

مقایسه سولفات منیزیم و نیفیدپین در جلوگیری از زایمان زودرس

رویا فرجی (MD)^۱، مریم اصغر نیا (MD)^{*۱}، سیده فاطمه دلیل حیرتی (BSc)^۱، فرشته نعمتی (MD)^۱

۱- مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دریافت: ۹۱/۹/۲۳، اصلاح: ۹۱/۱۲/۱۶، پذیرش: ۹۲/۲/۱۱

خلاصه

سابقه و هدف: عوارض جنینی و نوزادی در نوزادان نارس نسبت به نوزادان ترم شیوع بیشتری دارد. تعداد زیادی از داروها برای مهار زایمان زودرس بکار رفته اند ولی هیچکدام بطور کامل موثر نبودند. این مطالعه به منظور مقایسه میزان موفقیت نیفیدپین و سولفات منیزیم در به تاخیر انداختن زایمان زودرس انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه کارآزمایی شاهد دار تصادفی، بر روی ۱۰۰ زن باردار با سن حاملگی ۳۷-۲۴ هفته تک قلو و علایم زایمان زودرس مراجعه کننده به بیمارستان الزهرا (س) رشت انجام گردید. زنان با اندیکاسیون مادری یا جنینی جهت ختم حاملگی وارد مطالعه نشدند. زنان بصورت تصادفی در دو گروه ۵۰ تایی (سولفات منیزیم با ۴ گرم وریدی loading دوز و سپس ۲ گرم در هر ساعت انفوزیون وریدی تا زمان کاهش یا توقف انقباضات رحمی و نیفیدپین یک کپسول ۱۰ میلیگرمی و در صورت عدم قطع انقباض تجویز کپسول دوم) قرار گرفتند و طی مطالعه علائم حیاتی، خونریزی واژینال، پارگی پرده های جنینی، ضربان قلب جنین و انقباضات رحمی و فشارخون کنترل و مقایسه شد. (IRCT: ۲۰۱۲۰۶۳۳۱۰۰۸۹N۱).

یافته ها: در گروه تحت درمان با سولفات منیزیم زایمان در ۴۸٪ (۲۴ نفر) موارد به مدت بیشتر از ۴۸ ساعت و در گروه تحت درمان با نیفیدپین زایمان در ۷۲٪ (۳۶ نفر) موارد بیشتر از ۴۸ ساعت به تاخیر انداخته شد ($p=0/03$). از ۱۰۰ زن مورد مطالعه ۲۸ نفر سزارین شدند که بیشترین علت سزارین در دو گروه زجر جنینی بود که در گروه سولفات منیزیم بیشتر از گروه نیفیدپین بودند. از نظر عوارض بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که نیفیدپین در به تاخیر انداختن زایمان بیشتر از ۴۸ ساعت، از سولفات منیزیم موثرتر است.

واژه های کلیدی: زایمان زودرس، نیفیدپین، منوهدروکلراید، سولفات منیزیم.

مقدمه

است بدین جهت هنوز مطالعات جهت معرفی کردن داروی ایمن و بدون عارضه در حال انجام است (۹). یکی از داروهای مورد بررسی داروهای مسدود کننده کانال کلسیم می باشد که باعث مهار انقباضات رحمی می شود و همتراز یا کمتر از ریتودرین و موثرتر از سولفات منیزیم سبب شل شدن میومتر می شوند و عوارض مادری در مصرف نیفیدپین کمتر از ریتودرین است (۱). نیفیدپین باعث هیپوتانسیون می شود ولی در مطالعات مختلف عوارض سوء جنینی گزارش نشده است و در ۸۰٪ زنان بیشتر از سه روز زایمان را به تعویق می اندازد و اثربخشی بالاتر از ریتودرین و عوارض مادری کمتر از ریتودرین دارد و مصرف نیفیدپین از راه خوراکی نیز آسان تر است (۱۰) نیفیدپین به اندازه سولفات منیزیم و تربوتالین در متوقف کردن زایمان زودرس موثر است (۱۱). ولی کارایی مهار کننده های کانال کلسیم به حد کافی در درمان زایمان زودرس مورد مطالعه قرار نگرفته است (۱). در مطالعه ای که اثربخشی نیفیدپین با ایندومتاسین مقایسه شد، نتایج نشان داد نیفیدپین سریعتر از ایندومتاسین اثر می کند اما میزان به تاخیر انداختن زایمان

