

مقایسه تاثیر آتوسیبیان(آنتاگونیست اکسیتوسین) و نیوفدیپین(مهار کننده کانال کلسیم) در کنترل زایمان زودرس و عوارض آن‌ها

چکیده

در این مطالعه تاثیر دوتوکولیتیک آتوسیبیان(آنتاگونیست اکسیتوسین) و نیوفدیپین(مهار کننده کانال کلسیم) در درمان زایمان زودرس و عوارض آن‌ها مقایسه شده است. مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۸۰ خانم باردار صورت گرفت که به علت دردهای زایمانی، در سن حاملگی ۲۶-۳۴ هفته به بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران مراجعه کرده بودند. ۴۰ بیمار در گروه آتوسیبیان و ۴ بیمار دیگر در گروه نیوفدیپین به صورت یک در میان و تصادفی قرار گرفتند. سپس ۲ گروه از نظر پاسخ به درمان(پیشگیری از زایمان تا ۴۸ ساعت برای تجویز کورتیکواستروئیدها) و عوارض جانبی داروها مقایسه شدند. فاصله زمانی مصرف داروها تا زمان زایمان نیز مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. دو گروه از نظر تاثیر و پاسخ به درمان تفاوت معنی دار نداشتند(میزان تاثیر در گروه آتوسیبیان ۸۲/۵٪ و در گروه نیوفدیپین ۷۵٪ بوده است). عوارض جانبی در گروه آتوسیبیان ۱۷/۵٪ و در گروه نیوفدیپین ۴٪ بوده است که تفاوت آماری معنی دار داشتند($p=0.027$) . فاصله زمانی بین شروع دارو تا زایمان در گروه آتوسیبیان $16/12 \pm 0.3$ روز و در گروه نیوفدیپین $22/85 \pm 12/9$ روز بود که تفاوت معنی دار وجود نداشته است. از موارد فوق می‌توان نتیجه گرفت که آتوسیبیان داروی موثری برای درمان زایمان زودرس می‌باشد و هیچ‌گونه عارضه جدی ندارد، بلکه عوارض مشاهده شده خفیف و در حد تحمل بیمار می‌باشد. از آن جا که عوارض جانبی نیوفدیپین از محدودیت‌های مصرف این دارو است به نظر می‌رسد آتوسیبیان می‌تواند به عنوان درمان انتخابی به خصوص در بیمارانی که نیوفدیپین را تحمل نمی‌کنند، بیمارانی که در خطر عوارض قلبی عروقی هستند مثل چند قلوبی و در بیماری‌های قلبی مطرح باشد.

*دکتر مریم کاشانیان I

دکتر عبدالرسول اکبریان II

دکتر مهدیه سلطانزاده III

کلیدواژه‌ها: ۱- زایمان زودرس ۲- آتوسیبیان ۳- آنتاگونیست اکسیتوسین
۴- نیوفدیپین

تاریخ دریافت: ۸۳/۶/۱، تاریخ پذیرش: ۸۳/۱۰/۲

مقدمه

آکادمی متخصصان کودکان امریکا و کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا برای اثبات زایمان زودرس(بین هفتاه ۲۰-۳۷ حاملگی) شرایط زیر را پیشنهاد کرده‌اند^(۱): وجود انقباضات با تناآب ۴ عدد در ۲۰ دقیقه یا ۸ عدد در ۶۰ دقیقه

زایمان زودرس یکی از مهم‌ترین مشکلات ماما می‌است که پیدا کردن یک درمان موثر و با حداقل عوارض جانبی برای آن. همیشه مورد نظر بوده است. زایمان زودرس به شروع دردهای قبل از ۳۷ هفته کامل حاملگی گفته می‌شود.^(۲)

(۱) استادیار بیماری‌های زنان و زایمان، بیمارستان شهید اکبرآبادی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.(*) مولف مسئول

(۲) دانشیار بیماری‌های زنان و زایمان، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

(۳) متخصص بیماری‌های زنان و زایمان.

