● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هفتم، شمارهٔ ۴، پاییز ۱۳۸۴، صفحه ۵۲-۴۸
دریافت: ۸۴/۵/۲۹، پذیرش: ۸۴/۶/۱۶

مقایسه اثر نیفیدیپین با سولفات منیزیوم در درمان زایمان زودرس

طاهره گلینی مقدم[1*]، میترا باغانی اول[2]، حسن خانی[3]

۱- استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۲- متخصص زنان و زایمان ۳- دانشجوی پزشکی

سابقه و هدف: تولد نارس یکی از علل مهم مرگ و میر و معلولیت پره ناتال بوده و ۷-۶ در صد تولد ها در کشورهای صنعتی را شامل می شود. این مطالعه با هدف مقایسه اثر نیفیدیپین با سولفات منیزیوم در متوقف کردن زایمان زود رس صورت گرفته است.

مواد و روشها: این مطالعه کار آزمائی بالینی بر روی ۶۰ خانم باردار، تک قلو، ۳۶-۲۳ هفته، با تشخیص زایمان زود رس (انقباضات منظم رحمی با فواصل کمتر از ۱۰ دقیقه همراه با اتساع سرویکس که به استراحت در بستر و ۵۰۰ میلی لیتر سرم رینگر لاکتات بولوس و ۵۰ میلی گرم پتیدین عضلانی پاسخ نداده اند) انجام گردید. بیماران در دو گروه نیفدیپین خوراکی و سولفات منیزیوم وریدی قرار گرفتند.

یافته ها: نتایج نشان داد که هر دو دارو اثر توکولیتیک و نیز عوارض جانبی مشابه داشته اما در ساعت اول شروع توکولیتیک تعداد نبض مادر در گروه نیفیدیپین نسبت به گروه سولفات منیزیوم افزایش یافت (۶/۶۵ ±۱۰۳/۳ ضربان در دقیقه و ۷۸/۹±۱/۹۹ ضربان در دقیقه) (p=۰/۰۲) در حالیکه ضربانات قلب جنین تفاوتی نکرد. همچنین تاثیر نیفیدیپین به عنوان داروی توکولیتیک سریعتر از سولفات منیزیوم بود (۰/۲۴±۰/۶۳ ساعت در مقابل ۳/۴۴±۴/۸۸ ساعت) (p<۰/۰۲۵).

نتیجه گیری: نیفیدیپین خوراکی که تاثیر توکولیتیک مشابه با سرعت اثر بیشتر نسبت به سولفات منیزیوم دارد می تواند به عنوان یک جایگزین برای سولفات منیزیوم مورد توجه باشد و سبب توقف زایمان زودرس شود.

واژه های کلیدی: *زایمان زودرس، نیفیدیپین، سولفات منیزیوم.*

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هفتم، شمارهٔ ۴، پاییز ۱۳۸۴، صفحه ۵۲-۴۸

مقدمه

عبارت زایمان زودرس (Preterm labor) برای نوزادانی که قبل از پایان هفته ۳۷ حاملگی متولد می شوند بکار می رود(۱). میزان زایمان زودرس در کشورهای صنعتی ۷-۶ درصد گزارش شده است(۲). درمان زایمان زودرس و به تعویق انداختن زایمان سبب افزایش بقای نوزاد و بهتر شدن کیفیت زندگی وی و کاهش هزینه های لازم برای مراقبت و درمان نوزادان نارس می شود، به این منظور از داروهای توکولیتیک مختلف استفاده می شود، از جمله این داروها سولفات منیزیوم و مسدود کننده های کانال های کلسیمی مانند نیفیدیپین می باشد(۳). سولفات منیزیوم با کاهش آزاد سازی استیل کولین در محل اتصال عصب و عضله و کاهش حساسیت صفحه محرکه انتهائی به استیل کولین، انقباضات عضله صاف از جمله میومتر را کاهش می دهد(۴). نیفیدیپین نیز ورود یون کلسیم به داخل سلول را از طریق نواحی حساس به ولتاژ به نام کانال های آهسته مهار می کند(۵). برخی محققین از نیفیدیپین به عنوان انتخاب اول در درمان زایمان زود رس نام برده اند(۶). در حالیکه در برخی منابع عنوان شده که باید تحقیقات بیشتری در مورد اثرات

▣ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۴۹-۸۳ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.8.1]

بالقوه مادری و جنینی این دارو انجام شود(۱). در چندین مطالعه نیفدیپین با بتاآگونیست ها مقایسه شده است(۸ و۷). در این مطالعه نیز اثر نیفیدیپین خوراکی از نظر اثر توکولیتیک با سولفات منیزیوم وریدی مقایسه می گردد.

