

## مقایسه اثرات نیفیدپین و سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس

دکتر فریبا بهنام فر<sup>۱</sup>، دکتر میترا بهرشی<sup>۱</sup>، دکتر منصوره صمیمی<sup>۱</sup>،  
طاهره مازوجی<sup>۲</sup>، سید غلامعباس موسوی<sup>۳</sup>

## خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بالای زایمان زودرس و عوارض شناخته شده آن و وجود گزارشهایی که تاثیر مثبت نیفیدپین و سولفات منیزیم را در پیش گیری از زایمان زودرس مطرح نموده اند و با توجه به تفاوتی که در قیمت و نحوه مصرف این دو دارو وجود دارد و به منظور مقایسه اثرات درمانی نیفیدپین و سولفات منیزیم در پیش گیری از زایمان زودرس این تحقیق بر روی مراجعه کنندگان زایشگاه شبیه خوانی کاشان طی سالیهای ۱۳۷۷-۷۹ انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه با روش کارآزمایی بالینی (Clinical trial) بر روی بیماران با حاملگی بین ۲۷-۳۰ هفته و مبتلا به انقباضات رحمی بستری در زایشگاه شبیه خوانی کاشان پس از حذف متغیرهای مخدوش کننده صورت پذیرفت. بیماران بطور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شده، گروه مورد تحت درمان با نیفیدپین و گروه شاهد تحت درمان با سولفات منیزیم قرار گرفتند. ضریب قلب جنین، فشار خون مادر و عوارض مسدودی حین درمان ثبت می گردید. در صورت موفقیت درمانی و ترخیص بیماران، پس گیری بیماران هنگام مراجعه جهت زایمان صورت می گرفت که وزن هنگام تولد، آپگار دقیقه پنجم، تعداد زایمان نوزادان بستری شده و مدت بستری آنان ثبت گردیده و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته ها: گروهها به لحاظ سن مادر، سن حاملگی، پاریتی مشابه بودند. میزان تاخیر زایمانی در گروه نیفیدپین ۲۴:۲۸/۷۲٪ روز و در گروه سولفات منیزیم ۹:۲۸/۴۲٪ بود. در گروه نیفیدپین ۷ نوزاد (۲۸ درصد) یا میسانگین ۸/۷۸٪ روز و در گروه سولفات منیزیم ۵ نوزاد (۲۰ درصد) یا میانگین ۶/۷ روز در بخش مراقبت ویژه نوزادان (NICU) بستری شدند. میانگین وزن اختلافات فوق از نظر آماری معنی دار نبود. در هیچ کدام یک از گروهها دارو واقع نشد ولی میزان تسکینات گروه سولفات منیزیم ۱۰۰ درصد و گروه نیفیدپین ۴۰ درصد بود ( $p < 0/0001$ ).

نتیجه گیری: با توجه به مشابه بودن تاثیر داروها در تاخیر زایمانی و میانگین وزن هنگام تولد در هر دو گروه و بالاتر بودن عوارض دارو در گروه سولفات منیزیم و هزینه کمتر و نحوه تجویز آسانتر نیفیدپین، استفاده از این دارو در پیش گیری از زایمان زودرس منطقی به نظر می رسد. در ضمن تحقیقات مشابه توصیه می گردد.

واژگان کلیدی: زایمان زودرس، نیفیدپین، سولفات منیزیم

- ۱- دانشگاه علوم پزشکی کاشان - گروه زنان و زایمان
- ۲- دانشگاه علوم پزشکی کاشان - گروه پاتولوژی
- ۳- دانشگاه علوم پزشکی کاشان - دانشکده بهداشت

