

بررسی مقایسه‌ای اثربخشی کورتیکواستروئید با پرومتازین در درمان استفراغ شدید حاملگی

دکتر فاطمه کارگر*، دکتر فرحناز مردانیان**

چکیده مقاله

مقدمه. تهوع و استفراغ در حاملگی شایع و برای زن حامله زجرآور است و باعث اختلال آب و الکترولیت، کاهش وزن، سوء تغذیه و بستری شدن مکرر خانم حامله در بیمارستان می‌شود. هدف از این مطالعه مقایسه اثربخشی کورتیکواستروئید و پرومتازین در درمان استفراغ شدید حاملگی است.

روشها. در این مطالعه ۶۰ خانم حامله ۷ تا ۲۰ هفته با استفراغ شدید حاملگی (استفراغ بیش از ۲ بار در روز، کتون ادرار یک مثبت یا بیشتر، عدم تحمل رژیم غذایی یا کاهش وزن) به روش آسان و تصادفی انتخاب و به گروه کورتیکواستروئید: قرص پردنیزولون ۱۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و در صورت عدم جواب (استفراغ بیش از ۲ بار در روز) بعد از ۴۸ ساعت، آمپول هیدروکورتیزون ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت وریدی و به گروه پرومتازین: قرص پرومتازین ۲۵ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت خوراکی و در صورت عدم جواب بعد از ۴۸ ساعت آمپول پرومتازین ۲۵ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت وریدی تجویز شد. دوره درمان ۴ روز بود. اطلاعات از طریق فرم جمع‌آوری اطلاعات با روایی چک لیست جمع‌آوری و آنالیز آماری شد.

نتایج. دفعات استفراغ، اسکور حال عمومی و شدت تهوع و تحمل غذا خوردن در دو گروه قبل از درمان تفاوت معناداری نداشت. در گروه پرومتازین و کورتیکواستروئید به ترتیب: ۳۰٪ و ۵۶/۷ درصد به درمان خوراکی جواب داده‌اند و ۷۰٪ و ۴۳/۳ درصد درمان به فرم تزریقی تبدیل شده است. ۴۶/۹ و ۸۴/۶ درصد آنها به درمان تزریقی جواب داده‌اند و در کل ۶۰ درصد گروه پرومتازین و ۹۳/۳ درصد گروه کورتیکواستروئید به درمان جواب داده و استفراغ کنترل شده است و همه این تفاوتها از نظر آماری معنادار می‌باشد ($P < 0/05$).

بحث. درمان کوتاه‌مدت با کورتیکواستروئید در استفراغ شدید حاملگی در مقایسه با پرومتازین مؤثرتر بوده است و می‌توان به عنوان اولین قدم درمان یا جایگزین در موارد مقاوم به درمانهای دیگر از آن استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی. استفراغ شدید حاملگی، کورتیکواستروئید، پرومتازین

مقدمه

اختلال‌گذرای کبد، آروتمی پره‌رنال و افزایش کراتینین سرم، سندرم مالوری‌ویس (پارگی مری به دنبال استفراغ شدید) و بستری شدنهای مکرر در بیمارستان (۴).

عوارض جنینی شامل: اختلال در رشد جنین (به دلیل عبور کتون خون مادر از جفت)، وزن پایین تولد و محدودیت رشد داخل رحمی است (۳). تشخیص افتراقی: عفونت روده‌ای، هیپاتیت، هیپرکلسمی، افزایش فشار داخل جمجمه‌ای خوش خیم، ازوفازیت، کبد چرب، گاستروپارزی دیابتی (۳).

در مواردی که بیش از ۲۰ هفته طول بکشد باید علل دیگر استفراغ بررسی گردد.

پروگنوز حاملگی مانند حاملگی نرمال است (۲).

درمان شامل رژیم غذایی در دفعات مکرر و با حجم کم، اصلاح

تهوع و استفراغ حاملگی از مشکلات مهم در علم مامایی می‌باشد. در ۸۰-۶۰ درصد حاملگیها تهوع و استفراغ وجود دارد (۱). فرم شدید آن در hyperemesis gravidarum یک درصد حاملگیها می‌باشد (۲).

