

مقایسه اثر سلبرکس و سولفات منیزیوم در پیش گیری از زایمان زودرس

نویسندگان :

الهه سریری*

استادیار زنان و زایمان، بیمارستان رسول اکرم (ص)، بخش زنان و زایمان

منصوبه ومدت

استادیار زنان و زایمان، بیمارستان رسول اکرم (ص)، بخش زنان و زایمان

الهام نصیری

دستیار تخصصی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی

تاریخ ارائه: ۸۴/۶/۵ تاریخ پذیرش: ۸۴/۱۲/۷

Comparison of Celebrex and Magnesium Sulfate in Prevention of Preterm Labor

Abstract

Introduction: The aim of this study was a comparison between celebrex and magnesium sulfate in prevention of preterm labor.

Celebrex belongs to NSAIDS group and is Specific inhibitor of cox-2 and has effect on treatment of preterm labor.

Materials & Methods: This study was performed in Hazrat Rasoul Hospital, Iran University of Medical Sciences in 1382-83. It was a clinical trial that was performed on 104 pregnant women admitted to hospital for preterm labor treatment who were in 24 – 34 gestational weeks. Case group was treated with celebrex and control group with MgSo4. Treatment was continued for 48h, and drug response was evaluated. The results were compared with t – test and Chi2.

Results: Mean duration from onset of treatment to arrest of contraction in MgSo4 treated group was lower than celebrex but not statistically significant. Frequency of preterm delivery was not significantly different between two groups.

Conclusion: Based on this study and some previous studies, celebrex and magnesium sulfate have the same efficacy on treating preterm labor. So, this drug, because of lower side effects and simple use, can be used in treating preterm labor.

Key Words: Celebrex, Magnesium Sulfate, Preterm Labor.

آدرس مکاتبه :

* تهران - خیابان ستارخان - خیابان نیایش - بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) - بخش زنان

تلفن: ۶۶۵۰۹۲۸۳ - نمابر: ۸۸۰۵۱۴۱

پست الکترونیک: drelaheh-Sariri.@Yahoo.com



مقدمه :

سلامت و بهداشت جامعه با روشهای غیر مستقیمی از جمله شاخصهای بهداشتی اندازگیری می شود. میزان مرگ و میر شیرخواران یکی از شاخصهای بهداشتی برای مقایسه سیستم های بهداشتی است (۱).

نوزادان نارس نیازمند صرف هزینه گزاف برای نگهداری هستند و این نوزادان حتی در صورت بقاء در معرض ابتلاء به اختلالات عصبی رفتاری در آینده هستند (۱، ۲، ۳).

لذا جهت مهار زایمان زودرس مطالعات بسیاری با داروهای مختلف انجام شده است (۱).

در این بررسی یک دارو با نام سلبرکس از خانواده NSAIDs استفاده شده و مهارکننده اختصاصی COX-2 می باشد. اسید آراشیدونیک توسط آنزیم سیکلواکسیژناز که خود به دو شکل COX-2، COX-1 وجود دارد، تبدیل به پروستاگلاندین ها می شود (۴).

آنزیم COX-1 باعث تولید پروستاگلین ها می شود که خود آثار مطلوب بر روی مخاط دستگاه گوارش و کارایی کلیه دارد، بنابراین مهار این آنزیم باعث عوارض جانبی دارو می شود. اما آنزیم COX-2 در پاسخ به واکنشهای التهابی ساخته شده و مهار آن فوائد درمانی دارد (۵، ۶).

نیمه عمر متوسط سلبرکس، ۱۱ ساعت و پیک اثر آن ۲ ساعت پس از مصرف داروست (۶).

در مطالعه ای که توسط Charles و همکارانش در سال ۲۰۰۲ در دانشکده پزشکی واشنگتن روی ۱۸ خانم بین ۲۷ تا ۳۷ هفته با دردهای زودرس زایمانی انجام شده است از دو داروی سلبرکس و ایندومتاسین در بهبود دردهای زایمانی استفاده شد و مشخص شد این دو دارو به میزان یکسانی دردهای زایمانی را کاهش می دهند و میزان تخفیف درد بین دو گروه اختلاف آماری معناداری با هم نداشت. اما در افراد گروه ایندومتاسین، انقباض عروق اصلی نوزاد به میزان بیشتری رخ داده بود.