## مقدمه:

زایمان زودرس به ختم حاملگی در هفته های ۲۰ الی ۳۷ بارداری اطلاق می شود که می تواند به علت شروع خودبه خودی دردهای زایمان زودرس به عنوان شایعترین علت مرگ و میر شیرخواران از نظر ملی در نظر گرفته شده است و هزینه دلاری لازم برای مراقبت از کودکی با وزن کم یکی از جنبه های ناخوشایند نارس است (۱) در حال حاضر، اساس درمان در زایمان زودرس اجتناب از زایمان می باشد و داروهایی که انقباض های رحمی را کاهش داده یا از بین می برند به طور شایع به کار می رود که مهمترین آنها سولفات منیزیم، مهار کننده های کانال کلسیم، داروهای مقعد  $\beta$  و مهار کننده های پروستاگلاندین ها، اتانول دیازوکسید و اخیراً آتاگونست های اکسی توسین می باشند (۳،۱) از بین این داروها در حال حاضر سولفات منیزیم یکی از پرمصرف ترین داروها در ایران می باشد. اغلب پزشکان رفلکس ها، تعداد تنفس برون ده ادراری و سطوح سرمی سولفات منیزیم را جهت جلوگیری از عوارض جدی هیپرمیوگلیسمی مونیستور می کنند (۳،۲). عوارض سولفات منیزیم شامل سطوح سمی آن است که باعث آپنه، ایست قلبی و بلوک هدایت عصبی عضلانی می شود (۳). در مقابل گروه دیگری از داروهای استفاده شده یعنی مهارکننده های کانال کلسیم از جمله نیفیدپین می باشد که علاوه بر سهولت در مصرف (زیربانی، خوراکی)، نتایج مطلوبی از آن در مقالات چندی به تایید رسیده است (۶) و در تحقیقات مختلف نشان داده شده که نیفیدپین می تواند مانند دیگر داروهای توکولیتیک منجر به شلی عضلات رحم شود (۴،۱) و حتی نسبت به سولفات منیزیم

موثرتر است (۲) و به لحاظ نظری می تواند داروی انتخابی در درمان زایمان زودرس باشد، زیرا که به طور موثر باعث قطع انقباض های رحمی شده، سریعاً اثر است. مصرف خوراکی دارد و در مطالعات انسانی کاهش پرفیوژن جفتی - رحمی آن که قبلاً در مطالعات حیوانی به اثبات رسیده بود، تایید شده است (۵). با توجه به مطالب مذکور به منظور مقایسه اثرات درمانی و عوارض نیفیدپین و سولفات منیزیم در مبتلایان به زایمان زودرس بستری شده در زایشگاه شبیه خوانی کاشان از بهمن ماه ۱۳۷۷ تا مردادماه ۱۳۷۹ این تحقیق انجام گرفت.

## مواد و روشها:

پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی (Clinical trial) صورت پذیرفت. بیماران با سن حاملگی ۳۷-۲۰ هفته حاملگی که دچار عوارض طبی از جمله دیابت، بیماری های ریوی (آسم)، بیماری قلبی - عروقی بودند و همچنین در صورتی که دچار کننده شدن زودرس جفت، عفونت تایید شده داخل رحمی، پاره بودن کیسه آب بودند در مطالعه قرار نگرفتند و چنانچه پس از زایمان ناهنجاری های مادرزادی وجود داشت یا ناهنجاری رحمی تایید می شد، مورد از مطالعه حذف می گردید. اطلاعات ثبت شده از بیماران شامل: سن، تاریخچه مامایی از جمله سن حاملگی، تعداد حاملگی ترم قبلی، تعداد سقط های قبلی، سابقه زایمان زودرس، شدت و میزان انقباض های هنگام پذیرش، وضعیت معاینه سرویکس شامل دیلاتاسیون و افاسمان بود. بلافاصله پس از پذیرش بیماران با تجویز سریع ۵۰۰ سی سی سرم رینگر و سپس سرم قندی -

می یافت، داروی تجویزی قطع و بیمار تحت درمان با داروی دیگر قرار می گرفت و لسی در نهایت از مطالعه حذف می گردید. پی گیری بیماران به صورت بررسی پرونده بیماران هنگام مراجعه جهت زایمان بوده که در این زمان سن حاملگی، جنس، وزن آپگار دقیقه پنجم نوزاد و تعداد روزهای بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان ثبت می گردید. مادرانی که دچار ناهنجاری رحمی بودند یا نوزادانی که مبتلا به ناهنجاری های مادرزادی بودند از مطالعه حذف می شدند. همچنین بیمارانی که جهت زایمان به مراکز دیگر مراجعه می نمودند در صورت عدم امکان دستیابی به اطلاعات لازم نیز از مطالعه حذف می شدند. جهت بررسی نتایج از آزمون های *t-test kolmogrov-smirnov*، *Fischer* و *Chi-square*، *Mann whitney exact test*، استفاده گردید.