زایمان زودرس بصورت زایمان پیش از پایان هفته ۳۷ بارداری تعریف می شود. و در سال ۲۰۰۵ مسئول دو سوم از ۲۸۳۸۴ مرگ نوزادی در سال اول تولد بوده است (۱). زایمان زودرس مسئول تقریباً ۷۵٪ همه مرگهای نوزادی و ۵۰٪ عوارض نورولوژیک دوران کودکی می باشد (۲ و ۳) همچنین زایمان زودرس سبب روزهای بستری طولانی و هزینه بالای بیمارستانی می گردد (۴). با توجه به اهمیت موضوع و با توجه به افزایش شیوع زایمان زودرس در سالهای اخیر (۵ و ۶)، درمان زایمان زودرس بسیار حایز اهمیت است و مطالعات متعدد روشهای متفاوتی را جهت درمان براساس اتیولوژی آن انجام داده اند (۷) زیرا 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 منیزیم و مسدود کننده های کانال های کلسیم مانند نیفیدپین می باشد (۸). اما هنوز هیچ توکولیتیکی با اثر بخشی کامل و بدون عارضه معرفی نشده

این مقاله حاصل پایان نامه فرشته نعمتی دستیار زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان می باشد.

مسئول مقاله:

دومین کپسول داده شد و اگر باز انقباضات رحمی ادامه داشت دو کپسول دیگر با فاصله ۱۵ دقیقه داده می شد حداکثر دوز در یکساعت ۴۰ میلی گرم بود و بسته به اثرات توکولیتیک نیفیدپین که در یکساعت داده شده بود از یک حداقل دوز، ۶۰ میلی گرم نیفیدپین در روز استفاده می شد و بعد از ۳ روز تدریجاً دوز کم می شد و بیمار روی یک دوز ۲۰ میلی گرم روزانه تا سن حاملگی ۳۶ هفته قرار می گرفت. طی این مدت علائم حیاتی و خونریزی واژینال، پارگی پرده های جنینی، ضربان قلب جنین و انقباضات رحمی و فشارخون کنترل شد و زنان در بخش لیبر تحت رژیم غذایی سبک و استراحت در بستر قرار داشتند. بیماران تحت درمان با نیفیدپین در صورت مشاهده افت فشارخون با نیم تا یک لیتر نرمال سالین تحت درمان قرار گرفتند و معاینه واژینال ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان انجام گرفت مگر اینکه علیرغم درمان انقباضات تشدید می شد. جهت تسریع بلوغ ریوی در همه بیماران ۵ میلی گرم دگزامتازون عضلانی با فواصل ۱۲ ساعت تا ۴ دوز تجویز شد. همچنین درمان با آنتی بیوتیک جهت پیشگیری در برابر استرپتوکوک گروه بتا در فاز فعال زایمان انجام شد. تاثیرات توکولیتیک با تعیین میزان تاخیر در زایمان تا ۴۸ ساعت پس از مصرف آن ارزیابی شد و موفقیت درمان بصورت کاهش و در نهایت توقف انقباضات رحمی و عدم افزایش دیلاتاسیون و یا افسامان سرویکس نسبت به مقادیر اولیه طی این فاصله زمانی تعریف شد. متغیرهای سن مادر، سن حاملگی، دیلاتاسیون و افسامان سرویکس تعداد انقباضات رحمی و تاخیر زایمان تا ۴۸ ساعت اندازه گیری و بررسی شد. سپس داده ها با استفاده از آزمون آماری chi-square و T-Test تجزیه و تحلیل و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

براساس نتایج بدست آمده از ۱۰۰ خانم باردار شرکت کننده با سن حاملگی ۲۴ تا ۳۷ هفته که بطور تصادفی به دو گروه نیفیدپین و سولفات منیزیم تقسیم شده بودند، از نظر سن مادر، سن حاملگی، تعداد زایمان، دیلاتاسیون و افسامان سرویکس در شروع درمان و تعداد انقباض رحمی تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت (جدول شماره ۱).