مهار می‌کند. عارضه عده آن کاهش فشار خون است که خود ممکن است منجر به کاهش جریان خون رحمی - جفتی شود.^(۲) بعد از مصرف خوراکی ۹۰٪ آن به سرعت از مجرای گوارشی جذب شده، اوج غلظت سرمی، ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت بعد حاصل می‌شود. بعد از تجویز زیر زبانی اثر کاهنده فشار خون، ظرف ۵ دقیقه به دست می‌آید. عوارض جانبی عده شامل سردرد، ضعف، سنکوپ، منگی، افت فشار خون و طپش قلب می‌باشد.^(۲) هدف از مطالعه حاضر، مقایسه آتسیبیان با نیوفدیپین در درمان زایمان زودرس و عوارض آن‌ها است.

روش بررسی

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized Clinical trial) در بیمارستان شهید اکبرآبادی و در فاصله زمانی فروردین تا بهمن ماه سال ۱۳۸۲ صورت گرفته است. با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه، تعداد افراد مورد مطالعه در هر گروه ۴۰ نفر تعیین گردید. بیماران به صورت یک در میان و تصادفی در ۲ گروه قرار گرفتند که در ۱ گروه نیوفدیپین و در گروه دیگر آتسیبیان تجویز گردید.

از آن جا که شکل دارویی ۲ دارو کاملاً متفاوت است (کپسول و ویال تزریقی) لذا مطالعه نمی‌توانست به صورت کور (blind) انجام شود. شرایط ورود به مطالعه، وجود سن حاملگی ۲۶-۳۴ هفته که با LMP و سونوگرافی سه ماهه اول تائید شده بود و انقباضات با تناوب ۴ عدد در ۲۰ دقیقه و یا ۸ عدد در ۶۰ دقیقه و دیلاتاسیون سرویکس مساوی یا بیش تر از ۱cm و افاسمان سرویکس ۵۰٪ یا بیش تر بوده است. بیماران با پارگی کیسه آب، خون‌ریزی واژینال، مرگ جنینی یا زجر جنین (IUGR)، سابقه ترومما، دیلاتاسیون سرویکس بیشتر از ۲cm، بیماری‌های سیستمیک مادر، آنومالی‌های شناخته شده رحمی (با تاریخچه یا سونوگرافی)، فشار خون کمتر از ۹۰/۵۰ میلی‌متر جیوه از مطالعه حذف شدند. انجام همه معاینات و تجویز دارو، توسط پژوهشگر انجام شده است.

همراه با تغییر پیش‌رونده در سرویکس و یا این که دیلاتاسیون سرویکس بیش از ۱cm و افاسمان سرویکس ۸۰٪ و بالاتر باشد. تهدید به زایمان زودرس (Threatened Preterm labor) در صورتی وجود دارد که انقباضات منظم رحمی وجود دارد ولی شواهدی در تغییرات سرویکس وجود نداشته باشد.^(۳) کالج متخصصان زنان و مامایی امریکا پیشنهاد کرده است که در صورت وجود انقباضات منظم رحمی همراه با تغییرات ثابت شده سرویکس یا دیلاتاسیون و افاسمان قابل توجه سرویکس، بهتر است از توکولیز استفاده شود.^(۴) در حال حاضر شروع زایمان زودرس حدود ۱۰٪ است.^(۴) ولی در خیلی از کشورهای صنعتی و از جمله آمریکا، میزان زایمان زودرس در طی ۲۰ سال گذشته افزایش یافته است^(۵) که احتمالاً به علت افزایش چند قلوبی و بهبود تشخیص زایمان زودرس و افزایش استفاده از سونوگرافی برای تعیین سن حاملگی است. شایع‌ترین علت مرگ و میر نوزادان، نارس بودن است و عوارض ناشی از نارس بودن نیز در آینده گربیان‌گیر نوزاد نارس خواهد بود و علاوه بر این مسائل، هزینه‌های مراقبت از نوزادان نارس سرسام‌آور است.^(۶)

با ملاحظات فوق پیش‌گیری از تولد زودرس همیشه مورد نظر بوده است و روش‌های درمانی متفاوتی مورد استفاده قرار گرفته است. آتسیبیان که آنتاگونیست روابطی اکسی‌توسین - وازوپرسین می‌باشد، اخیراً در درمان زایمان زودرس مورد استفاده قرار گرفته است^(۷) و انقباضات رحمی القاء شده توسط اکسی‌توسین را مهار می‌کند. در مطالعات انجام شده، مشاهده گردید که آتسیبیان اثربخشی معادل با سایر توکولیتیک‌ها دارد، اما عوارض جانبی آن کمتر است.^(۸-۱۱)

