

پیشگیری از زایمان زودرس: نیفدیپین یا سولفات منیزیم

دکتر لادن حقیقی^I

چکیده

در این بررسی کارآیی و عوارض نیفدیپین و سولفات منیزیم در متوقف کردن دردهای زودرس زایمانی مقایسه شد. ۷۴ خانم که برای نخستین بار آبستن شده بودند، یک قلو حامله بودند، سن بارداری آنها بین ۲۳-۳۶ هفته بود و دردهای زایمانی داشتند، به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شده، تحت درمان با نیفدیپین (۳۴ نفر) و سولفات منیزیم (۴۰ نفر) قرار گرفتند. هر دو گروه از نظر سن تقویمی، سن بارداری و گشودگی (*Dilatation*) گردن رحم مشابه بودند. نتایج مؤید این مسئله بود که تفاوت چشمگیری بین کارآیی سولفات منیزیم (۷۰٪) و نیفدیپین (۷۶/۵٪) در متوقف کردن دردهای زودرس زایمانی و به تأخیر انداختن زایمان حداقل بمدت ۴۸ ساعت وجود ندارد. میزان بروز عوارض مادری نیز در دو گروه فوق اختلاف چندانی نداشت. میانگین فاصله زمانی بین شروع دارو و توقف دردهای زایمانی در گروهی که به آنها نیفدیپین تجویز شده بود کمتر از گروهی بود که به آنها سولفات منیزیم تجویز شده بود ($2/98 \pm 3/03$ ساعت در گروه نیفدیپین و $4/8 \pm 4/23$ ساعت در گروه سولفات منیزیم) ($P = 0/04$). بنابراین با توجه به اینکه سرعت اثر نیفدیپین بیشتر و تجویز آن آسانتر از سولفات منیزیم می باشد و تفاوت چشمگیری بین کارآیی و عوارض این دو دارو وجود ندارد، می توان برای متوقف کردن دردهای زودرس زایمانی نیفدیپین را به عنوان جانشین مناسبی برای سولفات منیزیم به کار برد.

کلیدواژه ها: ۱- آبستنی ۲- عوارض آبستنی ۳- درد زودرس زایمان ۴- زایمان زودرس ۵- نیفدیپین ۶- سولفات منیزیم

مقدمه

جهت شناسائی روشهای دقیق تشخیصی و همچنین پیشگیری از بروز این مسئله صورت گیرند. در حال حاضر اقداماتی که جهت مهار دردهای زودرس زایمانی و پیشگیری از بروز زایمان زودرس انجام می گیرد عبارتند از استراحت، آبدهی (*Hydration*) و تجویز داروهای ضدزایمان (*Tocolytic drugs*) مختلف. در حال حاضر بتاآدرنرژیک ها و سولفات منیزیم رایجترین داروهای ضدزایمانی (*Tocolytic drugs*) هستند که

زایمان زودرس که به ختم بارداری قبل از ۳۷ هفته کامل اطلاق می گردد، عارضه ای خطیر با شیوعی حدود ۸-۲۰٪ زایمانهاست. نتایج حاصل از زایمان زودرس عبارتند از مرگ نوزاد و اختلالات متعدد بدنی (*Physical*) و عصبی در کودک. تحمیل هزینه گزاف اقدامات تشخیصی - درمانی و مراقبت از کودکان حاصل از این زایمان نیز یکی از نتایج ناخواسته زایمان زودرس است. این نتایج موجب شده اند که مطالعات بسیاری

این مقاله بر اساس طرح مصوب شماره ۱۹۹ معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران تهیه و تنظیم شده است.