جدول ۱. مقایسه خصوصیات بالینی و دموگرافیک، گروه نیفیدپین و

سولفات منیزیم

گروه	نیفیدپین (Mean±SD)	سولفات منیزیم (Mean±SD)	Pvalue	متغیرها
سن مادر (سال)	۲۴/۴±۵/۱۳	۲۳/۸±۵/۴۳	۰/۸۸	
سن حاملگی (هفته)	۳۲/۶±۲/۸	۳۱/۶±۶/۷	۰/۱۴	
تعداد زایمان	۱/۵±۰/۹۷	۱/۸±۱/۲	۰/۱۰	
دیلاتاسیون سرویکس (سانتیمتر)	۱/۵±۰/۵	۱/۶±۰/۴۹	۰/۱۴	
افسامان سرویکس (%)	۲۵/۵±۱۰/۰۱	۳۸±۹/۴۷	۰/۹۶	
تعداد انقباضات رحمی (در طی ده دقیقه)	۲/۴±۰/۶۶	۲/۷۱±۰/۴۵	۰/۵۱	

*T-test

در هر دو یکسان بود (۱۲). با توجه به اینکه نیفیدپین به راحتی از جفت عبور می کند اما مطالعات نشان داده اند که نیفیدپین هیچ اثر سوئی بر جنین یا نوزاد ندارد (۱۳). در چندین مطالعه که اثرات درمانی سولفات منیزیم و نیفیدپین را در پیشگیری از زایمان زودرس مقایسه کرده بودند به این نتیجه رسیدند که تاثیر دو دارو در تاخیر زایمانی یکسان است ولی با توجه به عوارض سولفات منیزیم در مقایسه با نیفیدپین و هزینه کمتر و نحوه تجویز آسانتر نیفیدپین استفاده از این دارو جهت پیشگیری از زایمان زودرس می تواند منطقی باشد (۱۴). بنابراین با توجه به مرگ و میر بالا و عوارض بسیاری که نوزادان نارس را تهدید می کند و بار اقتصادی و روانی سنگینی که به جامعه و خانواده ها تحمیل می کنند بنابراین تا حد امکان باید در صد پیشگیری از زایمان زودرس بصورت حذف علت زمینه ای یا مهار انقباضات رحمی برآیم با توجه به عدم کارایی مناسب سولفات منیزیم و داروهای بتاآدرنرژیک و عوارض داروهای مهارکننده پروستاگلاندین مثل بسته شدن مجرای شریانی و کاهش حجم مایع آمنیون و غیره و عدم دسترسی آسان به ریتودرین تزریقی و در دسترس بودن و سهولت در مصرف نیفیدپین در این مطالعه اثرات نیفیدپین و سولفات منیزیم در مهار انقباضات رحمی در زایمان زودرس بررسی گردید.

مواد و روشها

این مطالعه بصورت کارآزمایی شاهد دار تصادفی، بر روی ۱۰۰ نفر از زنان باردار با سن حاملگی ۲۷-۳۷ هفته مراجعه کننده به بیمارستان آموزشی درمانی الزهرا (س) پس از کسب تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان و با شماره ثبت پایگاه کارآزمایی بالینی ایران (NCT01206231: IRCT) انجام گردید. در ابتدا شرایط مطالعه همچون اثرات و عوارض داروی جدید بطور کامل برای تمامی زنان باردار توضیح و در صورت تمایل به مشارکت از آنها رضایت نامه کتبی اخذ شد و در صورت عدم رضایت وارد مطالعه نشدند و داوطلب دیگر جایگزین شد. در ضمن به کلیه زنان توضیح داده شد که داروی جدید برای آنها هزینه ای در بر نخواهد داشت و هزینه آن برعهده مجری طرح می باشد. زنان باردار با سن حاملگی ۲۴ تا ۳۷ هفته، با حاملگی تک قلو و علایم زایمان زودرس (بصورت انقباضات رحمی منظم با فواصل ۴ انقباض طی ۲۰ دقیقه یا ۸ انقباض طی یکساعت همراه با حداقل یک سانتیمتر دیلاتاسیون و ۵۰٪ افسامان در سرویکس (۱) وارد مطالعه شدند و افراد با پارگی زودرس کیسه آب، کوریوآمنیونیت، خونریزی واژینال و بروز هرگونه اندیکاسیون مادری یا جنینی جهت ختم حاملگی مثل پره اکلامپسی، زجر جنینی، اختلالات رشد جنین و افت فشارخون مقاوم در مادر از مطالعه خارج شدند. افراد مورد مطالعه در هر گروه از نظر سن مادر، سن حاملگی و تعداد زایمان همسان شده بودند. با ورود افراد مورد مطالعه به بخش زایمان نمونه از خون و ادرار جهت انجام شمارش سلولهای خونی و انجام آزمایش کامل ادرار گرفته شد و زنان بصورت تصادفی در دو گروه ۵۰تایی قرار گرفتند. بسته به نوع انتخاب، یک گروه از افراد تحت درمان با سولفات منیزیم با دوز ۴ گرم وریدی loading دوز و سپس ۲ گرم در هر ساعت انفوزیون وریدی تا زمان کاهش یا توقف انقباضات رحمی قرار گرفتند. گروه دیگر تحت درمان با نیفیدپین قرار گرفتند. ابتدا یک کپسول ۱۰ میلیگرمی داخل دهان قرار گرفت تا با دندان له شود و اگر تا ۱۵ دقیقه بعد انقباضات رحمی ادامه داشت