هم چنین حجم مایع آمنیوتیک در افراد گروه ایندومتاسین کاهش یافته بود (۲).

با توجه به مرگ و میر و نیز عوارض ناشی از تولد زودرس روی نوزاد و نیز با توجه به مقدار کم مورد نیاز داروی سلبرکس برای اثر توکولیتیک آن و نیز عدم عوارض جانبی سایر NSAIDs، این مطالعه جهت مقایسه اثر سلبرکس با سولفات منیزیم روی مهار زایمان زودرس انجام شد.

مواد و روشها :

نوع مطالعه کارآزمایی بالینی بود. حجم نمونه بر اساس پیش مطالعه (pilot study) و از فرمول

$$n = \frac{2(z\alpha + z\beta)^2 \times p(1-P)(P0 - P1)^2}{1 - f}$$

و خطای $\alpha = 0.05$ و $\beta = 0.2$ بوده است. حجم نمونه معادل ۱۰۴ نفر به دست آمد که به طور مساوی و تصادفی در دو گروه تقسیم شد.

جامعه آماری از کلیه بیماران حامله دارای دردهای زایمانی زودرس بودند و جامعه مورد مطالعه کلیه زنان باردار با تشخیص دردهای زایمانی زودرس مراجعه کننده به بیمارستان حضرت رسول اکرم که دارای ۴ انقباض در ۲۰ دقیقه یا ۸ انقباض در طول ۱ ساعت و حائز شرایط زیر بودند انتخاب شدند :

۱- سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته و بیشتر از ۲۴ هفته

۲- دارای جنین زنده و واحد

۳- دیلاتاسیون حداقل ۱ سانتی متر نمونه گیری

از نوع در دسترس ساده بوده و بیماران به

طور تصادفی در مطالعه قرار گرفتند.

معیارهای حذف از مطالعه شامل پارگی کیسه آب، علائم دال بر کندی جفت (دکولمان)، کوریوآمنیونیت، ورود به مرحله فعال (active phase)، شرایطی که روند زایمان طبیعی را مختل کند و باعث ایجاد سزارین یا شروع تحریک زایمانی (اینداکشن) شود و عدم رضایت زنان باردار به شرکت یا ادامه مطالعه، حساسیت به دارو، فشار خون بالا، دیابت شیرین و زخم معده بود.

هفته و در گروه سولفات منیزیم $3/0 \pm 0.7/22$ هفته بود که بر اساس T test اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. توزیع اول زایی (نولی پاریتی) در دو گروه برابر و $5/28\%$ بود که بر اساس chi square اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

توزیع فراوانی مصرف سیگار، ضربه (تروما)، عفونت ادراری (UTI)، استرس و مصرف الکل در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت.

میانگین دیلاتاسیون در گروه سلبرکس $12/0 \pm 0.1/2$ سانتی متر و در گروه سولفات منیزیم $13/1 \pm 0.8/1$ بود که بر اساس T test اختلاف معنی دار بین دو گروه وجود نداشت.

میانگین افاسمان در گروه دریافت کننده سلبرکس $6/3 \pm 0.4/44$ و در گروه سولفات منیزیم $5/0 \pm 0.3/35$ بود که بر اساس T test با $0.16 = P$ value. اختلاف معنی دار بین دو گروه وجود نداشت.

میانگین طول مدت زمانی بین شروع مصرف دارو و قطع انقباضات در دو گروه $7/0 \pm 0.3/3$ ساعت بود. این مقدار در گروه دریافت کننده سلبرکس $4/1 \pm 0.1/4$ و در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم $4/0 \pm 0.2/2$ بود که اختلاف بین دو گروه با T test ارزیابی شد و با $0.125 = p$ اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

میزان زایمان در طول ۴۸ ساعت در گروه دریافت کننده سلبرکس، 19% و در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم 13% بود که با تست chi - Square و $0.298 = P$ value اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

بحث :

Stika و همکارانش در مطالعه ای که در مجله بیماریهای زنان و مامایی آمریکا چاپ شده است، و به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور انجام شد، موثر بودن سلبرکس با ایندومتاسین به عنوان داروهای توکولیتیک مقایسه شد (۷).