(I) استادیار زنان و زایمان، بیمارستان شهید اکبرآبادی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، خیابان مولوی، تهران

جهت مهار دردهای زودرس زایمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در بسیاری از مراکز مامائی، سولفات منیزیم به علت عوارض کمتری که نسبت به بتاآدرنرژیک‌ها دارد، به عنوان اولین داروی مصرفی در مهار دردهای زودرس زایمانی به کار می‌رود ولی در برخی از مطالعات جدید کارآیی این ماده به عنوان یک داروی ضدزایمان مورد تردید قرار گرفته است^(۳). نتایج موفقیت آمیزی که در سالهای اخیر از تجویز داروهای مسدودکننده تنگه‌های (Channels) کلسیم، جهت جلوگیری از زایمان زودرس، به دست آمده است نیز قابل توجه است. عوارض این داروها نیز از بتاآدرنرژیک‌ها کمتر است^(۵،۴،۲،۱). از آنجا که تجویز نیفدیپین که یک مسدودکننده تنگه (Channel) کلسیم است از سهولت بیشتری نسبت به سولفات منیزیم (خوراکی در مقابل تزریق وریدی) برخوردار است و در ضمن مطالعات محدودی در مورد مقایسه کارآیی و عوارض این دارو موجود است^(۲)، در طی یک تحقیق تجربی، تأثیر این دو دارو بر دردهای زودرس زایمانی تحت ارزیابی و مقایسه قرار گرفت.

روش بررسی

این بررسی به صورت کارآزمایی بالینی با تخصیص تصادفی (Randomized clinical trial [RCT]) بر روی ۷۴ خانم باردار که به علت درد زودرس زایمانی مراجعه کرده بودند انجام گرفت. حجم نمونه بر اساس حجم نمونه سایر مطالعاتی که در این زمینه صورت گرفته، تعیین شد. روش انتخاب بیماران غیراحتمالی و پی‌پی (Sequential) بود. شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از بارداری اول، سن بارداری بین ۲۳-۳۶ هفته، جنین زنده و واحد وجود حداقل ۶ انقباض منظم رحمی به مدت حداقل ۳۰ ثانیه در ساعت. معیارهای حذف نمونه عبارت بود از وجود بیماریهای قلبی، دیابت، هیپرتیروئیدی، افزایش فشارخون ($140/90$ میلی‌متر جیوه)، پارگی کیسه آب، پیلونفریت، درماندگی (Distress) و اختلال رشد جنین (IUGR)، پُرآبگی (Hydramnios) شدید، هرگونه خونریزی مهیلی یا علائم دال بر درگسیختن (Detachment) جفت، گشودگی (Dilatation) گردن رحم (Cervix) بیش از چهار سانتیمتر و

هرگونه علامتی دال بر کوریوآمنیونیت.

ابزار تحقیق عبارت بودند از: (الف) معاینه بالینی شامل اندازه‌گیری ارتفاع، تونیسیت و انقباضهای رحم؛ بررسی گردن رحم از نظر خروج خون یا مایع و میزان گشودگی (Dilatation) آن؛ سمع قلب؛ لمس تیروئید و اندازه‌گیری درجه حرارت، سرعت (Rate) نبض و فشار خون (ب) فراوانگاری (Ultrasonography) جهت ارزیابی فعالیت قلب و میزان رشد جنین، حجم آبه (Amniotic fluid)، سن بارداری و درگسیختن (Detachment) جفت (ج) اندازه‌گیری قند خون و BUN، تجزیه (Urinalysis) و در صورت لزوم کشت ادرار و EKG (د) پرسشنامه شامل سن تقویمی و سن بارداری بیمار، نوع داروی تجویز شده، نتیجه درمان، زمان توقف انقباضهای رحمی، عوارض دارویی و میزان گشودگی (Dilatation) گردن رحم در بدو مراجعه.