به تأخیر انداختن زایمان زودرس یکسان بوده است ولی با توجه به عارضه جانبی ناچیز، قیمت مناسب و روش مصرف آسان، نیفیدپین بعنوان یک توکولیتیک، جایگزین مناسبی برای سولفات منیزیم در درمان زایمان زودرس می باشد (۱۷ و ۱۴). در مطالعه Kashanian و همکاران که جهت پیشگیری از زایمان زودرس از دو داروی ایندومتاسین و نیفیدپین استفاده شده بود، داروی نیفیدپین سریعتر از ایندومتاسین و با عارضه کمتری موثر بوده است (۱۲).

در این مطالعه در کل افراد مورد مطالعه ۲۸ نفر سزارین شدند که بیشترین تعداد در گروه سولفات منیزیم بعلت زجر جنینی بود که می توان آن را مربوط به عوارض دارو دانست. در مادران گروه نیفیدپین ۱۲٪ افت مختصر فشار سیستولیک مشاهده شد که با دادن نیم تا یک لیتر نرمال سالین وریدی برطرف شد و اکثر این موارد هم به علت مصرف نیفیدپین زیرزبانی بوده است که این با نتیجه مطالعه Behnamfar و همکاران مشابه بوده است آنها هیچ عارضه جنینی مشاهده نکردند و بیشترین مشکل آنان افت فشار خون مادر بود که البته به حدی نبود که نیاز به قطع درمان باشد (۱۴) و در مطالعه دیگری گزارش شده که نیفیدپین خوراکی سبب افزایش نبض مادر گشته است اما اثر سوء جنینی مشاهده نشده بود (۱۶) این در حالی است که در مطالعه ای میزان عوارض جانبی (همچون سردرد، افت فشارخون) در گروه نیفیدپین بطور معنی داری کمتر از گروه سولفات منیزیم گزارش شد (۱۷).

در متآنالیزی که در سال ۲۰۱۱ صورت گرفت ۲۷۰ کارآزمایی بالینی در خصوص اثر نیفیدپین بر زایمان زودرس بررسی شد و نتایج نشان داد که مصرف نیفیدپین با کاهش قابل توجه ایی در خطر زایمان زودرس بمدت ۷ روز از شروع درمان، سندرم دیسترس تنفسی، انتریت نکروزان، خونریزی داخل بطنی و بستری در NICU همراه بوده است و نتیجه گرفته اند که می توان از نیفیدپین بعنوان خط اول درمان توکولیتیکی در زایمان زودرس استفاده کرد (۱۸). با توجه به اینکه پاتولوژی منجر به زایمان زودرس بخوبی درک نشده است و اغلب چندعاملی می باشد و این علل متعدد بطور مستقیم بر نحوه درمان این بیماران تأثیر دارد اما هنوز هیچ دارویی شناخته نشده است که بر همه مکانیسمهای بروز آن بتواند نقش درمانی داشته باشد. در چندین مطالعه اثر توکولیتیکها در مهار انقباض رحمی اثبات شده است اما تصمیم گیری در خصوص اینکه کدام یکی از توکولیتیک ها باید بعنوان درمان خط اول استفاده شود هنوز مورد بحث است (۱۹).