بین اولین تا دومین تأخیر در قاعدگی شروع و تا ۱۶ هفته ادامه می‌یابد (۳). ۶۶ درصد افراد در ۳ ماهه اول حاملگی تهوع و ۴۴ درصد استفراغ و ۱۸ درصد بیش از یک بار در روز استفراغ دارند (۴). در افراد چاق، نولی پار و حاملگی دوقلویی بیشتر است (۳). علت آن ناشناخته است (۱). با موارد زیر در ارتباط است:

۱- سطح خونی بالای HCG، ۲- پایین بودن تحرک دستگاه گوارش در حاملگی، ۳- ممکن است در حاملگی عواملی از طریق chemoreceptor trigger zone تحرک دستگاه گوارشی را مختل کنند. ۴- عوامل هورمونی مانند هیپوتیروئیدی، ۵- فاکتورهای سایکولوژی و اجتماعی (۳)، ۶- عفونت هلیکو باکتریلوری (۴)

عوارض مادری شامل: کاهش وزن، اختلال آب و الکترولیت،

* رزیدنت زنان، گروه زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
** استادیار گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

گروه پرومتازین: قرص پرومتازین ۲۵ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و در صورت عدم جواب بعد از ۴۸ ساعت آمپول پرومتازین ۲۵ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت وریدی تجویز شده است. دوره درمان ۴ روز می‌باشد. در صورت درد و سوزش سر دل و عدم تمایل، بیمار از مطالعه خارج می‌شود. در صورت کاهش دفعات استفراغ کمتر از ۲ بار در روز و کتون ادرار منفی بقیه درمان به صورت خوراکی و سرپایی انجام می‌شود. اطلاعات با فرم جمع‌آوری اطلاعات و با نرم‌افزار SPSS آنالیز و از آزمون t، ویلکاکسون و مک‌نمار استفاده شده است.

نتایج

میانگین سن در گروه کورتیکواستروئید بطور معناداری کمتر از گروه پرومتازین بود ($24/4 \pm 4/7$ در مقابل $26/9 \pm 4/5$ سال) ($P < 0/05$). در گروه کورتیکواستروئید و پرومتازین میانگین تعداد حاملگی ($2 \pm 1/1$) و میانگین سن حاملگی ($9/96 \pm 2/2$ و $2/2 \pm 10$ هفته) بوده که تفاوت معنی‌داری ندارند. دو گروه قبل از درمان مشابه بودند (جدول ۱). بعد از درمان در هر گروه شدت تهوع و دفعات استفراغ کاهش یافت ولی در گروه کورتیکواستروئید این بهبودی بیشتر از گروه پرومتازین بود که این تفاوتها از نظر آماری معنادار بوده است ($P < 0/05$) (جدول ۲). طول مدت بستری در گروه کورتیکواستروئید بطور معناداری از گروه پرومتازین کمتر بوده است ($2/6 \pm 0/9$ در مقابل $3/4 \pm 1/3$ روز) در گروه پرومتازین و کورتیکواستروئید به ترتیب: ۳۰ و ۵۶/۷ درصد به درمان خوراکی جواب داده‌اند، و ۷۰ و ۴۳/۳ درصد درمان به فرم تزریقی تبدیل شده که ۴۶/۹ و ۸۴/۶ درصد آنها به داروی تزریقی جواب داده‌اند و در کل ۶۰ درصد گروه پرومتازین و ۹۳/۳ درصد گروه کورتیکواستروئید به درمان جواب داده‌اند که همه این تفاوتها معنادار بوده است ($P < 0/05$).

اختلال آب و الکترولیت، داروهای ضد استفراغ است (۴). هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثر بخشی کورتیکواستروئید و پرومتازین در درمان استفراغ شدید حاملگی است.