نمونه‌هایی که وارد مطالعه می‌شدند همگی در ابتدا تحت درمان نگهدارنده (Conservative) (استراحت + آبدی [Hydration] با محلول رینگر، ابتدا ۵۰۰ میلی‌لیتر با حداکثر سرعت و سپس با سرعت ۱۰۰ میلی‌لیتر در ساعت) قرار می‌گرفتند. پس از ۳ ساعت در صورتی که انقباضهای رحمی همچنان ادامه می‌یافت، بیماران به طور تصادفی انتخاب شده (اولین بیمار نیز به طور تصادفی و بر اساس جدول اعداد تصادفی انتخاب شد)، به طور یک درمیان به دو گروه تقسیم می‌شدند. آنگاه برگه اطلاعاتی مخصوصی برای هر بیمار تنظیم می‌شد. به یک گروه از بیماران سولفات منیزیم به صورت تزریق وریدی داده می‌شد. دوز اولیه ۶ گرم بود که در عرض ۱۵ دقیقه تزریق می‌شد. سپس دوز نگهدارنده ۲ گرم در ساعت تجویز می‌شد. در صورت ادامه انقباضهای رحمی و عدم وجود مسمومیت، میزان سولفات منیزیم تا ۴ گرم در ساعت افزایش یافته، حداکثر تا ۴۸ ساعت ادامه می‌یافت. در صورت ادامه انقباضها پس از ۴۸ ساعت یا گشودگی بیش از ۴ سانتیمتر گردن رحم، سولفات منیزیم قطع می‌شد. در صورت قطع انقباضهای رحمی قبل از ۴۸ ساعت، سولفات منیزیم تا ۱۲ ساعت دیگر نیز ادامه می‌یافت و سپس قطع می‌شد (هنگام قطع این دارو، دوز دارو هر نیم ساعت به میزان یک گرم در ساعت کاهش

آماري t این دو گروه از نظر میانگین سنی دارای اختلاف معنی داری نیستند ($t = 0.55$).

سن متوسط بارداری در بیماران تحت بررسی $32/26 \pm 2/8$ هفته می باشد. میانگین و انحراف معیار سن بارداری در گروه تحت درمان با سولفات منیزیم $32/5 \pm 2/8$ هفته و در گروه تحت درمان با نیفیدپین $32/8 \pm 2/8$ هفته است. بر اساس آزمون آماری t این دو گروه از نظر سن بارداری اختلاف معنی داری ندارند ($t = 0.619$).

میانگین و انحراف معیار گشودگی گردن رحم (*Dilatation of cervix*) در بدو مراجعه، در بیماران تحت درمان با سولفات منیزیم $2/1 \pm 0.97$ سانتیمتر و در بیماران تحت درمان با نیفیدپین 2 ± 0.97 سانتیمتر می باشد. بر اساس آزمون آماری t این دو گروه از نظر میزان گشودگی (*Dilatation*) گردن رحم اختلاف معنی داری ندارند ($t = 0.71$). گشودگی (*Dilatation*) در بیشتر بیماران هر دو گروه، در بدو مراجعه، حدود ۳ سانتیمتر بوده است (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه در دو گروه بر حسب گشودگی گردن رحم

گشودگی (سانتیمتر)	گروه سولفات منیزیم تعداد (%)	گروه نیفیدپین تعداد (%)
۰	۴ (۱۰)	۴ (۱۱/۷)
۱	۸ (۲۰)	۹ (۲۶/۵)
۲	۹ (۲۲/۵)	۹ (۲۶/۵)
۳	۱۹ (۴۷/۵)	۱۲ (۳۵/۳)
جمع	۴۰ (۱۰۰)	۳۴ (۱۰۰)

از نقطه نظر پاسخ درمانی، درمان ضدزایمان (*Tocolysis*) در ۵۴ نفر از بیماران موفقیت آمیز و در ۲۰ نفر باقیمانده ناموفق بود. از موارد موفق، ۲۸ نفر تحت درمان با سولفات منیزیم و ۲۶ نفر تحت درمان با نیفیدپین قرار گرفته بودند. علی رغم اینکه میزان موفقیت در گروه نیفیدپین $76/5\%$ و در گروه سولفات منیزیم 70% است، آزمون آماری مجذور کای نشان می دهد که از نظر پاسخ درمانی بین دو گروه اختلاف