مواد و روشها

از خانمهای باردار مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی ساری که از تاریخ آذر ماه ۸۲ لغایت شهریور ماه ۸۳ با تشخیص زایمان زودرس (انقباض رحمی با فواصل کمتر از ده دقیقه همراه با اتساع حداقل یک سانتیمتر سرویکس) در بخش زایشگاه بیمارستان بستری شدند، شرح حال کاملی گرفته شد.۶۰ خانم باردار با سن حاملگی ۳۶-۲۳ هفته، تک قلو، پرده های جنینی سالم، بدون ناهنجاری رحمی و جنینی در سونوگرافی، بدون سابقه بیماری سیستمیک و مصرف دارو در مادر (به جز اسید فولیک و فروس سولفات)، در حالی که تعداد نبض مادر کمتر از ۱۰۰ تا در دقیقه و فشار خون سیستولیک مادر بیشتر از ۹۰ میلی متر جیوه بود، چنانچه با تزریق ۵۰۰ میلی لیتر سرم رینگر لاکتات و ۵۰ میلی گرم پتیدین عضلانی، بعد از گذشت یکساعت کماکان انقباض رحمی با فواصل کمتر از ۱۰ دقیقه ادامه داشت، در صورتی که منع توکولیتیک وجود نداشت پس از گرفتن رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شده و بطور تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری قرار گرفتند در یک گروه سولفات منیزیوم ۴ گرم وریدی، تک دوز تجویز و سپس با دوز ۳-۲ گرم در ساعت ادامه یافت. لازم به ذکر است در صورتی که فواصل انقباضات رحمی بیشتر از ۱۰ دقیقه می شد بیمار به عنوان بدون انقباض در نظر گرفته می شد. در این گروه از بیماران رفلکس های وتری عمقی، تعداد تنفس و میزان برون ده ادراری هر یک ساعت کنترل می شد و تا ۱۲ ساعت بعد از بدون انقباض شدن، سولفات منیزیوم ادامه یافته سپس درمان قطع می شد(۱). در صورت ادامه انقباضات رحم تا ۴۸ ساعت پس از شروع سولفات منیزیوم، به عنوان عدم پاسخ در نظر گرفته شده و درمان قطع می شد(۱۰و۹).

در گروه دیگر کپسول نیفیدیپین (۱۰ میلی گرم) به صورت زیر زبانی شروع و در صورت ادامه انقباضات رحم، ۱۰ میلی گرم نیفیدیپین زیر زبانی با فواصل ۲۰ دقیقه، در یکساعت اول از شروع توکولیتیک تکرار می شد. حداکثر دوز دریافتی زیر زبانی ۴۰ میلی گرم در یکساعت اول بود. بعد از بدون انقباض شدن رحم، ۲۰ میلی گرم خوراکی هر ۶ ساعت در ۲۴ ساعت اول و ۲۰ میلی گرم هر ۸ ساعت در ۲۴ ساعت دوم ادامه یافته، سپس درمان قطع می شد(۳). چنانچه در عرض ۲ ساعت از شروع درمان با نیفیدیپین انقباضات رحمی متوقف نمی شد به عنوان عدم پاسخ در نظر گرفته شده و درمان قطع می گردید(۳).

تعداد ضربان قلب جنین و فواصل و مدت انقباضات رحمی و علائم حیاتی بیمار در بدو بستری، پس از مایع درمانی و دریافت مسکن و سپس، به فواصل مشخص در حین درمان با توکولیتیک کنترل می شد. در صورت افت فشار خون مادر و یا تاکی کاردی مادر بیشتر یا مساوی ۱۲۰ تا در دقیقه دوز مورد نظر داده نمی شد. افت فشار خون در مصرف نیفیدیپین به عنوان کاهش ۲۵٪ و یا بیشتر در فشار متوسط شریانی تعریف شد(۱۲و۱۱).