#### یافته‌ها

تحقیق بر روی ۵۰ نفر و در دو گروه ۲۵ نفری انجام گرفت. میانگین سنی در گروه نیفیدپین (مورد) ۲۷ سال و در گروه سولفات منیزیم (شاهد) ۲۷/۶ سال بود. از لحاظ پاریتی در گروه مورد ۱۳، نولی پار و در گروه شاهد ۹، نولی پار وجود داشت. میانگین سن حاملگی هنگام مراجعه در گروه مورد ۳۰/۵۶ هفته و در گروه شاهد ۳۲/۲۸ هفته بود. به این ترتیب گروهها با هم اختلافی نداشته یا اختلافات ناچیز آنها از نظر آماری معنی دار نبود. در بررسی میانگین روزهای تاخیر در زایمان در گروه نیفیدپین  $31/72 \pm 24/8$  روز و در گروه سولفات منیزیم  $28/9 \pm 42$  روز بود. یک اختلاف  $10/24$  روز در گروه سولفات منیزیم دیده شد که با

هیدره شده و پتید، ۵۰ میلی گرم عضلانی دریافت نمودند. آزمایش کامل ادرار از نظر رد عفونت ادراری ارسال شد، در صورت ادامه انقباض های بیماران بر حسب مراجعه (*Sequential*) به طور تصادفی در یکی از دو گروه قرار گرفتند. گروه مورد با نیفیدپین و در گروه شاهد با سولفات منیزیم درمان می شدند. در گروه مورد به بیماران هر ۱۵ دقیقه، ۱۰ میلی گرم نیفیدپین زیر زبانی (حداکثر ۴۰ میلی گرم در ساعت اول) تجویز و سپس هر ۴-۱ ساعت و بعد از آن بر حسب شدت انقباض ها هر ۶-۴ ساعت، ۱۰mg نیفیدپین خوراکی تجویز می شد. در صورت عود دوباره تجویز زیر زبانی و با فواصل کم به عمل می آمد. بیماران تا ۴۸ ساعت پس از قطع انقباض ها تحت نظر و سپس ترخیص شدند. فشار خون مادر و ضربان قلب جنین بلافاصله نیم ساعت و یک ساعت پس از هر تجویز ثبت گردید. در گروه سولفات منیزیم (شاهد)، ابتدا ۴ گرم سولفات منیزیم به صورت وریدی یک جا (*IV blous*) با سرعت ۱ گرم در دقیقه تجویز و ادامه آن به صورت انفوزیون وریدی با دوز ۲ گرم در ساعت تا ۱۲ ساعت پس از قطع انقباض ها ادامه یافت و طی مدت درمان تعداد تنفس، رفلکس های تاندونی عمقی (*DTR*)، فشار خون، برون ده ادراری و ضربان قلب جنین هر یک ساعت ثبت گردید. بیماران تا ۲۴ ساعت پس از قطع دارو تحت نظر و سپس ترخیص شدند. در هر دو گروه جهت بلوغ ریوی، دگزامتازون ۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت تا ۴ دوز تجویز می گردید. در صورتیکه انقباض ها پس از یک ساعت از شروع تجویز دارو با همان شدت یا شدتی بیشتر (از نظر قدرت، فاصله و مدت) ادامه

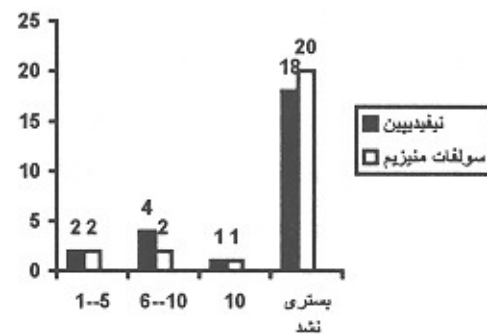
استفاده از آزمون فیشر معنی دار بود ( $p < 0.0001$ ).

