهل سال گذشته داشته و محققین به دنبال یافتن بهترین رویکرد برای مواجهه با آن هستند (۲).

زایمان زودرس را نمی توان متوقف نمود، لیکن می توان آن را به مدت چند روز به تأخیر انداخت. با این تأخیر، می توان تأثیر زیادی را در پیامدهای زایمان زودرس از جمله مرگ و میر و ناتوانی نوزاد نارس از نظر جسمی، ذهنی و تکاملی، بار اقتصادی و عوارض آن (که گاه در تمام طول زندگی ادامه می یابد) ایجاد کرد (۳و۱).

روش های مرسوم درمان جهت به تعویق انداختن زایمان زودرس شامل استراحت در بستر، مایع درمانی و تسکین بخشی، آگونیست های گیرنده بتا آدرنرژیک، سولفات منیزیم، مهارکننده های پروستاگلاندین و مهارکننده های کانال کلسیمی می باشد که هر کدام مزایا و معایب خاص خود را دارند. هر چند در مورد مؤثر بودن استراحت در بستر و هیدراتاسیون شواهد قانع کننده ای به دست نیامده است (۴و۱).

کار و همکاران (۵) در مطالعه ای مطرح نمودند که درمان نگهدارنده با نیفیدپین خوراکی، در زنانی که قبلاً به علت زایمان زودرس تحت درمان با سولفات منیزیم داخل وریدی قرار گرفتند، سبب طولانی شدن قابل توجه حاملگی نمی شود.

ساد و همکاران نشان دادند که نیفیدپین معادل ریتودرین و مؤثرتر از سولفات منیزیم باعث مهار زایمان زودرس می شود (۶).

کینگ با مقایسه‌ی ویژگی های توکولیتیک داروهای مختلف در درمان زایمان زودرس، اشاره نمود که شواهدی از کارآیی سولفات منیزیم به عنوان یک توکولیتیک در دست نیست. وی انجام کارآزمایی بالینی شاهدهار برای یافتن عاملی با خصوصیات بهتر را توصیه نموده است (۷).

چاندراهارا و همکاران نیز در یک مقاله مروری عدم وجود شواهد کافی برای استفاده از سولفات منیزیم در درمان زایمان زودرس را مطرح ساختند (۲).

لذا با توجه به قابل تعویق افتادن زایمان زودرس و اثرات آن، این مطالعه ضمن تعیین اثر هریک از داروهای سولفات منیزیم و نیفیدپین در به تأخیر انداختن زایمان زودرس، مقایسه ای نیز بین دو داروی فوق نیز انجام داده است.

روش کار

در این کارآزمایی بالینی، خانم های حامله با سن بارداری بین ۲۰ تا ۳۷ هفته که به علت دردهای زودرس زایمانی مراجعه نموده بودند، توسط دستیار تخصصی زنان بررسی و در صورت وجود انقباضات رحمی بیش از ۴ عدد در ۲۰ دقیقه یا ۸ عدد در ۶۰ دقیقه که توأم با ایجاد تغییرات پیش رونده در سرویگس بود و همراهی دیلاتاسیون سرویگس بیش تر از ۱ سانتی متر و افاسمان سرویگس حداقل ۸۰٪ (۱)، وارد مطالعه شدند. تعداد نمونه با اطمینان ۹۵٪ و توان ۸۰٪ و با توجه به نتایج مطالعه‌ی حقیقی (۸) که در آن نیفیدپین، با میانگین ($\pm$ انحراف معیار) $2/98 \pm 3/03$ ساعت سریع تر از سولفات منیزیم با میانگین ($\pm$ انحراف معیار) $2/98 \pm 3/03$ ساعت انقباضات را متوقف نموده بود و نیز با استفاده از رابطه زیر، برای هر گروه، ۶۵ نفر برآورد شد.

$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) \left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

۱۳۰ بیمار که با معیارهای فوق وارد مطالعه شده بودند، به دو گروه تقسیم شدند، به نحوی که از نظر سن (± 3 سال) و مدت زمان شروع علائم تا شروع درمان (± 2 ساعت) و سن حاملگی مشابه باشند.