۲۰ دقیقه بعد، در صورت بر طرف شدن علائم فوق دارو ادامه یافته، در غیر این صورت درمان با تشخیص عارضه جانبی مادر قطع می شد. همه بیماران دگزامتازون ۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت تا ۴ دوز دریافت کردند. در صورت کاهش FHR (کمتر از ۱۲۰ تا در دقیقه) یا اتساع سرویکس > ۴ سانتی متر یا پارگی پرده های جنینی، درمان با توکولیتیک قطع می شد. اطلاعات مورد نیاز در پرسشنامه ای که به همین منظور تهیه شده بود جمع آوری و تجزیه و تحلیل گردید و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در ۵ بیمار از هر گروه ۳۰ نفری درمان قطع شد که علت آن در یک بیمار عارضه جانبی شدید مادری (در گروه سولفات منیزیوم تنگی نفس و گر گرفتگی مادر و در گروه نیفیدیپین تپش قلب شدید مادر) و در ۴ بیمار کاهش صدای قلب جنین بود. بنا براین محاسبات آماری در ۲۵ بیمار باقی مانده در هر گروه انجام شد. متوسط سن مادران در گروه سولفات منیزیوم و گروه نیفیدیپین تفاوت آماری معنی داری نداشت (به ترتیب ۴/۹±۲۶/۳۵سال و ۵/۴±۲۶/۲ سال).

متوسط سن حاملگی موقع دریافت توکولیتیک در گروه سولفات منیزیوم و نیفیدیپین به ترتیب ۳۲/۵ هفته و ۳۲/۷ هفته بود.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.8.1]

میزان موفقیت نهائی در کنترل دردهای زودرس زایمانی در گروه سولفات منیزیوم ۸۴٪ و در گروه نیفدیپین ۸۸٪ بود که تفاوت آماری معنی داری نداشت. سرعت ظهور اثر نیفدیپین برای کنترل دردهای زودرس زایمانی بیشتر از سولفات منیزیوم بود یعنی درگروه دریافت کننده نیفدیپین در مدت زمان کوتاهتری دردهای زودرس زایمانی کنترل شد (۰/۲۴±۰/۶۳ و ۳/۴۴±۴/۸۸ساعت)(p<۰/۰۲۵). درگروه سولفات منیزیوم ۳۲٪ و در گروه نیفدیپین ۲۴٪ دچار عارضه جانبی خفیف مادری شامل سردرد یا گرگرفتگی شدند(p>۰/۰۵).

متوسط سن حاملگی موقع تولد نوزاد در دو گروه سولفات منیزیوم و نیفدیپین به ترتیب ۳۵/۳ هفته و ۳۵/۶ هفته بود که تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. متوسط وزن نوزاد موقع تولد در گروه سولفات منیزیوم ۵۸۳/۵± ۲۶۱۵/۵ گرم و در گروه نیفدیپین ۵ /۳۳۲±۲۵۰۶ گرم بود.

متوسط آپگار دقیقه اول و پنجم در گروه سولفات منیزیوم به ترتیب ۱/۰۱ ± ۸/۲۵ و ۱/۱۱ ±۹/۲۵ بود . در گروه نیفدیپین به ترتیب ۰/۸۸±۸/۴ و ۰/۹۸±۹/۳۵ و مدت تعویق زایمان با استفاده از درمان توکولیتیک در دو گروه سولفات منیزیوم و نیفدیپین به ترتیب ۲۰/۱±۱۹/۶۵ روز و ۱۵/۷۸±۲۰ روز بود. در گروه سولفات منیزیوم از ۲۵ بیمار، ۴ بیمار (۱۶٪) به درمان پاسخ نداده و به علت پیشرفت زایمان سولفات منیزیوم قطع گردید(میزان موفقیت ۸۴٪). در گروه نیفدیپین از ۲۵ بیمار، ۳ بیمار (۱۲٪) به درمان پاسخ نداده و به علت پیشرفت زایمان درمان قطع شد(میزان موفقیت ۸۸٪).