غلظت پلاسمایی آتسیبیان ۱ ساعت پس از شروع انفوژیون به سطح پایدار (Steady state) می‌رسد. نیمه عمر آن 18 ± 3 دقیقه است. بنابراین، پس از اتمام انفوژیون، غلظت پلاسمایی آن به سرعت پایین می‌آید.^(۱۲) از داروهای دیگر می‌توان به نیوفدیپین اشاره نمود^(۱۳) که مهار کننده کانال کلسیم می‌باشد^(۱۴) و با کاهش غلظت کلسیم، انقباضات را

به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و تست های آماری کای دو و T-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج

در مجموع ۸۰ نفر در مطالعه شرکت کردند، که ۴۰ نفر در گروه آتسیبیان و ۴۰ نفر در گروه نیفیدیپین قرار گرفتند. همه بیماران در یک مرکز در جنوب شهر تهران مورد بررسی قرار گرفتند که وضعیت اقتصادی اجتماعی مشابهی داشتند و هیچ یک سیگاری نبودند. متوسط سن مادران در گروه آتسیبیان $۲۶/۷۷ \pm ۴/۱۱$ سال و در گروه نیفیدیپین $۲۵/۲۲ \pm ۳/۹۹$ سال بود که اختلاف آماری معنی دار نداشتند.

از نظر پاریتی، در گروه آتسیبیان ۲۱ نفر(۵۲٪) پاریتی صفر، ۱۵ نفر(۳۷٪) پاریتی ۱، ۳ نفر(۷٪) پاریتی ۲ و ۱ نفر(۴٪) پاریتی ۳ داشتند. در گروه نیفیدیپین ۱۸ نفر(۴۵٪) پریتی صفر، ۱۷ نفر(۴۲٪) پاریتی ۱، ۴ نفر(۱۰٪) پاریتی ۲ و ۱ نفر(۲٪) پاریتی ۳ داشتند که اختلاف آماری معنی داری بین ۲ گروه وجود نداشت.

در گروه آتسیبیان ۲ مورد ۲ قلوبی(۵٪) و در گروه نیفیدیپین ۴ مورد(۱۰٪) ۲ قلوبی وجود داشت که اختلاف آماری معنی دار نبود. در گروه آتسیبیان ۳ مورد(۷٪) و در گروه نیفیدیپین ۴ مورد(۱۰٪) سابقه زایمان زودرس را می دادند که اختلاف آماری معنی داری نداشتند. متوسط سن حاملگی در گروه آتسیبیان $۳۱/۱۱ \pm ۲/۱۱$ هفته و در گروه نیفیدیپین $۳۱/۱۵ \pm ۲/۱۶$ هفته بود که اختلاف آماری معنی دار نداشتند(جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی گروه های مورد پژوهش از نظر نحوه پاسخ به درمان

گروه نیفیدیپین	گروه آتسیبیان	عدم پاسخ به درمان افراد بیمار زیر ساعت
۳۰٪/۷۵	۲۲٪/۸۲٪	تowicی زایمان تا ۴۸ ساعت
۲۶٪/۶۵	۲۰٪/۷۵	تowicی زایمان بیش از ۷ روز

ابتدا با معاینه واژینال میزان دیلاتاسیون و افاسمان سرویکس و سپس تعداد انقباضات(تعداد و فاصله و مدت زمان)، چک می شد و در صورت دارا بودن شرایط مطالعه، بیمار وارد مطالعه می گردید. در گروه آتسیبیان، ابتدا یک آزمایش ادرار از نظر اندازه گیری وزن مخصوص ادرار انجام می شد(از نظر بررسی اثر آنتی دیورتیک احتمالی دارو) و سپس آتسیبیان به صورت انفوزیون وریدی از طریق میکروسیست به مقدار ۳۰۰ میکروگرم در دقیقه آغاز می شد^(۱۶)، که طبق محاسبه، معادل ۴۸ قطره میکروسیست می باشد.^(۱۷)