به گروه اول، ۲۰ میلی گرم نیفدیپین خوراکی به عنوان دوز اولیه و سپس ۲۰ میلی گرم هر ۶ ساعت به مدت ۲۴ ساعت و به گروه دوم سولفات منیزیم دوز اولیه ۴ گرم وریدی سپس ۲ گرم در ساعت انفوزیون، به مدت ۲۴ ساعت تجویز شد. در گروه اول، هر نیم ساعت یک بار تا ۲ ساعت و سپس هر ۴ ساعت یک بار، فشار خون و انقباضات رحمی اندازه گیری شد. در گروه دوم هر ساعت یک بار فشار خون و ضربان قلب اندازه گیری گردید. هم چنین در گروه دوم هر ساعت یک بار تعداد تنفس و حجم خروجی ادرار و انقباضات رحمی و رفلکس های تاندونی عمقی اندازه گیری و ثبت شد. در صورت کاهش حجم ادرار به زیر ۳۰ سی سی در ساعت و کاهش رفلکس های تاندونی و افت سرعت تنفسی، سولفات قطع می شد. در هر گروه در صورت کاهش فشار خون به زیر ۹۰/۶۰ میلی متر جیوه، درمان متوقف می شد. هم چنین در هر دو گروه انقباضات رحمی و تعداد ضربان قلب جنین در هر ۴ ساعت اندازه گیری و ثبت می شد. پس از انتقال افراد مورد مطالعه به بخش، انقباضات رحمی هر ۸-۶ ساعت و ضربان قلب جنین هر ۸-۶ ساعت اندازه گیری شد. قابل ذکر این که خانم های مبتلا به دیابت، پرفشاری خون، نارسایی سرویکس و نیز موارد دوقلوایی و افراد سیگاری از مطالعه خارج شدند.

پس از جمع آوری داده ها و با استفاده از آزمون های

آماري کلموگروف-اسمیرنوف، آزمون t و من ویتنی و در سطح معنی داری ۰/۰۵، تحلیل داده ها انجام شد.

نتایج

در مجموع، ۱۳۰ زن باردار (۶۵ نفر در هر گروه) مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین ($\pm$ انحراف معیار) سن زنان دریافت کننده سولفات منیزیم، $25/63 \pm 4/97$ سال و زنان دریافت کننده نیفدیپین $26/02 \pm 5/22$ سال بود که تفاوت آن ها از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/668$). میانگین ($\pm$ انحراف معیار) سن حاملگی زنان دریافت کننده ی سولفات منیزیم، $31/23 \pm 2/99$ هفته و زنان دریافت کننده ی نیفدیپین، $31/32 \pm 3/19$ هفته بود که تفاوت میان این دو مقدار از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/865$).

میانگین ($\pm$ انحراف معیار) مدت زمان بین شروع درد زودرس زایمانی تا شروع درمان در زنان دریافت کننده ی سولفات منیزیم $34/48 \pm 34/46$ ساعت و زنان دریافت کننده ی نیفدیپین $35/42 \pm 32/52$ ساعت بود که تفاوت توزیع زمان فوق در دو گروه معنی دار نبود ($p=0/668$) (جدول ۱).

میانگین ($\pm$ انحراف معیار) مدت زمان بین شروع درمان تا بهبود درد (بر حسب ساعت) در زنان دریافت کننده ی سولفات منیزیم، $15/86 \pm 14/72$ ساعت و در زنان دریافت کننده ی نیفدیپین، $14/32 \pm 15/39$ ساعت بود که این تفاوت به لحاظ آماری معنی دار بود ($p=0/01$). لیکن در خصوص مدت زمان بین درد تا پایان حاملگی در دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($p=0/473$) (جدول ۲).

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار سن، سن حاملگی و مدت زمان بین شروع درد زودرس زایمانی تا شروع درمان در دو گروه مورد مطالعه اثر تجویز سولفات منیزیم و نیفدیپین

متغیر	نام دارو		p-Value
	سولفات منیزیم (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	نیفدیپین (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	
سن (سال)	$25/63 \pm 4/97$	$26/02 \pm 5/22$	۰/۶۶۸
سن حاملگی (هفته)	$31/23 \pm 2/99$	$31/32 \pm 3/19$	۰/۸۶۵
مدت زمان بین شروع درد زودرس زایمانی تا شروع درمان (ساعت)	$34/48 \pm 34/46$	$35/42 \pm 32/52$	۰/۵۵