پس از ورود به واحد زایمانی، شرح حال از بیمار گرفته شد و معاینه فیزیکی انجام شد و سپس استراحت داده شد و حدود 50.0°C سرم ریگر در طول مدت ۳۰ دقیقه تجویز شد. در صورتی که پس از این مدت انقباضات ادامه یافت؛ فرم اطلاعاتی در مورد هر بیمار پرمی شد.

به بیماران گروه آزمودنی، کپسول سلبرکس با دوز ۱۰۰ میلی گرم خوراکی داده شد و سپس انقباضات رحمی چک شد. تکرار دوز دارو ۱۲ ساعت بعد و به دنبال آن جمعا تا ۴ دوز (۴۸ ساعت) مصرف ادامه می یافت تا به این ترتیب زایمان حداقل ۴۸ ساعت به تعویق افتد.

به گروه کنترل سولفات منیزیم با دوز ۴ گرم در ابتدا و به صورت یکجا و به شکل وریدی با سرعت 2gr/h داده شد و اگر انقباضات هم چنان به مدت یک ساعت پایدار می ماند دوز دارو به 3gr/h افزایش داده می شد.

در حین درمان، بیماران از جهت تعداد ضربان قلب جنین، تداوم انقباضات رحمی، سر درد، تهوع، اسهال، راش پوستی در گروه دریافت کننده سلبرکس کنترل شدند. در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم، فشار خون، تعداد تنفس مادر، رفلکس تاندون عمقی، میزان برون ده ادراری چک شدند. در صورت ورود به مرحله فعال زایمانی و در واقع عدم پاسخ به دارو، دارو درمانی قطع شد.

سپس داده ها وارد رایانه شد و تجزیه و تحلیل گردید. در آنالیز تحلیلی از آزمون های Chi^2 ، T test و Mann-Whitney U استفاده شد و مقادیر P زیر 0.05 معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج :

میانگین سن مادران مورد مطالعه در گروه سلبرکس، $25/0 \pm 0.9/25$ سال و در گروه منیزیم سولفات، $25/0 \pm 0.9/25$ سال بود که اختلاف بین دو گروه معنادار نبود (T test $P=0.553$).

میانگین سن حاملگی کلیه بیماران $32/0 \pm 0.7/31$ هفته بود. در گروه سلبرکس این میزان $3/0 \pm 0.4/31$

هم چنین در مطالعه sadovsky و همکارانش، ۲۴ خانم با دردهای زایمانی بین ۲۴ تا ۲۴ هفته را وارد مطالعه کردند و به طور تصادفی به آنها ایندومتاسین و سلبرکس دادند. هر دو دارو به میزان یکسانی دردهای زایمانی را کاهش دادند، اما در گروه سلبرکس میزان جریان خون مجرای شریانی (ductus arteriosus) که به وسیله سونوگرافی تعیین می شد به میزان معناداری بیشتر بود (۸).

Berkman و همکارانش، در مقاله مروری که در سال ۲۰۰۳ چاپ شده است، ۲۵۶ مقاله را که به صورت کارآزمایی تصادفی انجام شده بود و روی روشهای درمان توکولیتیک در درمان زایمان زودرس بود، مرور کردند. پس از جمع آوری و تجزیه و تحلیل آنالیز نتایج این مطالعه مشخص گردید داروهایی چون بتا میمتیک ها، NSAIDs و منیزیم سولفات می توانند باعث افزایش مدت زمان بارداری گردند و از میان آنها داروهای بتا میمتیک می توانند نقش موثرتری از دیگر گروههای دارویی ایفا کنند (۹).

این مطالعه با هدف ارزیابی نتایج درمان زایمان زودرس، توسط دو داروی سولفات منیزیم و سلبرکس در بیمارستان رسول اکرم (ص) انجام پذیرفت. داروی سلبرکس در بیمارستان رسول اکرم (ص) به عنوان داروی توکولیتیک در خانمهای زیر ۴۰ سال بدون بیماری زمینه ای قلبی استفاده می شود. با توجه به تعدد زایمان در این بیمارستان و نیز مصرف کوتاه مدت این دارو (تنها دو دوز)، تاکنون هیچ عارضه ای چه در مادران و چه در نوزادان دیده نشده است.