آتسیبیان تا زمانی که به مدت ۶ ساعت تمام، بیمار بدون انقباض باشد و یا حداقل تا ۱۲ ساعت، تجویز می گردید. در طی این مدت حجم ادرار اندازه گیری می شد و نیز میزان مایعات دریافتی ثبت می گردید. پس از اتمام درمان، یک آزمایش مجدد ادرار از نظر وزن مخصوص ادرار انجام می شد. در گروه نیفیدیپین دوز اولیه به صورت ۱۰ mg (یک کپسول) زیر زبانی هر ۲۰ دقیقه تا ۴ دوز و سپس در صورت قطع انقباضات، نیفیدیپین به صورت ۲ کپسول خوراکی هر ۶ ساعت(۲۰mg) تا ۲۴ ساعت اول و سپس هر ۸ ساعت ۲ کپسول در ۲۴ ساعت دوم و پس از آن هر ۸ ساعت ۱ کپسول در ۲۴ ساعت سوم تجویز می شد. در صورت ادامه انقباضات و یا فشار خون کمتر از $۹۰/۵۰$ میلی متر جیوه، داروها قطع می گردید.^(۱۸)

در طی این مدت انقباضات رحمی چک می شد و بیمار از نظر هر گونه عوارض جانبی کنترل می گردید. برای هر دو گروه، کورتیکواسترئونید، به صورت آمپول دگزامتازون ۵mg هر ۱۲ ساعت به مدت ۴۸ ساعت تجویز می گردید و سپس بیمار به مدت ۴۸ ساعت برای تعیین تاثیر داروی توکولیتیک کنترل می شد. در صورت بروز هر گونه عوارض جانبی که برای بیمار غیرقابل تحمل بود، تجویز دارو قطع می گردید. سپس کلیه بیماران تا زایمان برای تعیین فاصله میان شروع درمان و زایمان پی گیری شدند.

تهیه دارو برای بیماران هزینه ای نداشت و در شروع درمان از بیمار رضایت گرفته می شد. اطلاعات آماری

در بیمارانی که به درمان پاسخ دادند، میانگین فاصله میان شروع درمان تا زایمان در گروه آتسیبیان $16/12 \pm 0.29$ روز و در گروه نیوفدیپین $13/9 \pm 0.85$ روز بود که اختلاف آماری معنی دار نداشتند. در گروه آتسیبیان $17/5 \%$ و در گروه نیوفدیپین $16 \text{ نفر} / 40 \%$ عارضه جانبی داشتند که اختلاف از نظر آماری معنی دار بوده است. داشتند که اختلاف از نظر آماری معنی دار بوده است (جدول شماره ۲). متوسط وزن مخصوص ادرار قبل از درمان با آتسیبیان $17/5 \pm 0.22$ و پس از درمان $10/16 \pm 0.06$ بود که تفاوت از نظر آماری معنی دار است ($p=0.05$) یعنی وزن مخصوص ادرار قبل از درمان کمتر از بعد از آن بوده، اما تمام مقادیر در محدوده نرمال قرار داشته است.^(۱۷) متوسط حجم ادرار در بیماران دریافت کننده آتسیبیان به طور متوسط $46/600$ در ساعت بوده است.

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی بیماران مورد پژوهش برحسب

عارضه دارویی

عارضه	نیوفدیپین(درصد)تعداد	آتسیبیان(درصد)تعداد	گروه
سردرد	۳(۷/۵)	۳(۷/۵)	
سرگیجه	۹(۲۲/۵)	۳(۷/۵)	
درد فلانک	۰(۰)	۱(۷/۵)	
افت فشار خون	۱۱(۲۷/۵)	۰(۰)	
طپش قلب	۲(۷/۵)	۰(۰)	
تاكیکاردي مادر	۲(۷/۵)	۰(۰)	

توضیح آن که بعضی بیماران ۲ یا ۳ عارضه را با هم داشته‌اند و در هر ۲ قسمت منظور شده‌اند.