با در نظر گرفتن نتایج پژوهش حاضر که نشان داده است که نیفیدپین در به تأخیر انداختن زایمان به میزان بیشتر از ۴۸ ساعت از سولفات منیزیم موثرتر بوده است و با توجه به عارضه جانبی ناچیز، قیمت مناسب و روش مصرف آسان، نیفیدپین می تواند بعنوان یک توکولیتیک، جایگزین مناسبی برای سولفات منیزیم در درمان زایمان زودرس باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پرسنل محترم بخش زنان و زایمان بیمارستان الزهرا (س) رشت، تقدیر و تشکر می گردد.

بیشترین علت زایمان و قطع توکولیتیک در دو گروه، پیشرفت دیلاتاسیون سرویکس در گروه سولفات منیزیم ۱۶٪ (۸ نفر) در مقایسه با گروه نیفیدپین ۱۴٪ (۷ نفر) بوده است و سپس پارگی خودبخودی پرده های جنینی در گروه سولفات منیزیم ۸٪ (۴ نفر) در مقابل ۴٪ (۲ نفر) در گروه نیفیدپین بوده است که در دو گروه تفاوت آماری معنی داری دیده نشد. از سایر عوارض قابل مشاهده که سبب قطع درمان نشده است بروز ۱۲٪ افت مختصر فشار سیستولیک در زنان دریافت کننده نیفیدپین بود. از ۱۰۰ زن مورد مطالعه ۲۸ نفر سزارین شدند که بیشترین علت سزارین در دو گروه زجر جنینی بود که در گروه سولفات منیزیم بیشتر از گروه نیفیدپین بود. سایر علل سزارین شامل نمایش بریج، دفع مکنونیوم، دوقلویی، عدم تناسب سری لگنی و پرولاپس بندناف بود و در مجموع تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه فراوانی علل سزارین در گروه نیفیدپین و

سولفات منیزیم

گروه	نیفیدپین تعداد (%)	سولفات منیزیم تعداد (%)	pvalue
علت سزارین و قطع دارو			
زجر جنین	۷ (۱۴)	۱۴ (۲۸)	۰/۱۲
نمایش بریج	۱ (۲)	۳ (۶)	۰/۱۰
دفع مکنونیوم	-	۱ (۲)	۰/۲۲
عدم تناسب سری لگنی	-	۱ (۲)	۰/۳۶
پرولاپس بندناف	-	۱ (۲)	۰/۱۲

*chi-square

در ۳۶ نفر (۷۲٪) از گروه نیفیدپین و ۲۴ نفر (۴۸٪) از گروه سولفات منیزیم، زایمان بیش از ۴۸ ساعت به تأخیر افتاد ($P=0/03$). همچنین در تأخیر زایمان بمدت کمتر از ۴۸ ساعت نیز در گروه نیفیدپین ۲۸٪ (۱۴ نفر) و گروه سولفات منیزیم ۵۲٪ (۲۶ نفر) بود که این اختلاف نیز معنی دار گزارش شد ($P=0/04$).

بحث و نتیجه گیری

نتایج پژوهش نشان داد که نیفیدپین در به تأخیر انداختن زایمان به میزان بیشتر از ۴۸ ساعت از سولفات منیزیم موثرتر بوده است. که این با نتیجه مطالعه ای که در مرکز دانشگاهی آمستردام انجام شده بود نزدیک بود، در آن مطالعه که نیفیدپین با ریتودرین مورد مقایسه قرار گرفته بود، در گروه نیفیدپین در ۸۰٪ موارد زایمان به مدت ۴۸ ساعت به تأخیر افتاده بود (۱۵). در مطالعه مشابه دیگری که توسط Galini Moghadam و همکاران انجام شد نتایج مطالعه نشان داد که نیفیدپین خوراکی سریعتر از سولفات منیزیم در درمان زایمان زودرس اثر می کند که نتیجه آن مشابه مطالعه ما بود (۱۶). این در حالی است که نتایج دو مطالعه که توسط Lotfalzadeh و همکاران و Behnamfar و همکاران صورت گرفته بود، نشان داد که اثربخشی نیفیدپین خوراکی و سولفات منیزیم در

A Comparison between Magnesium Sulfate and Nifedipine for Preterm Labor Prevention

R. Faraji (MD)¹, M. Asgharnia (MD)^{1*}, S.F. Dalil Heirati (BSc)¹, F. Nemati (MD)¹

1. Reproductive Health Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

J Babol Univ Med Sci; 15(4); Jul 2013; pp: 88-92

Received: Dec 13th 2012, Revised: Mar 6th 2013, Accepted: May 1st 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Fetal and neonatal complications are more common in premature than full term. There are lots of prescription drugs to suppression of premature labor but they are not effective completely. The aim of this study was to compare the nifedipine and magnesium sulfate to delay premature labor.