در ساعت اول از شروع توکولیتیک متوسط نبض مادر در گروه نیفدیپین در مقایسه با گروه سولفات منیزیوم بیشتر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار می باشد. همچنین در گروه سولفات منیزیوم یک نوزاد با سن حاملگی ۳۱ هفته و وزن موقع تولد ۱۸۰۰ گرم به طریق واژینال متولد شد که بدلیل پره ماچوریتی فوت کرد. مادر حدود ۴ ساعت سولفات منیزیوم دریافت کرد و بدلیل عدم پاسخ به درمان و پیشرفت معاینه، سولفات منیزیوم قطع شد. در گروه نیفدیپین دو نوزاد فوت شدند که یکی ۳۰ هفته بود و بدلیل پیشرفت لیبر و نمایش بریچ سزارین شد و با وزن موقع تولد ۱۷۰۰ گرم و بدلیل پره ماچوریتی دو روز بعد فوت شد. مورد دوم ۳۳ هفته بود و ۲۴ روز قبل از زایمان با تشخیص پره ترم لیبر بستری و تحت درمان با نیفدیپین قرار گرفته بود.

تفاوت آماری معنی داری بین فشار خون متوسط شریانی مادر و ضربان قلب جنین در دو گروه وجود نداشت اما متوسط تعداد نبض مادر در حین درمان با نیفدیپین در یکساعت اول از شروع درمان در مقایسه با گروه سولفات منیزیوم بیشتر بود(p<۰/۰۵)(جدول ۱).

جدول ۱. متوسط تعداد نبض مادر در فواصل زمانی مختلف از شروع توکولیتیک در بیماران دریافت کننده نیفدیپین و سولفات منیزیم

زمان	بیماران دریافت کننده نیفدیپین	بیماران دریافت کننده سولفات منیزیوم	P
۲۰ دقیقه پس از شروع توکولیتیک	۱۰۳/۳ ±۶/۶۵	۷۸/۹ ± ۱/۹۹	۰/۰۲
۴۰ دقیقه پس از شروع توکولیتیک	۱۰۱/۷ ± ۶/۸۱	۸۷۸ ± ۲/۶۲	۰/۰۱
۶۰ دقیقه پس از شروع توکولیتیک	۹۶ ±۷/۲۵	۷۸/۲۰ ±۲/۰۴	۰/۰۰
۱۲۰ دقیقه پس از شروع توکولیتیک	۸۹/۴ ±۶/۰۹	۷۹/۴۵ ± ۳/۱۳	۰/۰۵۸

بحث و نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که نیفدیپین سریع تر از سولفات منیزیوم در درمان زایمان زودرس اثر می کند. هر چند نیفدیپین زیر زبانی سبب افزایش تعداد نبض مادر می شود اما سبب تاکی کاردی جنین نمی شود.

در مطالعه ای در آمریکا ۷۴ بیمار در سن حاملگی ۳۶–۲۳ هفته با تشخیص زایمان زودرس تحت درمان با سولفات منیزیوم وریدی و یا نیفدیپین خوراکی قرار گرفتند(۶). اگر چه اثر توکولیتیک و عوارض جانبی دو گروه مشابه بود اما نیفدیپین سریعتر از سولفات منیزیوم انقباضات رحمی را متوقف کرد که مشابه نتایج این مطالعه بود. در هر دو تحقیق وزن نوزاد متولد شده و آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان متولد شده در دو گروه درمان شده تفاوت معنی داری

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.8.1]

نداشتند. درصد موفقیت درمانی در این تحقیق در گروه سولفات منیزیوم ۷۰٪ و در گروه نیفیدیپین ۷۶/۵٪ بود و در مطالعه حاضر نیز به ترتیب ۸۴٪ و ۸۸٪ بود که در هر دو تحقیق نتایج مشابه می باشد. در مطالعه دیگری که توسط Glock و همکارانش با هدف مقایسه تاثیر و ایمنی نیفیدیپین و سولفات منیزیوم در بیماران دچار زایمان زودرس انجام گردید ۸۰ بیمار با حاملگی تک قلو کمتر از ۳۴ هفته مبتلا به زایمان زودرس نیفیدیپین خوراکی یا سولفات منیزیوم وریدی دریافت کردند. نتیجه آن بود که نیفیدیپین خوراکی به اندازه سولفات منیزیوم در توقف زایمان زودرس موثر است(۴).