می یافت، وقتی که دوز به دو گرم در ساعت می رسید، دارو کاملاً قطع می شد. در گروه اخیر بعد از قطع سولفات منیزیم، قرص ایزوکسوپرین با دوز یک عدد در هر ۸ ساعت شروع می شد. به گروه دیگر نیفیدپین با دوز اولیه ۱۰ میلی گرم (یک کپسول زیرزبانی) داده می شد و در صورت عدم توقف انقباضهای رحم حداکثر سه دوز دیگر (هر ۲۰ دقیقه یک بار) تکرار می شد. چنانچه انقباضها همچنان ادامه می یافت یا عوارض جانبی شدید و غیرقابل تحمل رخ می داد، درمان قطع می شد. در صورت قطع انقباضها، نیفیدپین به طور خوراکی به بیمار تجویز می شد و اولین دوز خوراکی ۶ ساعت بعد از آخرین کپسول زیرزبانی به بیمار داده می شد. این دارو در ۲۴ ساعت اول با دوز ۲۰ میلی گرم در هر ۶ ساعت، در ۲۴ ساعت دوم با دوز ۲۰ میلی گرم در هر ۸ ساعت و در روزهای بعد (در صورت بستری بودن بیمار در بیمارستان) با دوز ۱۰ میلی گرم در هر ۸ ساعت تجویز می شد. منظور از موفقیت درمانی به تأخیرافتادن یا عدم زایمان حداقل به مدت ۴۸ ساعت بود.

در حین درمان ضدزایمان (*Tocolysis*) بیمار هر ۱۵ دقیقه از نظر مسائل زیر دقیقاً بررسی می شد: انقباضهای رحمی، ضربان قلب جنین، واکنش کشکک (*Patellar reflex*) (در صورت تجویز سولفات منیزیم) سرعت (*Rate*) ضربان قلب، سرعت (*Rate*) تنفس و فشارخون. وجود یا عدم وجود عوارض دارویی یعنی سردرد، تهوع، سرگیجه، تعریق، تنگی نفس و کاهش فشار خون هم بررسی می شد.

یافته ها

از کل بیماران تحت بررسی ۴۰ نفر سولفات منیزیم و ۳۴ نفر نیفیدپین دریافت نمودند. تحلیل آماری داده های به دست آمده، با استفاده از نرم افزار SPSS و ویرایشگر PE2 انجام شد. میانگین و انحراف معیار سن بیماران تحت مطالعه $31/5 \pm 3/5$ سال و حداکثر سن به ترتیب ۱۶ و ۳۵ سال می باشد. حدود ۴۰٪ از بیماران سن کمتر از ۲۱ سال دارند. میانگین و انحراف معیار سن در گروه تحت درمان با سولفات منیزیم $22 \pm 3/7$ سال و در گروه تحت درمان با نیفیدپین $21/5 \pm 4/0$ سال می باشد. بر اساس آزمون

معنی داری وجود ندارد (جدول ۲).

از نقطه نظر فاصله زمانی بین شروع دارو و توقف دردهای زایمانی (منظور ۶ انقباض منظم به مدت حداقل ۳۰ ثانیه در یک ساعت) در بیمارانی که زایمان آنها حداقل به مدت ۴۸ جدول ۲- پاسخ درمانی در افراد تحت مطالعه

پاسخ درمانی	گروه سولفات منیزیم	گروه نیفدیپین	مقدار P^1
	تعداد (%)	تعداد (%)	
موفقیت آمیز	۲۸ (۷۰)	۲۶ (۷۶/۵)	
ناموفق	۱۲ (۳۰)	۸ (۲۳/۵)	$0/05 <$
جمع	۴۰ (۱۰۰)	۳۴ (۱۰۰)	

(۱) آزمون مجذور کای

ساعت به تعویق افتاد، میانگین و انحراف معیار این فاصله زمانی در کل بیماران $3/9 \pm 3/8$ ساعت، در گروه سولفات منیزیم $4/8 \pm 4/23$ ساعت و در گروه نیفدیپین $2/98 \pm 3/03$ می باشد. بر اساس آزمون آماری t دو گروه فوق از این نظر اختلاف معنی داری دارند ($P = 0/04$) (جدول ۳).