روشها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سویه کور در بیمارستان شهید بهشتی اصفهان از خرداد تا اسفندماه سال ۱۳۸۰ انجام شده است. ۶۰ خانم حامله به روش آسان و تصادفی انتخاب شده‌اند با حاملگی ۷ تا ۲۰ هفته که با سونوگرافی حاملگی تک قلو، طبیعی و زنده دارند، سابقه مصرف کورتیکواستروئید و پرومتازین در چند ماه اخیر نداشته و ناراحتی گوارشی شناخته شده و درمان شده یا تحت درمان و بیماری سیستمیک و عفونت حاد تب‌دار نداشتند و حداقل ۲ شرط از شرایط زیر را داشته باشند:

- ۱- دو بار یا بیشتر استفراغ در روز، ۲- تهوع شدید بطوریکه غذا و مایعات را تحمل نکند یا قادر به بلع بزاق نباشد (Ptyalism positive) ۳- کتون ادرار یک مثبت یا بیشتر باشد، ۴- کاهش وزن به دنبال استفراغ حاملگی داشته باشد. قبل و بعد از درمان تعداد دفعات استفراغ در روز، شدت تهوع و حال عمومی از طریق Visual analoguse scale (امتیاز صفر تا ۱۰)، وضعیت خوردن و نوشیدن مایعات با رتبه‌های طبیعی، تقریباً طبیعی، کمتر از طبیعی، تقریباً نمی‌توانم و اصلاً نمی‌توانم و همچنین سدیم، پتاسیم و قند ناشتای خون بررسی می‌شود. مایع درمانی در هر دو گروه سرم قندی ۵٪ و سرم رینگر به تناوب ۱ لیتر هر ۶ ساعت انفوزیون شده و در صورت منفی شدن کتون ادرار مایع درمانی وریدی قطع شده است. از همان ابتدا رژیم غذایی در حد تحمل به صورت دفعات مکرر و با حجم کم شروع شده است. به گروه کورتیکواستروئید: قرص پردنیزولون ۱۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و در صورت عدم جواب (استفراغ بیش از ۲ بار در روز) بعد از ۴۸ ساعت، آمپول هیدروکورتیزون ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت وریدی و به

جدول ۱. وضعیت دو گروه قبل از درمان:

Pvalue	گروه پرومتازین	گروه کورتیکواستروئید	
$0/15 (P > 0/05)$	$1/46 \pm 0/6$	$1/6 \pm 0/6$	میانگین کتون ادرار موقع پذیرش
$0/17 (P > 0/05)$	$6/8 \pm 2/2$	$7/3 \pm 2/5$	میانگین دفعات استفراغ در روز
$0/11 (P > 0/05)$	$65/4 \pm 14/5$	$61/5 \pm 9/3$	میانگین وزن (کیلوگرم)
$0/41 (P > 0/05)$	$1/76 \pm 1/8$	$1/86 \pm 1/9$	میانگین کاهش وزن به دنبال استفراغ حاملگی (کیلوگرم)
$0/5 (P > 0/05)$	۶۰	۶۰	درصد Ptyalism
$0/06 (P > 0/05)$	$7/6 \pm 1/5$	$6/8 \pm 1/6$	میانگین اسکور حال عمومی
$0/43 (P > 0/05)$	$8/3 \pm 1/2$	$8/2 \pm 1/3$	میانگین اسکور شدت تهوع
$0/42 (P > 0/05)$	$136/4 \pm 5/7$	$136/6 \pm 5/6$	میانگین سدیم خون (meq/L) ۱۲۰-۱۴۰
$0/45 (P > 0/05)$	$2/6 \pm 0/6$	$2/6 \pm 0/6$	میانگین پتاسیم خون (meq/L) ۲-۴/۵
$0/28 (P > 0/05)$	$82/3 \pm 7/9$	$83/5 \pm 9/6$	میانگین قند خون ناشتا (mg/dl) ۶۰-۱۰۰

جدول ۲. وضعیت دو گروه بعد از درمان:

Pvalue	گروه پرومتازین	گروه کورتیکواستروئید	
۰/۰۰۵ (P < ۰/۰۰۵)	۱/۹ ± ۲/۴	۱/۰۶ ± ۰/۶۳	میانگین دفعات استفراغ در روز
۰/۰۰۵ (P < ۰/۰۰۵)	۳ ± ۲/۶	۱/۶ ± ۱/۸	میانگین اسکور شدت تهوع
۰/۰۰۲ (P < ۰/۰۰۵)	۲/۶ ± ۳	۱/۴ ± ۰/۷۳	میانگین اسکور حال عمومی
۰/۱۱ (P > ۰/۰۰۵)	۶۵/۴ ± ۱۴/۳	۶۱/۷ ± ۹/۲	میانگین وزن (کیلوگرم)
۰/۳۷ (P > ۰/۰۰۵)	۱۳۶/۶ ± ۴/۶	۱۳۶/۷ ± ۴/۵	میانگین سدیم خون (meq/L) ۱۲۰-۱۴۰
۰/۱۴ (P > ۰/۰۰۵)	۳/۸ ± ۰/۴	۳/۹ ± ۰/۴	میانگین پتاسیم خون (meq/L) ۲-۴/۵
۰/۲۹ (P > ۰/۰۰۵)	۸۲/۷ ± ۷/۳	۸۳/۷ ± ۷/۸	میانگین قند خون ناشتا (mg/dl) ۶۰-۱۰۰
۰/۵ (P > ۰/۰۰۵)	۳/۳	۳/۳	درصد Ptyalism

بحث

استفراغ شدید حاملگی یکی از مشکلات زجرآور حاملگی می‌باشد و باعث بستری شدن‌های مکرر خانم حامله می‌شود. کورتیکواستروئید در بهبود استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی مؤثر بوده است و عقیده بر این است که اثر آن از طریق Chemoreceptor trigger zone (مرکز تنظیم‌کننده حرکات مربوط به استفراغ در ساقه مغز) می‌باشد (۵) البته مشخص نیست که در استفراغ حاملگی نیز همین مکانیسم مؤثر باشد. در مطالعه سال ۱۹۹۸ که تقریباً مشابه این مطالعه بوده است به گروه مطالعه قرص پردنیزولون ۱۶ میلیگرم هر ۸ ساعت برای ۳ روز و قطع تدریجی برای ۲ هفته و به گروه شاهد قرص پرومتازین ۲۵ میلیگرم هر ۸ ساعت برای ۲ هفته تجویز شده است که کورتیکواستروئید باعث بهبود سریعتر علائم شده و طول مدت مایع درمانی و بستری شدن کاهش یافته است (۶).

در مطالعه‌ای سال ۱۹۹۸ به گروه مطالعه قرص پردنیزولون ۴۸ میلیگرم روزانه به مدت ۳ روز و تا ۱۲ روز قطع تدریجی با پلاسبو مقایسه شده است که کورتیکواستروئید در بهبود علائم مؤثر و ۹۴ درصد در مدت ۳ روز استفراغ قطع شده و رژیم غذایی را تحمل کرده‌اند (۷). در یک مطالعه سال ۲۰۰۱ به گروه مطالعه ۲۰ میلیگرم قرص پردنیزولون هر ۱۲ ساعت و در صورت عدم جواب و ادامه استفراغ پس از ۷۲ ساعت آمپول هیدروکورتیزون ۱۰۰ میلیگرم هر ۱۲ ساعت ویریدی به مدت ۷ روز تجویز شده است و به گروه شاهد به صورت مشابهی پلاسبو داده‌اند ۸۰ درصد در گروه مطالعه و ۳۰ درصد در گروه شاهد کاهش استفراغ مشاهده شده است (۸).