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار مدت زمان بین درمان تا بهبود درد و پایان حاملگی درمان دردوگروه مورد مطالعه اثر تجویز سولفات منیزیم ونیفدیپین

p-Value	نام دارو		متغیر
	نیفدیپین (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	سولفات منیزیم (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	
۰/۰۱	۱۴/۳۲ $\pm$ ۱۵/۳۹	۱۵/۸۶ $\pm$ ۱۴/۷۲	مدت زمان بین درمان تا بهبود درد (ساعت)
۰/۴۷۳	۱۶/۷۰ $\pm$ ۱۳/۹۷	۱۶/۳۰ $\pm$ ۱۴/۶۳	مدت زمان بین درمان تا پایان حاملگی (ساعت)

بحث

جلوگیری و درمان زایمان زودرس به منظور کاهش عوارض نامطلوب نوزادی و افزایش بقا و کیفیت زندگی ضروری است. در واقع هدف نهایی در اداره‌ی زایمان زودرس، تنها طولانی کردن حاملگی نیست. بلکه بهبود پیامدهای نوزادی و کاهش مرگ و میر و ابتلا می باشد. چنین نگرشی اثر بزرگی در هزینه‌ی دراز مدت مراقبت بهداشتی و اجتماعی خواهد داشت. متأسفانه، تاکنون داروی توکولیتیکی با کم ترین عوارض جانبی برای مادر و جنین و هم چنین بهبود دهنده‌ی پیامدهای نوزادی معرفی نشده است (۲).

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در درمان خانم‌های باردار مبتلا به دردهای زودرس زایمانی، نیفدیپین سریع تر از سولفات منیزیم زایمان زودرس را مهار می کند، اما در طولانی تر نمودن سن حاملگی تفاوت معنی داری از نظر آماری ندارد.

در مطالعه‌ی حقیقی در ایران مشاهده شد که نیفدیپین، به اندازه‌ی سولفات منیزیم در مهار زایمان زودرس مؤثر است و سریع تر عمل می کند (۸).

کینگ و همکاران در دو مطالعه‌ی مروری سیستماتیک در ارزیابی پیامدهای مادری، جنینی و نوزادی در زنان با زایمان زودرس، به این نتیجه رسیدند که داروهای مسدودکننده‌ی کانال کلسیمی (به ویژه نیفدیپین) مؤثرتر از دیگر عوامل مهارکننده‌ی دردهای زودرس زایمانی (خصوصاً بتامیمتیک ها) می باشند و عوارض دارویی در مادر و عوارض جنینی و نوزادی کم تری را به همراه دارند (۱۰ و ۹).

در مطالعه‌ی ای در چین مشاهده شد که نیفدیپین به صورت وابسته به دوز، با دوز ۲۰ و ۱۰ میلی گرم در مهار زایمان زودرس مؤثر بوده ولیکن با دوز ۲۰ میلی گرم

مؤثرتر می باشد (۱۱).

ایبلز و همکاران اظهار داشتند که در آمریکا و اروپا، داروهای مسدودکننده‌ی کانال کلسیمی بیش تر از داروهای دیگر در مهار زایمان زودرس موفق بوده و نیز با درصد کم تری از عوارض جنینی و نوزادی همراه می باشد (۱۲).

کینگ در بررسی ویژگی های توکولیتیک داروها در درمان زایمان زودرس، با بررسی مطالعات انجام شده، به اختلاف نظر محققین اشاره نموده و نیفدیپین را به عنوان یک داروی مؤثر و ارزان قیمت توصیه کرده است. ضمن این که با در دست نبودن شواهد کافی از کارایی سولفات منیزیم به عنوان یک عامل توکولیتیک، توصیه به انجام کارآزمایی های بالینی بیش تری را در این رابطه نموده است (۷).

در مطالعه‌ی دیگری که توسط کار و همکاران انجام گردید، مشاهده شد که نیفدیپین نمی تواند با تفاوت معنی داری از نظر آماری مدت زمان حاملگی ادامه یافته پس از درمان با سولفات منیزیم را بیفزاید. به عبارت دیگر، این دارو قادر به طولانی تر کردن مدت حاملگی در بیماران دریافت کننده‌ی سولفات منیزیم نیست (۵). علت تفاوت این نتایج با مطالعه ما احتمالاً این مطلب است که در مطالعه‌ی فوق پس از یک دوره درمان با سولفات، از نیفدیپین به عنوان درمان نگهدارنده استفاده شده است.