METHODS: This randomized case control clinical trial study was performed on 100 women with gestational age 24-37 weeks, singleton pregnancy and preterm labor symptoms who admitted to Al- Zahra hospital in Rasht, Iran. Women with fetal or maternal indications that need termination were excluded from the study. There are 50 cases in each group (magnesium sulfate 4gr IV loading infusion and then 2gr/hr until decreased or suppressed uterine contraction and nifedipine 10mg capsule and if the contraction did not stop, the second capsule was administered. Vital signs, vaginal bleeding, ruptured membranes, fetal heart rate, uterine contractions and their blood pressure were controlled precisely. (IRCT: 2012062310089N1)

FINDINGS: Delivery was delayed more than 48 hours in 48% (24) of cases in the magnesium sulfate group and in 72% (36) in nifedipine group ($p=0.03$). The most cause of cesarean section in 28 of cases was fetal distress in two groups that in magnesium sulfate group was more than the nifedipine group. There was no significant difference in complication between two groups.

CONCLUSION: The results showed that nifedipine is more effective than magnesium sulfate to postpone delivery more than 48 hours.

KEY WORDS: Preterm Labor, Nifedipine, Monohydrochloride, Magnesium sulfate.

*Corresponding Author;

Address: Reproductive Health Research Center, Al-Zahra Hospital, Namjoo St., Rasht, Iran

Tel: +98 131 3225624

E-mail: maryamasgharnia@yahoo.com

References

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams obstetrics. 23rd ed. New York: MC Graw-Hill Co 2010; pp: 804-20.
2. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360(9344):1489-97.
3. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev* 1999;53(3):193-218.
4. Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M. The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1290-7.
5. Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker F, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics* 2006;117(1):168-83.
6. Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ* 2006;332(7547):937-9.
7. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75-84.
8. Sweetman SC. Martindale the complete drug reference. 33rd ed. USA: Pharmaceutical 2002; p: 788.
9. Lyndrup J, Lamont RF. The choice of a tocolytic for the treatment of preterm labor: a critical evaluation of nifedipine versus atosiban. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(6):843-53.
10. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrin in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90(2):230-3.
11. Golck JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4):960-4.
12. Kashanian M, Bahasadri Sh, Zolali B. Comparison of the efficacy and adverse effects of nifedipine and indomethacin for the treatment of preterm labor. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113(3):192-5.
13. de Heus R, Mulder EJ, Visser GH. Management of preterm labor: atosiban or nifedipine? *Int J Womens Health* 2010; 2:137-42.
14. Behnamfar F, Behrashi M, Samimi M, Mazouchi T, Moosavi SGA. A comparative study on the preventive effect of Nifedipine and Magnesium sulfate in preterm labor. *Feyz, J Kashan Univ Med Sci Health Serv* 2001;18(5):1-7. [in Persian]
15. Asgharnia M, Sobhani AR, Omidvar Jalali Z. Comparison of Mg-Sulfate and Indomethacin in management of women with preterm labor. *J Gorgan Univ Med Sci* 2002;10(4):7-12. [in Persian]
16. Galini Moghaddam T, Baghani Avval M, Khani H. Comparison of the effects of nifedipine with magnesium sulfate in arresting preterm labor. *J Babol Univ Med Sci* 2005;7(4):48-52. [in Persian]
17. Lotfalizadeh M, Taymoori M. Comparison of nifedipine and magnesium sulfate in the treatment of preterm. *The Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2007;13(2):12-7. [in Persian]
18. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(2):134.e1-20.
19. Abramovici A, Cantu J, Jenkins SM. Tocolytic therapy for acute preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012 ;39(1):77-87.