متوسط دیلاتاسیون سرویکس در شروع درمان در گروه آتسیبیان $2/2 \pm 0.68$ cm و در گروه نیوفدیپین نیز $2/2 \pm 0.68$ cm بود که اختلاف آماری معنی دار نداشتند. متوسط افاسمن سرویکس در شروع درمان در گروه آتسیبیان $1/1 \pm 0.53$ و در گروه نیوفدیپین 0.53 ± 0.25 بود که اختلاف آماری معنی دار نداشتند. متوسط مدت زمان انقباضات رحمی در گروه آتسیبیان $4/78 \pm 0.27$ ثانیه و در گروه نیوفدیپین $4/63 \pm 0.26$ ثانیه بود که اختلاف آماری معنی دار نداشتند.

متوسط تعداد انقباضات رحمی در ساعت، در گروه آتسیبیان $19/4 \pm 0.20$ و در گروه نیوفدیپین $4/4 \pm 0.57$ بود که اختلاف آماری معنی دار نداشتند. در 23 نفر از گروه آتسیبیان($82/5 \%$) و 30 نفر از گروه نیوفدیپین(75%) زایمان تا ۴۸ ساعت به تعویق افتاد که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود. در 3 نفر از گروه آتسیبیان($7/5 \%$) و 4 نفر از گروه آتسیبیان(10%) زایمان بین ۴۸ ساعت تا ۷ روز اتفاق افتاد که بین 2 گروه اختلاف آماری معنی دار نبود. 7 نفر در گروه آتسیبیان($17/5 \%$) و 10 نفر در گروه نیوفدیپین(25%) به درمان پاسخ ندادند و زایمان زیر 48 ساعت صورت گرفت که اختلاف آماری معنی دار نبود.

در موارد عدم پاسخ به درمان، میانگین فاصله بین شروع درمان تا زایمان در گروه آتسیبیان $9/0 \pm 0.25$ ساعت و در گروه نیوفدیپین $8/78 \pm 0.23$ ساعت بود که تفاوت آماری معنی دار نداشتند.

جدول شماره ۴- مشخصات بیماران مورد پژوهش در ۲ گروه، برحسب سن، دوقلویی، سابقه زایمان زودرس و متوسط سن حاملگی

مشخصات	گروه	آتسیبیان	نیوفدیپین	اهمیت
سن(سال)		$11/4 \pm 0.41$	$9/9 \pm 0.22$	$P=0.62$
دو قلویی (درصد)تعداد		$5/20$	$10/4$	$P=0.33$
سابقه زایمان زودرس (درصد)تعداد		$5/20$	$10/4$	$P=0.50$
سن حاملگی		$11/31 \pm 0.11$	$16/31 \pm 0.15$	$P=0.93$
دیلاتاسیون سرویکس در شروع درمان(cin)		$78/24$	$78/25$	$P=1/000$
افاسمن سرویکس در شروع درمان(درصد)		$1/52$	$1/52$	$P=1/000$
مدت انقباضات رحمی(ثانیه)		$78/27$	$78/26$	$P=0/40$
تعداد انقباضات		$4/19$	$4/44 \pm 0.57$	$P=0/66$

مورد بیماران استفاده شد، میزان تاخیر زایمان تا ۴۸ ساعت در مطالعه آنان $70/5\%$ بود. عوارض خفیف و قابل تحمل بوده و شامل تهوع، استفراغ، سردرد و درد سینه بوده است. این مطالعه نیز از نظر نتایج مشابه مطالعه حاضر می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط Valenzuelu و همکاران^(۱۱) صورت گرفت، آتسیبیان به منظور درمان نگهدارنده برای کم کردن حملات زایمان زودرس بعد از یک دوره درمان آتسیبیان برای مهار حمله‌ها و زایمان زودرس، استفاده شد و با پلاسبو مقایسه گردید.