در مطالعات انجام شده، نیفدیپین بهتر و مؤثرتر از بتامیمتیک ها بوده است (۱۱ و ۱۳). به علاوه نیفدیپین در کاهش عوارض ناشی از نارس بودن نوزاد بهتر از ریتودیرین (۱۴ و ۱۵) و بتامیمتیک ها (۹ و ۱۴ و ۱۶) عمل می کند و دارای محاسن زیادی از جمله عوارض جانبی کم تر، تحمل و پذیرش بهتر از جانب بیمار و نیز

ولی در طولانی تر کردن دوران بارداری تأثیری نداشته است.

بنابر این لزوم انجام مطالعات با حجم نمونه‌ی بیش تر و کنترل کلیه‌ی متغیرهای مخدوش کننده برای دست یابی به نتایج دقیق تر، ضروری به نظر می رسد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر از رساله‌ی رزیدنتی دکتر پری ناز توان استخراج شده است. لذا از کلیه‌ی کارکنانی که در بیمارستان امیرالمومنین (ع) سمنان در انجام این پژوهش مساعدت نموده و هم چنین از داوران محترمی که نقطه نظرات ایشان موجب افزایش کیفیت مقاله گردیده، صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

برخوردار بودن از روش خوراکی در برابر انفوزیون داخل وریدی می باشد. هم چنین در نوزادان متولد شده که نیفدیپین دریافت نموده اند خونریزی داخل مغزی به میزان کم تری (۷۱) دیده شده است.

از جمله محدودیت های مطالعه‌ی حاضر، عدم کنترل کلیه‌ی متغیرهای مخدوش کننده، از جمله سابقه‌ی زایمان زودرس و سابقه‌ی قبلی مصرف مسکن ها می باشد که ضرورت دارد در مطالعات آتی مدنظر پژوهشگران قرار گیرد.

نتیجه گیری

نیفدیپین در کنترل درد زایمان زودرس به اندازه‌ی سولفات منیزیم مؤثر بوده و سریع تر از آن اثر کرده

منابع

1. Cunningham RG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III L, Wenstrom KD. William's obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.857-70.
2. Chandrachan E, Arulkumaran S. Recent advances in management of preterm labor, J Obstet Gynecol India 2005;55(2):118-24.
3. Moore ML. Preterm labor and birth: what have we learned in the past two decades? J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2003;32(5):638-49.
4. Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Danforth's obstetrics & gynecology. 9th ed. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins;2003. p.173-83.
5. Carr DB, Clark AL, Kernek K, Spinnato JA. Maintenance oral nifedipine for preterm labor: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1999;181(4):822-7.
6. Saade GR, Taskin O, Belfort MA, Erturan B, Moise KJ Jr. In Vitro comparison of four tocolytic agents, alone and in combination. Obstet Gynecol 1994;84(3):374-8.
7. King JF. Tocolysis and preterm labour. Curr Opin Obstet Gynecol 2004;16(6):459-63.
8. Haghighi L. Prevention of preterm delivery: nifedipine or magnesium sulfate. Int J Gynaecol Obstet 1999;66(3):297-8.
9. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD002255.
10. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. Aust N Z J Obstet Gynecol 2003;43(3):192-8.
11. Zhang X, Liu M. Clinical observations on the prevention and treatment of premature labor with nifedipine. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao 2002;33(2):288-90 (abstract)
12. Ables AZ, Romero AM, Chauhan SP. Use of calcium channel antagonists for preterm labor. Obstet Gynecol Clin North Am 2005;32(3):519-25.
13. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipie and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized clinical multicenter trial. Obstet Gynecol 1997;90(2):230-4.
14. Papatsonis DN, Kok JH, Van Geijn HP, Bleker OP, Ader HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. Obstet Gynecol 2000;95(4):477-81.
15. Oei SG, Mol BW, de Kleine MJ, Brölmann HA. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78(9):783-8.

16. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 2):840-7.