جدول ۱- توزیع زنان مبتلابه زایمان زودرس بر ماسد شکایت و به تفکیک نوع درمان زایشگاه شبیه فوانی کاشان طی سال های ۷۹-۱۳۷۷

شکایت	گروه		
	سولفات منیزیم (شاهد) (n=۲۵)	نیفیدیین (مورد) (n=۲۵)	
دارند	سر درد	۱۸ (۷۲)	۶ (۲۴)
	عطش	۲۵ (۱۰۰)	- (۰)
	فلاشینگ	۲۵ (۱۰۰)	- (۰)
	سرگیجه	۲ (۸)	۴ (۱۶)
	تهوع یا استفراغ	۱۸ (۷۲)	- (۰)
	تهوع + سردرد	۱۲ (۴۸)	- (۰)
	فلاشینگ + سردرد + تهوع	۱۰ (۴۰)	- (۰)
	نفرت	۲۵ (۱۰۰)	۱۰ (۴۰)
	ندارند	-	-

در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم ۱۱ نفر (۴۴ درصد) در زمان ترم (۳۸ هفته یا بیشتر) زایمان کردند و در گروه نیفیدیین نیز ۴۴ درصد زایمان ترم وجود داشت و یا به تعبیر دیگر، در ۵۶ درصد بیماران تعویق زایمان تا ترم امکان پذیر نشد. آپگار دقیقه پنجم نوزادان در هر دو گروه طبیعی بود (۶،۵،۴). در گروه نیفیدیین دوره های هیپوتانسیو بیشتر بود که از نظر بالینی اهمیت

های آماری کولموگروف، اسمیرنوف و سپس  $\chi^2$  test اختلاف معنی دار بین دو گروه مشاهده نشد. در گروه نیفیدیین ۷ نوزاد (۲۸ درصد) در NICU بستری شدند و در گروه سولفات منیزیم ۵ نوزاد (۲۰ درصد). میانگین روزهای بستری نوزادان در گروه نیفیدیین ۶/۸۵ روز و در گروه سولفات منیزیم ۷/۶ روز بود که با استفاده از آزمونهای Mann whitney اختلاف معنی داری مشاهده نگردید. از این رو از مطالعه خارج شدند و در نهایت، ۸۷ پرسشنامه مورد تحلیل قرار گرفت.



نمودار ۱- توزیع فراوانی گروه نیفیدیین و سولفات منیزیم بر ماسد تصاد نوزادان بستری شده و بستری نشده و روزهای بستری در NICU

میانگین وزن هنگام تولد در گروه نیفیدیین، ۲۸/۴۷ گرم و در گروه سولفات منیزیم، ۲۸/۷۲ گرم بود که اختلاف معنی دار آماری ملاحظه نگردید. در هیچ یک از دو گروه عارضه جدی مادری که منجر به قطع درمان گردد، مشاهده نگردید. وضعیت شکایات بیماران دو گروه در جدول (۱) ارایه گردیده و نشان می دهد که تمام بیماران (۱۰۰ درصد) گروه سولفات منیزیم حداقل یک شکایت از جمله احساس عطش، فلاشینگ، سردرد، سرگیجه، تهوع، استفراغ و ... را ذکر می کردند ولی در گروه نیفیدیین ۱۰ بیمار (۴۰ درصد) یک شکایت داشتند که این اختلاف با

بیشتر بود که از نظر بالینی اهمیت نداشتند ولی هیچ گونه افت قابل توجه فشار خون که منجر به قطع دارو گردد در هیچ یک از گروهها دیده نشد. همچنین تغییرات ضربان قلب جنین در هر دو گروه در محدوده قابل قبول بود.