درمان حاد با آتسیبیان به صورت انفوژیون و ریدی آتسیبیان و درمان نگهدارنده به صورت انفوژیون زیر جلدی مداوم از طریق پمپ و به میزان $30 \text{ min}/\mu\text{g}$ تا پایان هفته ۳۶ تجویز شد. متوسط فاصله زمانی دریافت دارو تا اولین عود زایمان زودرس در گروه آتسیبیان به طور معنی‌داری زیادتر از پلاسبو بود و عوارض جانبی نیز با پلاسبو یکسان بود. در این مطالعه درمان نگهدارنده، بررسی نشده است، لذا پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌ای به این منظور در ایران انجام گیرد. در مطالعه‌ای^(۱۹) که آتسیبیان با تربوتالین مقایسه شد، تاثیر ۲ دارو یکسان، ولی عوارض جانبی آتسیبیان بسیار کمتر بود. در مطالعه دیگری^(۲۰) آتسیبیان با سالبوتامول مقایسه شد که در این مطالعه نیز، تاثیر آتسیبیان مشابه سالبوتامول بود ولی عوارض مادری و جنین کمتر از آن بود، بنابراین پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌ای نیز جهت مقایسه آتسیبیان با بتا‌آگونیست‌ها صورت گیرد.

در مطالعه دیگری که توسط Richter و همکاران انجام شد^(۲۱)، آتسیبیان برای درمان زایمان زودرس قبل از هفته ۲۴ حاملگی یعنی بین ۱۸-۲۴ هفته به کار رفت که ۲۰۰ بیمار آتسیبیان و ۲۰۰ بیمار نرمال سالیان به عنوان پلاسبو دریافت کردند. در این مطالعه آتسیبیان موثرتر از پلاسبو بود و عوارض جانبی نیز خفیف و قابل اغماض بودند. آن‌ها چنین نتیجه گرفتند که آتسیبیان حتی برای سینین پائین حاملگی، در حد ۱۸-۲۴ هفته نیز، داروی موثر و بدون عارضه‌ای است که پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای نیز در این زمینه در ایران صورت گیرد. در

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه برای اولین بار آتسیبیان در ایران مورد استفاده قرار گرفته و با نیوفیپین برای درمان زایمان زودرس مقایسه شده است و به نظر می‌رسد اولین مطالعه، مقایسه مستقیم آتسیبیان با نیوفیپین باشد. براساس نتایج به دست آمده از نظر اثربخشی، آتسیبیان مشابه به نیوفیپین بوده ولی عوارض نیوفیپین بیشتر از آتسیبیان بوده است. مطالعه‌ای توسط Coomarasamy^(۱۸) و همکاران برای مقایسه آتسیبیان و نیوفیپین برای درمان زایمان زودرس صورت گرفت. در این متانالیز ۹ مطالعه RCT مقایسه نیوفیپین با بتا‌آگونیست‌ها و ۴ مطالعه RCT مقایسه آتسیبیان و بتا‌آگونیست‌ها بررسی شدند ولی مطالعه‌ای برای مقایسه مستقیم نیوفیپین و آتسیبیان وجود نداشته است. بنابراین بررسی فوق مقایسه غیرمستقیم آتسیبیان با نیوفیپین می‌باشد. نتیجه این متانالیز، تاثیر خوب دو دارو بوده ولی به نظر رسیده بود که تاثیر نیوفیپین بیشتر از آتسیبیان بوده است. با این حال مطرح کردۀ اند که بايد مطالعات مستقیماً بر روی مقایسه این دو دارو صورت گیرد که مطالعه حاضر این مقایسه و بررسی را انجام داده است ولی لزوم مطالعات بیشتر برای این مقایسه وجود دارد. در مطالعه‌ای که توسط Moutpin و همکاران^(۴) و به صورت RCT صورت گرفت، ریتودرین با آتسیبیان برای درمان زایمان زودرس مقایسه شدند.

در این مطالعه میزان موفقیت(تعویق زایمان تا ۴۸ ساعت) در گروه آتسیبیان $9/84\%$ و در گروه ریتودرین $8/86\%$ بوده است که تفاوت معنی‌دار نداشته‌اند و نیز در گروه آتسیبیان در $73/7\%$ بیماران و در گروه ریتودرین در $76/7\%$ بیماران زایمان بیش از ۷ روز به تعویق افتاد که تفاوت معنی‌دار نبود ولی عوارض دارو در گروه آتسیبیان به نحو معنی‌داری کمتر از گروه ریتودرین بود. آن‌ها نتیجه گرفتند که آتسیبیان داروی موثری است که به نحوی توسط بیماران تحمل می‌شود مقادیر فوق با مطالعه حاضر همخوانی دارد.