نتیجه گیری :

بر پایه نتایج حاصل از این مطالعه در ۸۱٪ بیماران تحت درمان با سلبرکس و در ۸۷٪ از بیماران تحت درمان با سولفات منیزیم روند زایمان زودرس بعد از ۴۸ ساعت متوقف شد که اختلاف معنی دار آماری بین موفقیت درمان در دو گروه وجود نداشت.

در این مطالعه اثر دو دارو نسبت به هم ارزیابی شده و از دارونما (placebo) به علت مسایل اخلاقی استفاده نگردید. همچنین هر دو دارو بر پایه مطالعات قبلی در درمان زایمان زودرس موثر هستند ولی داروی سلبرکس به علت راحتی استفاده، قابلیت استفاده در هر شرایط درمانی را دارد.

هم چنین عوامل تاثیرگذار احتمالی، مثل تعداد زایمان (پارایته)، سن مادر، سن حاملگی، عوامل خطر زایمان زودرس یعنی مصرف سیگار، ضربه (تروما)، عفونت ادراری (UTI)، استرس و مصرف الکل و میزان اتساع (دیلاتاسیون) دهانه رحم (سرویکس) در دو گروه اختلاف آماری معناداری با هم نداشته است که ارزش مقایسه نتیجه درمانی دو دارو را افزایش می دهد.

همان طور که از مقایسه نتایج این مطالعه، مصرف سلبرکس موفقیت مشابه با سولفات منیزیم را در درمان زایمان زودرس دارد و چون هزینه مصرف دارو و عوارض کمتر است و روش استفاده آسان تری از سولفات منیزیم دارد می تواند به عنوان جایگزین این دارو بکار رود. هم چنین چون می توان این دارو را به صورت سرپایی مصرف نمود هزینه های بیمارستانی را نیز کاهش می دهد. جهت بررسی دقیق عوارض سلبرکس بر میزان مایع آمنیوتیک مثل کاهش حجم مایع (اولیگوهایدرامنیوس) و هیدروپس، پیشنهاد به انجام بررسی های دقیق تر و مطالعه بر روی تعداد بیشتری صورت می شود.

جدول ۱: ارتباط متغیرها در دو گروه دریافت کننده سلبرکس و سولفات منیزیوم در بیماران با زایمان زودرس مراجعه کننده به بیمارستان رسول اکرم

P. value	سولفات منیزیوم	سلبرکس	کل	
۰/۵۵۳	۲۶/۱ ± ۰/۹	۲۵/۵ ± ۰/۹	۲۵/۸ ± ۰/۳	سن (میانگین ± 2SD)
۰/۲۳۵	۳۲/۰۷ ± ۰/۳	۳۱/۴ ± ۰/۳	۳۱/۷ ± ۰/۳	سن بارداری به هفته (میانگین ± 2.5 SD)
۰/۴۲	% ۵۹/۶	% ۶۱/۵	% ۶۱/۵	اول زایی (%)
۰/۳۵	% ۹/۶	% ۰	% ۷/۷	سیگار کشیدن (%)
۰/۵	% ۷/۶	% ۹/۶	% ۸/۷	ضربه (%)
۰/۴۸	% ۱۱	% ۲۶/۹	% ۱۸/۹۵	عفونت ادراری (%)
۰/۳۴	% ۷/۷۵	% ۸/۷	% ۷/۷	استرس (%)
۰/۲۴	% ۰	% ۳/۸	% ۱/۹	مصرف الکل (%)

جدول ۲: مقایسه فاصله زمانی تا زایمان در دو گروه دریافت کننده سلبرکس و سولفات منیزیوم در بیماران با زایمان زودرس مراجعه کننده به بیمارستان رسول اکرم

کل	سولفات منیزیوم	سلبرکس	
۸۷	۴۵ (%۸۷)	۴۲ (%۸۱)	خیر زایمان قبل از ۴۸ ساعت
۱۷	۷ (%۱۳)	۱۰ (%۱۹)	بله
۱۰۴ (%۱۰۰)	۵۲	۵۲	جمع

جدول ۳: تاثیر روند متغیرها در روند زایمان زودرس در دو گروه دریافت کننده سلبرکس و سولفات منیزیوم در بیمارستان رسول اکرم