در این بررسی در یک ساعت اول که نیفیدیپین به صورت زیر زبانی تجویز می شد، تعداد نبض مادر نسبت به گروه دریافت کننده سولفات منیزیوم بالاتر بود. این تفاوت در دقیقه ۲۰، دقیقه ۴۰ و دقیقه ۶۰ از شروع توکولیتیک در دو گروه معنی دار بود اما تفاوت تعداد ضربان قلب جنین که در همان فواصل ذکر شده سمع شد در دو گروه معنی دار نبود و این بدان معنی است که نیفیدیپین سبب افزایش نبض مادر می شود اما سبب تاکی کاردی جنین نمی شود.

در تحقیقی که توسط Murray و همکارانش انجام گردید مادران باردار با سن حاملگی ۳۴-۲۸ هفته که با تشخیص زایمان زودرس بستری شدند به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند و نیفیدیپین یا تربوتالین وریدی دریافت کردند(۵). متوسط زمان تعویق زایمان در گروه نیفیدیپین ۲۷/۵۳±۲۴/۱۴ و در گروه تربوتالین ۲۷/۰۴±۲۵/۶۸ روز بود(p=۰/۹۳). در این تحقیق مدت تعویق زایمان در گروه سولفات منیزیوم ۱۹/۶۵±۲۰/۱ روز و در گروه نیفیدیپین ۲۰±۱۵/۷۸ روز بود. در گروه نیفیدیپین ۶۸/۸۸٪ بیماران و در گروه تربوتالین ۷۷/۲۷٪ بیماران بیشتر از ۴۸ ساعت زایمانشان به تعویق افتاد(p=۰/۳۷) و نیز در گروه سولفات منیزیوم ۸۴٪ و در گروه نیفیدیپین ۸۸٪ به درمان پاسخ دادند و زایمانشان بیشتر از ۴۸٪ به تعویق افتاد(p<۰/۰۵). با توجه به یافته های این پژوهش و تحقیقات دیگر به نظر می رسد که نیفیدیپین می تواند به عنوان توکولیتیک جایگزین سولفات منیزیوم باشد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از زحمات آقای دکتر علیرضا خلیلیان جهت مشاوره آمار تشکر و قدردانی به عمل می آید.

****

References

1. Gray Cunningham F. Preterm birth, Williams obstetrics, 22th ed , USA: Mc Graw Hill Co 2005; pp: 690–718.

2. Haghighi L. Prevention of preterm delivery: Nifedipine or magnesium sulfate. Int J Gynecol Obstet 1996; 66(3): 297– 8.

3. Sweetman S. Martindale the complete drug reference I, 33th ed, USA, Pharmaceutical Press 2002; pp: 788.

4. Glock JI, Morales WJ. Efficacy and safety nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. Am J Obstet Gynecol 2001; 169 (4): 960–4.

5. Murray C, Haverkamp AD, Orleans M, et al. Nifedipine for treatment of preterm labor: a historic prospective study. Am J Obstet Gynecol 2002; 167 (1): 52–6.

6. Economy KE , Abuhamad AZ. Calcium channel blockers as tocolytics. Semin Perinatal 2001; 25 (5): 264–71.

7. Mclanughlin BN, Marthin WE. Comparison of magnesium sulfate and nifedipine for primary tocolysis and idiopathic preterm labour. Am J Obstet Gynecol 1994; 166: 446.

8. Papatsonis DN, Kok JH, Van Geijn HP, et al. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. Obstet Gynecol 2000; 95 (4): 477–81.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.8.1]

9. Papatsonis DN, Timmerman CC, Oei SG, et al. Nifedipine first choice in management of threatening preterm labor. Ned Tijdschr Geneeskd 2002; 149 (42): 1980–3.

10. Tsatsaris V, papatsonis D, Coffinet F, et al. Tocolysis with nifedipine or betaadernergic agonists: a meta analysis. Obstet Gynecol 2001; 97 (5 pt 2): 840–7.

11. King JF, Fleenady VJ, Paptsonis DN, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rew 2002; 2: 2255.

12. Oei SG, Mol BW, De Kleine MJ, et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta analysis. Acta Obstet Scand 1999; 78 (9): 783–8.

* آدرس نویسنده مسئول: ساری، بلوار امیرمازندرانی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی، تلفن: ۲۲۲۰۶۹۰-۰۱۵۱.

behnush@yahoo.co.uk

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.8.1]