در مطالعه دیگری که توسط Goodwin و همکاران^(۸) صورت گرفت آتسیبیان با مقادیر مشابه مطالعه کنونی در

تقدیر و تشکر

از شرکت دارویی Ferring که داروی آتسیبیان را رایگان در اختیار ما قرار دادند، صمیمانه سپاس‌گزاری می‌شود.

منابع

1- American College f Obstetricians and Gynecologist preterm labor. Technical Bulletin 1995(June); 206: 1-3.

2- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth C, Wenstrom KD. Williams obstetrics. 21 st ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. P. 689-727.

3- James Dk, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy. 2 nd ed. London: W.B.Saunders; 2000. P. 999-1010.

4- Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, Mathews TJ, Park MM. Births: Final data for 1998. Notl Vital Stat Rep. 2000; 48(1): 3-5.

5- Joseph KA, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, et al. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. N Engl Med, 1998; 339(15): 1434-6.

6- Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. Oxytocin receptor antagonist(Atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, Placebo-controlled trial with tocolytic rescue. Am J Ob GYN, 2000; 182(5): 1173-6.

7- Tsatsaris V, Carbonne B, Cabrol D. Atosiban for preterm labor Drugs, 2004; 64(4): 375-82.

8- Goodwin TM, Valenzuela G, Silver H, Hayashi R, Creasy GW, Lane R. Treatement of preterm labor with the Oxytocin antagonist Atosiban. Am J Perinat, 1996; 13(3): 2879-80.

9- Moutyuin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Celnikier DH, Fejgin M, et al. Double-blind, randomized controlled trial of Atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: A multicenter effectiveness and safety study. Am J Ob GYN, 2000; 182(5): 1191-9.

10- The Worldwide Atosiban versus B-agonists study group, effectiveness and safety of the Oxytocin antagonist Atosiban versus B-adrenergic in the treatment of preterm labor. Br J Ob GYN, 2001; 108(1): 133-42.

11- Valenzuela GJ, Ramos LS, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the Oxytocin antagonist Atosiban. Am J Ob GYN, 2000; 182(5): 1184-9.

مطالعه Lurie و همکاران^(۲۲)، آتسیبیان برای درمان فعالیت بیش از حد رحم در موقع فاز فعال زایمان استفاده گردید. آن‌ها متوجه شدند که دارو به نحوی برای تسکین فعالیت بیش از حد رحم موثر است و نیز به نحوی توسط مادر تحمل می‌شود و پاترن غیر طبیعی ضربان قلب جنین با تجویز دارو، نرمال گردید لذا پیشنهاد کردند که دارو به این منظور نیز مورد استفاده قرار گیرد. مطالعه حاضر به بررسی این مسئله نپرداخته است و پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای به این منظور نیز در ایران صورت گیرد.

مطالعه دیگری توسط افشار^(۲۳) و همکاران برای مقایسه آتسیبیان و هگزوپرناالین برای درمان زجر جنین در موقع لیبر و به منظور احیاء داخل رحمی (Intrauterine resuscitation) صورت گرفته است نشان داد که هر دو دارو به نحوی انقباضات را متوقف کرده و زجر جنین بهبود یافته است و عوارض جانبی آتسیبیان کمتر از هگزوپرناالین بوده و به محض قطع دارو، انقباضات در گروه آتسیبیان سریع‌تر برگشت کرده است و پیشنهاد کردند که آتسیبیان برای توکولیز موضع زایمان جهت تسکین دیسترنس جنینی، انتخاب مناسبی است.

با توجه به عوارض جانبی کمتر دارو در مقایسه با سایر توکولیتیک‌ها، و همکاران^(۴) پس از بررسی و مقایسه این دارو با داروهای دیگر، مطرح کردند که آتسیبیان می‌تواند داروی انتخابی زایمان زودرس به ویژه در بیمارانی باشد که در ریسک عوارض قلبی عروقی داروها می‌باشند مثل بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی و حاملگی‌های چندقولو. با توجه به تعداد کم بیماران در مطالعه حاضر به علت نداشتن دارو در ایران، پیشنهاد می‌شود که مطالعه دیگری به منظور بررسی تاثیر آتسیبیان و مقایسه آن با سایر داروهای توکولیتیک رایج در ایران و با تعداد بیشتری از بیماران انجام گیرد و در صورت مثبت بودن مطالعات، این دارو برای مصرف بیماران تهیه گردد.