جدول ۳- فاصله زمانی بین شروع دارو و توقف انقباضهای رحمی در افراد تحت مطالعه

فاصله زمانی (ساعت)	گروه سولفات منیزیم	گروه نیفدیپین
	تعداد (%)	تعداد (%)
۵-۰	۲۵ (۶۲/۵)	۲۹ (۸۵/۳)
۱۰-۶	۱۱ (۲۷/۵)	۴ (۱۱/۸)
۱۶-۱۱	۴ (۱۰/۶)	۱ (۲/۹)
جمع	۴۰ (۱۰۰)	۳۴ (۱۰۰)

از نظر پیدایش عوارض مادری، در ۱۱ بیمار عوارض دارویی به وجود آمد که از این تعداد ۳ نفر در گروه سولفات منیزیم و ۸ نفر در گروه نیفدیپین قرار داشتند. یعنی میزان بروز عوارض در بیماران گروه سولفات منیزیم ۷/۵٪ و در گروه نیفدیپین ۲۳/۵٪ بوده است. ولی آزمون آماری مجذور کای

نشان می دهد که از نظر بروز عوارض دارویی، این دو گروه اختلاف معنی داری ندارند ($P = 0/07$). همچنان که در جدول ۴ دیده می شود شایعترین عارضه در گروه نیفدیپین، کاهش موقت فشار خون (کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی به ترتیب به میزان ۱۵ و ۱۰ میلیمتر جیوه) و در مرتبه بعد سردرد بوده است. عوارض در گروه تحت درمان با سولفات منیزیم درد سینه، تهوع، استفراغ و کاهش موقت فشار خون بودند که با درصد یکسان بروز نموده اند.

در طی این بررسی، هیچگونه اختلال ریتم قلب جنین در بیماران تحت مطالعه مشاهده نشد.

جدول ۴- عوارض دارویی در افراد تحت مطالعه

عوارض	گروه سولفات منیزیم	گروه نیفدیپین
	تعداد (%)	تعداد (%)
بدون عارضه	۳۷ (۹۲/۵)	۲۶ (۷۶/۵)
درد سینه	۱ (۲/۵)	۰
تهوع یا استفراغ	۱ (۲/۵)	۰
سردرد	۰	۲ (۵/۹)
کاهش موقت فشارخون	۱ (۲/۵)	۵ (۱۴/۷)
خیز ریوی	۰	۰
سردرد+تهوع یا استفراغ	۰	۱ (۲/۹)
جمع	۴۰ (۱۰۰)	۳۴ (۱۰۰)

بحث

همان طور که گفته شد دو گروه درمانی از نظر میانگین سنی، متوسط سن بارداری و میانگین گشودگی (*Dilatation*) گردن رحم در زمان مراجعه مشابه بودند. حدود نیمی از بیماران کمتر از ۲۱ سال داشتند که بر اساس مطالعات انجام شده یک عامل خطر (*Risk factor*) در ایجاد زایمان زودرس است.

پاسخ درمانی موفقیت آمیز در ۷۰٪ بیمارانی که تحت درمان با سولفات منیزیم بودند و ۷۶/۵٪ از بیماران گروه نیفدیپین به دست آمد که این اختلاف معنی دار نیست. در مطالعه مشابهی که توسط *Glock* انجام شد^(۲)، مقادیر فوق به

بوده است و شایعترین عارضه در گروه نیفدیپین، کاهش موقت فشارخون و در گروه سولفات منیزیم درد قفسه سینه و در مرتبه بعد تهوع و استفراغ بوده است. در نتیجه می توان گفت که تفاوتی بین میزان عوارض دارویی نیفدیپین و سولفات منیزیم وجود ندارد.

پیشنهاها

با توجه به اینکه سرعت اثر نیفدیپین بیشتر و تجویز آن آسانتر از سولفات منیزیم می باشد و تفاوت چشمگیری بین کارآئی و عوارض این دو دارو وجود ندارد، می توان برای متوقف کردن دردهای زودرس زایمانی نیفدیپین را به عنوان جانشین مناسبی برای سولفات منیزیم تجویز کرد.