P. value	سولفات منیزیوم	سلبرکس	کل	
۰/۲۳	۱/۸ ± ۰/۱۳	۲/۰۱ ± ۰/۱۲	۱/۹ ± ۰/۱۸	دیلتاسیون (میانگین ± 2SD)
۰/۰۱۶	۳۵ ± ۵/۵	۴۴/۳ ± ۵/۶	۳۹/۶ ± ۳/۷	افاسمان (میانگین ± 2 SD)
۰/۱۲۵	۲/۸ ± ۰/۴	۴/۱ ± ۱/۴	۳/۴ ± ۰/۷	ساعت توقف (میانگین ± 2SD)
۰/۸۴	۷/۱۴ ± ۱/۲	۷/۱ ± ۰/۸	۷/۱ ± ۰/۷	نمره آپگار
۰/۷	۰ ± ۰/۰۰	۱/۹ ± ۰/۰۰	۰/۹ ± ۰/۰۰	کاهش مایع آمنیوتیک



خلاصه

مقدمه: هدف از این مطالعه مقایسه اثر سلبرکس و سولفات منیزیم در پیش گیری از زایمان زودرس بوده است. سلبرکس متعلق به خانواده داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی می باشد و مهارکننده اختصاصی آنزیم COX-2 می باشد و اثر آن در درمان زایمان زودرس نشان داده شده است.

روش کار: این مطالعه، در بیمارستان حضرت رسول اکرم وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران در سالهای ۸۳-۱۳۸۲ صورت گرفت، یک کارآزمایی بالینی بوده و بر روی ۱۰۴ خانم باردار با سن حاملگی ۲۴-۳۴ هفته انجام شد که جهت جلوگیری از زایمان زودرس بستری شده بودند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. بیماران در گروه آزمایشی، سلبرکس دریافت کردند و در گروه شاهد، سولفات منیزیم دریافت کردند و دارو درمانی به مدت ۴۸ ساعت ادامه داده شد و نتایج درمانی با آزمون t-test و Chi2 مقایسه شد.

نتایج: این دو دارو از لحاظ اثر بخشی تفاوت چندانی با یکدیگر ندارند و زمان متوسط از شروع درمان تا قطع انقباضات در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم کمی کوتاه تر بود که با گروه سلبرکس اختلاف آماری نداشت. هم چنین فراوانی وقوع زایمان زودرس بین دو گروه اختلاف آماری معناداری با هم نداشت.

نتیجه گیری: سلبرکس و سولفات منیزیم از لحاظ اثر بخشی چندان تفاوتی با یکدیگر ندارند. بنابراین، این دارو با توجه به عوارض جانبی کمتر و استفاده راحت تر و قیمت مناسب تر و اثر دهی قابل قبول می تواند داروی موثری جهت درمان زایمان زودرس باشد.

کلمات کلیدی: سلبرکس، سولفات منیزیم، زایمان زودرس.

References:

1. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Tauth JC. Williams obstetrics. 21st ed, New York McGraw-Hill;2001:4-11,252-287,690.
2. loftin C, Darshini D, Trivedi B. Celecoxib may be safe for preterm labor women's healthy weakly , Atlanta. Washington university school of medicine, 2002, 22(2): 131-7
3. James DK, Streer PJ, Wether CP. High Risk Pregnancy. 2nd ed , London: Saunders ; 1999: 999-1010.
4. Harrison TR, Braunwald E. Harrison principles of internal medicine. New York: MacGrow-Hill;2002:222-1295.
5. Goodman LS, Gilman AH, Joel GL, Lee E. Goodman & Gilman's the pharmacological: basis of therapeutics. 9th ed, New York:MacGrow-Hill ;1995:761,775,797,799.
6. Kathleen P, Martindale W. The complete drug Reference. 32nd ed , Binghamton: Pharmaceutical Press;1999:893.
7. Stika CS, Gross GA, Leguizamon G, Gerber S, Levy R, Mathur A, et al. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2002 Sep;187(3):653-60.
8. Sadosky Y. Celebrex may be safe for preterm labor, preliminary study finds. Available at: <http://www.scienceblog.com/community>, September 2002; 11(1):230-5
9. Berkman ND, Thorp JM Jr, Lohr KN, Carey TS, Hartmann KE, Gavin NI, et al Tocolytic treatment of the management of preterm labor:a review of the evidence, Am J Obstet Gynecol 2003 Jun; 188(6):1648-59.