- 23- Afschar P, Scholl W, Bader A, Bauer M, Winter R. A prospective randomized trial of Atosiban versus hexoprenaline for acute tocolysis and intrauterine resuscitation. *Bj Ob GYN*, 2004(APR); 111(4): 316-8.
- 12- Goodwin TM, Millar L, North L, Abrams LS, Weglein RC, Hollans ML. The pharmacokinetics of the Oxytocin antagonist Atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. *Am J Ob GYN*, 1995; 173(3): 1555-9.
- 13- Childress CH, Katz VL. Nifedipine and its indications in obstetrics and Gynecology. *Ob GYN*, 1994; 83(7): 616-9.
- 14- King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbo B. Calcium Channel blockers for inhibiting preterm labor, a systematic review of the evidence and protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Ob GYN*, 2003(Jun); 43(3): 192-8.
- 15- Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lande FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: A randomized multicenter trial. *Ob GYN*, 1997; 90(3): 230-4.
- 16- Tintinalli JE. Emergency medicine, a comprehensive study guide, 5 th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2000. P. 54.
- 17- Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20 th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2001. P. 371-2.
- 18- Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Soug F, Khan F. Effectiveness of nifedipine versus Atosiban for tocolysis in preterm labor: A meta-analysis with indirect comparison of randomized trials. *Bj Ob GYN*, 2003(Dec); 110(12): 1045-9.
- 19- European Atosiban study group. The Oxytocin antagonist Atosiban versus the beta agonist terbutaline in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, controlled study. *Acta Ob GYN Scand*. 2001(may); 80(5): 413-22.
- 20- French-Australian Atosiban investigator group. Treatment of preterm labor with the Oxytocin antagonist atosiban: A double-blind, randomized controlled comparison with salbutamol. *Eur J Ob GYN Reprod Biol*, 2001(OCT); 98(2): 177-85.
- 21- Richter ON, Dorn C, Van De Vondel P, Ulrich U, Sehmolling J. Tocolysis with Atosiban: Experience in the management of premature labor before 24 weeks of pregnancy. *Arch GYN ob*, 2004(Jul); 23(1): 30-3.
- 22- Lurine S, Sadan O, Ben Aroya Z, Glezerman M. Atosiban treatment for uterine hyperactivity during active labor: A pilot study. *J perinat med*, 2004; 32(2): 137-9.

A Comparison between the Effect of Atosiban (Oxytocin Antagonist) Versus Nifedipine(Ca Channel Blocker) for Preterm Labor Control and the Related Complications

**M. Kashanian, MD A.R. Akbarian, MD M. Soltan Zadeh, MD*

Abstract

The objective of the present study was to compare the effect and complications of (oxytocin antagonist) and nifedipine(Ca channel blocker) for treatment of preterm labor. A randomized clinical trial study was performed on 80 pregnant women with preterm labor between 26-34 weeks of pregnancy in Shahid Akbar Abadi Hospital in Tehran. 40 women(atosiban group) were compared with 40 women(nifedipine group) for drugs' safety and efficacy(delay of delivery for more than 48 hours for steroid therapy). Duration between drug administration and delivery was also compared. There was not any significant difference between two groups in treatment of preterm labor. Atosiban was effective in 82.5% of cases and nifedipine in 75%. Side effect in atosiban group was 17.5% and in nifedipine group 40%, which was a statistically significant difference($P=0.027$). Duration between treatment and delivery was 29.03 ± 16.12 days in atosiban group and 22.85 ± 13.9 days in nifedipine group without statistically significant difference. In conclusion, atosiban is an effective and safe drug for treatment of preterm labor with minimal side effects and can be an option in treatment of preterm labor specially in patients with heart disease and multifetal pregnancy.

Key Words: 1) Preterm Labor 2) Atosiban 3) Oxytocin Antagonist

4) Nifedipine

D) Assistant Professor of Gynecology & Obstetrics. Shahid Akbarabadi Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

ID Associate Professor of Gynecology & Obstetrics. Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

III) Gynecologist and Obstetrician.