در این مطالعه به دلیل مشکلات اخلاقی پلاسبو بکار برده نشد. به دلیل دوره کوتاه درمان (کمتر از سه هفته) و دوز کم دارو (کمتر از ۴۰ میلی‌گرم) نیاز به قطع تدریجی کورتیکواستروئید نبود (۹) برخلاف مطالعات دیگر در این مطالعه با درمان با کورتیکواستروئید افزایش وزن مشاهده نشده که علت آن ممکن است به دلیل کوتاه بودن طول مدت درمان باشد، افزایش وزن در مدت ۴ روز دور از انتظار است و با توجه به اینکه اسکور

خوردن بهبود یافته است به نظر می‌رسد در صورت بررسی وزن بعد از یک مدت طولانی‌تر، افزایش وزن مشاهده می‌شود. در این مطالعه آنتی‌اسید همراه با کورتیکواستروئید مصرف نشده است. با توجه به اینکه خطر اولسرپیتیک در صورت مصرف همزمان NSAID (None Steroidal anti Inflammatory drug) و کورتیکواستروئید افزایش می‌یابد، (۱۰) و نیز در صورت عدم مصرف آنتی‌اسید همراه با کورتیکواستروئید نسبت به جمعیت عادی که کورتیکواستروئید مصرف نمی‌کنند خطر اولسرپیتیک افزایش مختصر می‌یابد (۲ درصد در مقابل ۱ درصد) (۹) در این مطالعه آنتی‌اسید همراه با کورتیکواستروئید مصرف نشده است و به منظور کاهش این خطر افرادی که سابقه ناراحتی گوارشی داشتند یا در طول درمان علائم گوارشی پیدا کردند از مطالعه خارج می‌شدند. از عوارض کورتیکواستروئید اختلال در متابولیسم گلوکز است در این مطالعه قند خون ناشتا بعد از درمان تفاوت معنی‌داری با موقع پذیرش نداشته است. سن در گروه کورتیکواستروئید بطور معنی‌داری پایین‌تر از گروه پرومتازین بود، با توجه به اینکه در زنان جوان‌تر استفراغ حاملگی شدیدتر است (۶) بنابراین در نتیجه بدست آمده از مطالعه اشکالی ایجاد نمی‌کند. پردنیزولون و هیدروکورتیزون در جفت غیرفعال شده و از جفت عبور نمی‌کنند و عارضه شکاف کام به دنبال مصرف کورتیکواستروئید در مطالعات حیوانی مشاهده شده است و در انسان گزارش نشده است (۹). با توجه به این که ۹۳/۳ درصد در مقابل ۶۰ درصد در گروه کورتیکواستروئید استفراغ کنترل شده است (P < ۰/۰۰۵). بنابراین می‌توان کورتیکواستروئید را به عنوان اولین قدم و یا درمان جایگزین در موارد مقاوم به درمان‌های دیگر در کنترل استفراغ شدید حاملگی پیشنهاد کرد.

منابع

1. Wenston KD, Matee MP. Medical and surgical complications of pregnancy. In: Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology, 8th edition : Lippincott Williams and Wilkins. 1999: 331.
2. Walters BNJ. Hepatic and gastrointestinal disease. In: James, DK. Steer Pj, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy, 4th edition : WB Saunders. 1999 : 791-792.
3. Scott LD, Gastrointestinal disease in pregnancy. In: Resink C, Creasy RK. Maternal Fetal Medicine, 4th edition : Saunders: 1999: 1042-1043.
4. Gastrointestinal disorders. In: cunningham, Gant, Leveno, Gilstraper, Hauth, Wenstrom. Williams Obstetrics: MCGraw Hill, 21st edition : 2001: 1275-1276.
5. Pasricha PJ. Prokinetic agents antiemetic and agents used in irritable bowel syndrom. In: Hardam JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: MC GrawHill, 10th edition . 2001: 1031.
6. Safari HR. Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman QM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum. In: Am J Obstet Gynecol. 1998: 179: 921-4.
7. Safir HR. Alsulyman QM, Gherman RB, Goodwin TM. The efficacy of metylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol. 1998: 178: 1054-8.
8. Piercy KN. Fayers P, Swiet MD. Randomized double blind placebo controlled trial of corticosteroids for treatment of hyperemesis gravidarum. BJ Obstet Gynecol. 2001: 108: 9-15.
9. In: Martindale M. The complete drug reference: Samart Medical Publishy, 33rd edition. 1999: 397, 400, 1010-14, 1043-44, 1048.
10. Spiro HM. Is the steroid ulcer amyth? Eng J. 1983: 369: 457.