### بحث

این تحقیق نشان داد که میزان تاثیر نیفیدپین و سولفات منیزیم در پیش گیری از زایمان زودرس مشابه می باشد که این نتیجه مشابه با نتیجه گیری Glock در سال ۱۹۹۳ بود که در این مطالعه به مقایسه اثرات نیفیدپین و سولفات منیزیم در پیش گیری از زایمان زودرس پرداخته شده است که هر دو دارو در توقف دردهای زایمانی و تاخیر زایمان به یک اندازه موفق بودند (به ترتیب ۹۲ و ۹۳ درصد) (۴). همچنین Van در سال ۱۹۹۵ (۶) و Papatsonis در سال ۱۹۹۷ (۷) مطالعاتی جهت مقایسه ریتودرین و نیفیدپین در پیش گیری از زایمان زودرس انجام دادند که در هر دو حال مطالعه نیفیدپین از ریتودرین در تاخیر زایمان موفق تر بوده است. در پیشینه تحقیق مقاله ای که تاثیر متفاوت آنها را گزارش کرده باشد در جستجوی مقالات یافت نگردید اما این سوال مطرح است که چرا این دو دارو یکسان عمل کرده اند که علت آن می تواند آثار ضد کلسیمی این دو دارو باشد (۱). در مطالعه ما تعداد نوزادان بستری شده در بخش مراقبت ویژه نوزادان (NICU) در هر دو گروه فاقد اختلاف معنی دار بود ولی در نتایج مطالعه Papatsonis (۱۹۹۷) ذکر شد که تعداد نوزادان بستری شده در NICU در گروه نیفیدپین کمتر از ریتودرین (۶۸/۴ درصد در تماس ۸۲/۱ درصد) بود

(۷). عواض مادری از جنبه های مهم درمانی می باشد که علی رغم نیاز به قطع در بیماران در گروههای مورد مطالعه ما، عوارض در گروه سولفات منیزیم بیشتر بود که در مطالعه Glock در سال ۱۹۹۳ نیز ذکر شد گروه تحت درمان با سولفات منیزیم به میزان بیشتری دچار درد قفسه سینه گردیده و مجبور به قطع دارو شدند، در حالی که دوره های هیپوتانسیون که از نظر بالینی بی اهمیت بود در گروه نیفیدپین بیشتر به چشم می خورد (۴). شاید علت عوارض منجر به قطع دارو در گروه سولفات منیزیم در تحقیق مذکور، مصرف دوز بالای دارو (۶ گرم ابتدا و سپس ۳ گرم در ساعت) باشد. از مهمترین مسائلی که در ارتباط با مصرف نیفیدپین در پیش گیری از زایمان زودرس مورد توجه بوده است، اثرات این دارو بر جریان خون جفتی-رحمی و اثرات آن بر ضربان قلب جنین و آپگار هنگام تولد می باشد. در مطالعه ما هیچ گونه افت قابل توجهی در ضربان قلب جنین دیده نشد و آپگار دقیقه پنجم در هر دو گروه طبیعی بود (۴، ۶، ۵). در مطالعه Mari در سال ۱۹۸۹، اندازه گیری حداکثر سرعت جریان در شریان های مغزی میانی، کلیوی، داکتوس ارتریوزوس، شریان نافی، دریچه آنورت و ریوی و همچنین شریان های رحمی مادر، قبل و ۵ ساعت پس از تجویز نیفیدپین (۳۰ میلی گرم و ۲۰ میلی گرم پس از ۴ ساعت) انجام گرفت و هیچ گونه تفاوت اساسی در سرعت جریان امواج خون در عروق طی ۵ ساعت پس از تجویز دیده نشد و ذکر گردید که درمان کوتاه مدت نیفیدپین روی جریان خون رحمی جفتی تاثیر نخواهد داشت (۶) و در مطالعه Papatsonis (۱۹۹۷) نیز آپگار نوزادان و



تعداد نوزادان بستری در بخش NICU و میانگین روزهای بستری مشابه سولفات منیزیم می باشد .