متغیرهای مداخله گری که عبارتند از ناپدیدگی (Effacement) گردن رحم (Cervix)، درجه نزول و بسامد (Frequency) انقباضهای رحمی در بدو مراجعه، به علت عدم توانائی در یکسان کردن معاینه کنندگان و عدم ثبات یافته های حاصل ارزیابی نگردید. پیشنهاد می شود که در صورت امکان در مطالعات بعدی این مسائل نیز در نظر گرفته شوند.

ترتیب ۸۳٪ و ۷۹٪ بود و در آن مطالعه هم اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. در نتیجه می توان گفت که تفاوتی بین کارآئی این دو دارو وجود ندارد.

میانگین و انحراف معیار فاصله زمانی بین شروع دارو و توقف انقباضهای رحمی در گروه سولفات منیزیم و نیفدیپین به ترتیب $4/8 \pm 4/23$ و $3/03 \pm 2/98$ ساعت بوده است. این اختلاف معنی دار می باشد ($P = 0/04$)؛ یعنی نیفدیپین سریعتر از سولفات منیزیم دردهای زایمانی را متوقف می سازد. در مطالعه مشابهی که توسط Glock انجام شده است^(۲)، اختلاف معنی داری در این مورد مشاهده نشده است.

بر اساس یافته های این پژوهش دو گروه از نظر میزان بروز عوارض مادری اختلاف معنی داری ندارند. همچنان که در جدول ۴ مشاهده می شود، شایعترین عارضه در گروه نیفدیپین کاهش موقت فشار خون و در مرتبه بعد سردرد و در گروه سولفات منیزیم درد قفسه سینه، تهوع، استفراغ و کاهش موقت فشارخون است. درصد عوارض در گروه سولفات منیزیم یکسان است. در مطالعه مشابهی که توسط Glock انجام شده است^(۲)، نیز عوارض در هر دو گروه تقریباً یکسان

منابع

efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1247-1259, 1993.

4) Meyer WR: Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 35(6): 649-653, 1990.

5) Murray C: Nifedipine for treatment of preterm labor: a historic prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 167: 52-56, 1992.

1) Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF: Williams Obstetrics. 20th ed. East Norwalk: Appleton & Lange, 1997. pp 818-819.

2) Glock JL: Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm Labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 169: 960-964, 1993.

3) Higby K, Xenakis E: Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of

PREVENTION OF PRETERM DELIVERY: NIFEDIPINE OR MAGNESIUM SULFATE

L. Haghighi, MD¹

ABSTRACT

In this study a comparison was made between the efficacy and side effects of nifedipine and magnesium sulfate in inhibition of preterm labor. 74 cases in preterm labor were randomized to either oral nifedipine (n = 34) or intravenous magnesium sulfate (n = 40). All cases were primigravid with singleton pregnancies and gestational ages of 23-36 weeks. Both groups were similar in terms of age, gestational age and cervical dilatation. There was no significant difference between effectiveness of magnesium sulfate (70%) and nifedipine (76.5%) in arresting labor and delaying delivery more than 48 hours. Also the difference between maternal complications was not significant in these groups. But, the time needed to stop preterm labor was shorter with nifedipine (2.98 ± 3.02 hours) than magnesium sulfate (4.8 ± 4.23 hours) ($P = 0.04$). So, as the administration of nifedipine is easier and its effect appears faster than magnesium sulfate and the difference between efficacy and side effects of these drugs is not significant, it can be concluded that nifedipine is an appropriate alternative to the magnesium sulfate in management of preterm labor.

Key Words: 1) Pregnancy

3) Preterm labor

5) Nifedipine

2) Complications of pregnancy

4) Preterm delivery

6) Magnesium sulfate

1) Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, Shahid Akbarabadi Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Molavi Avenue, Tehran, Iran