#### پیشنهادات

با توجه به تعداد کم مطالعات مقایسه ای بین این دو دارو چه داخل و چه خارج از کشور و با توجه به استفاده شایع سولفات منیزیم در درمان زایمان زودرس در بیمارستان های کشور، انجام مطالعات وسیع تر با فاصله زمانی طولانی تر جهت افزایش تعداد افراد تحت مطالعه در تایید فرضیه این تحقیق لازم می باشد. همچنین جهت تعیین دقیق تر تاثیر داروی نیفیدپین روی جریان خون رحمی - جفتی می توان بررسی هایی با استفاده از اولتراسوند داپلر، اندازه گیری pH شریان و ورید نافی و بررسی فراسنج های قلبی - عروقی را زمینه مطالعات آینده قرار داد. در ضمن، یکی از یافته های مهم و با ارزش این تحقیق این بود که در هر دو گروه بیماران ۵۶ درصد به زایمان ترم رسیدند، یعنی هیچ کدام از دو دارو نتوانسته است به انتظارات ما پاسخ دهد. با توجه به شیوع بالای زایمان زودرس و عوارض ناشناخته شده آن درخواست می شود که تحقیق برای انتخاب داروها و یا مداخله های دیگر جهت کاهش این مشکل انجام گردد .

نتایج اولتراسوند داپلر انجام شده روی شریان نافی در دو گروه درمان شده با نیفیدپین و ریتودرین را مشابه ذکر کرد و عنوان نمود تغییرات واضح در جریان خون عروق جنینی توسط نیفیدپین ایجاد نگردید (۸). که تمامی نتایج مذکور دال بر مصرف بی خطر آن روی سلامت جنین می باشد. نکته مهم دیگر میزان مقرون به صرفه بودن این روش های درمانی است که با توجه به بهای ۵۵ ریال جهت هر کپسول ۱۰ میلی گرمی نیفیدپین، صرفه جویی ریالی قابل توجهی انجام می گیرد. همچنین روش ساده تجویز نیفیدپین (زیرزبانی، خوراکی) و عدم نیاز به حضور فعال و مداوم یک پرستار یا پزشک جهت کنترل تجویز صحیح دارو آن چنان که در تجویز انفوزیون سولفات منیزیم ضروری است، نیز دلیل دیگری بر ارجحیت درمانی با نیفیدپین می باشد .

#### نتیجه گیری

در پایان می توان نتیجه گیری نمود که نیفیدپین مانند سولفات منیزیم در پیش گیری از زایمان زودرس مفید بوده عوارض مادری کمتر، هزینه کمتر، روش تجویز ساده تری نسبت به سولفات منیزیم داشته و از نظر تاثیر بر ضربان قلب جنین، آنگار هنگام تولد، وزن هنگام تولد و

#### References:

- 1- Preterm labor wolloams obstetrics.20th edirion, Cunningham – Prentice.Hall Internation INC – 1997-797 –821.
- 2- Amonf. Preterm labor medicine of the fetus & month .2nd ed .Philadelphia : Lippincott – Raven ; 1998 : 1529 –1571.
- 3- Parson MT. Spellacy WN .Preterm labor Danfrth' s obstetrics and Gynecology . 8th ed .New qorc :Lippincott Williams ; 1999 : 257 – 266 .
- 4- Gold JL , Morales WJ . Efficacy and safety of nifedipine verus magnesium sulfate in the management of preterm labor ; a randomized study . Am J Obstet Gynecol .1993 ; 169 (4): ab4.
- 5- Bult – Sarley J, Lorwood DL . Nifediprne for preterm labor . Drug Intell Clin Pharm . 1988 ; 22 : 330 – 331.

- 6- Mari G, Kirshon B , Moise KJ J. Doppler assesment of the fetal and ureroplacental circulation during nifedipine therapy ,for preterm labor . An J Obstet Gynecol .1989 ; 161(6pt 1):1514 – 1518 .
- 7- Papatsonis DN . Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor : a randonized multicenter trial . Obstet Gynicol .1997 ;90(2):236 – 248.
- 8- Garcia – Velasco JA , Gonzalez A. A prospective, randomized trial of nifelipinr VS. ritidrinr in threatend preterm labor .Int J Gynacol Obstest. 1988 ; 61(3): 239 – 244.