

# بررسی مقایسه‌ای اثر نیفدیپین خوراکی و سولفات منیزیم وریدی در پیشگیری از زایمان زودرس

دکتر شیرین نیرومنش<sup>۱</sup> - دکتر فرنوش عابدی<sup>۲</sup>

## چکیده

مقدمه: هدف از انجام این مطالعه مقایسه تاثیر توکولیتیک نیفدیپین خوراکی با سولفات منیزیم وریدی در پیشگیری از زایمان زودرس است.

مواد و روش: تعداد ۴۶ بیمار حامله یک قلو دچار زایمان زودرس به طور تصادفی در دو گروه تحت درمان با نیفدیپین (۲۳ بیمار) یا سولفات منیزیم (۲۳ بیمار) قرار گرفتند. هدف نهایی، به تعویق انداختن زایمان بود.

نتایج: نتایج مطالعه نشان می‌دهد که هر دو دارو در متوقف ساختن کنتراکشن‌ها و به تعویق انداختن زایمان به میزان حداقل ۴۸ ساعت (۷۸٪ در برابر ۹۱٪،  $p=NS$ )، حداقل یک هفته (۶۵٪ در برابر ۷۳٪،  $p=NS$ ) تا زمان ترم (۵۲٪ در برابر ۶۱٪،  $p=NS$ ) به یک اندازه موثر می‌باشند. عوارض مادری در گروه تحت درمان با نیفدیپین کمتر است. (۳۹٪ در برابر ۷۴٪،  $p=0/03$ ) و مدت زمان بستری مادر در بیمارستان نیز به طور بارز در گروه نیفدیپین کمتر از گروه سولفات منیزیم بوده است. (۲/۶۵ روز در برابر ۷/۵ روز،  $p=0/007$ ) آپگار هنگام تولد نوزادان در هر دو گروه مشابه بود ولی تعداد پذیرش نوزادان در NICU در گروه نیفدیپین به طور بارز کمتر از گروه سولفات منیزیم است (صفر در برابر ۱۷٪،  $p=0/03$ ).

بحث: نتیجه اینکه نیفدیپین به اندازه سولفات منیزیم در متوقف کردن کنتراکشن‌های رحمی و به تعویق انداختن زایمان موثر می‌باشد. همچنین دارای عوارض جانبی کمتری است و از مزیت مصرف خوراکی نیز برخوردار می‌باشد.

کل واژگان: نیفدیپین، سولفات منیزیم، زایمان زودرس

مجله پزشکی ارومیه، سال دوازدهم، شماره یک، ص ۸-۱۵، بهار ۱۳۸۰

## مقدمه

با توجه به مطالب فوق به نظر می‌رسد که انجام یک مطالعه تصادفی به منظور مقایسه اثر نیفدیپین و سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس مناسب باشد. هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثر توکولیتیک این دو دارو و همچنین عواقب پری‌ناتال و ارزیابی عوارض مادری بوده است.

## مواد و روش

بیماران با سن حاملگی ۲۸ تا ۳۶ هفته و دارای مامبران‌های سالم که در سال ۱۳۷۹ به دلیل زایمان زودرس در بیمارستان میرزا کوچک خان (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران) بستری شده بودند وارد مطالعه گردیدند. سن حاملگی بر اساس آخرین قاعدگی قابل اطمینان و منظم مادر و یا از سونوگرافی نیمه اول بارداری محاسبه گردید. موافقت نامه کتبی از تمام بیماران برای مشارکت در طرح گرفته شد و اطلاعات لازم در پرسشنامه‌های مربوطه ثبت گردید.

زایمان زودرس با وجود انقباضات منظم رحمی (حداقل یک انقباض ۳۰ ثانیه‌ای در عرض ۱۰ دقیقه) تشخیص داده شد. تغییرات سرویکس (دیلاتاسیون و یا آفاسمان) یک کرایتریای اجباری برای وارد شدن به طرح نبود. معیارهای حذف شامل: حاملگی چند قلوها، پارگی مامبران‌ها، علائم عفونت داخل رحمی، آنومالی‌های مادرزادی جنین، تشخیص کلینیکی دکولمان جفت و IUGR، وجود هراندیکاسیونی برای ختم حاملگی نظیر پره اکلامپسی شدید بود، پس از ورود به طرح، بیماران به طور تصادفی در دو گروه نیفدیپین خوراکی و سولفات منیزیم وریدی قرار گرفتند. در گروه نیفدیپین سولفات منیزیم

تاکنون داروهای توکولیتیک مختلفی برای مهار انقباضات زودرس رحمی به منظور به تعویق انداختن زایمان به کار رفته است. شایع‌ترین این داروها، آگونیستهای بنآدرنژیک می‌باشد. مطالعات متاآنالیز نشان داده‌اند که مصرف داروهای بتا آدرنژیک با به تعویق انداختن زایمان برای ۲۴ تا ۴۸ ساعت همراه بوده‌اند (۱) ولی چنین تاخیری با کاهش بارز در زایمان زودرس با کاهش در مورتالیتی و موربیدیتی نوزادی همراه نبوده است (۱). بنابراین اثر بیحسی کلینیکی داروهای بتا آدرنژیک مورد تردید است. علاوه بر آن مصرف این داروها با عوارض جانبی متعددی نیز همراه می‌باشد که تا حدودی مصرف آنها را محدود کرده است. (۲) سولفات منیزیم دارویی است که به طور رایج جهت به تعویق انداختن زایمان زودرس در بیمارستانی محل مطالعه (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران) مورد استفاده قرار می‌گیرد. غلظت بالای یون منیزیم می‌تواند قابلیت انقباض میومتر را تغییر دهد و زایمان را متوقف کند ولی دوره مهار زایمان معمولاً از ۴۸ ساعت تجاوز نمی‌نماید. (۱) مصرف سولفات منیزیم نیز با عوارض بالقوه متعددی همراه است.

نیفدیپین که یک بلوک‌کننده کانال کلسیم است یک داروهای موثر شل‌کننده عضلانی با توکسیسیته کم و تراتوژنیسیته مختصر می‌باشد (۳) استفاده از آن به عنوان یک ماده توکولیتیک، به دلیل ترس از ایجاد اثر نامطلوب روی گردش خون یوتروپلاستال محدود شده است. اگر چه مطالعات بر روی انسان هیچگونه تغییر بارز در گردش خون رحمی در زمان مصرف نیفدیپین را نشان نداده است. (۴)

خلاصه شده است. تفاوت بارز در میزان به تعویق افتادن زایمان تا ۴۸ ساعت، تا یک هفته، و تا زمان ترم در ۲ گروه وجود نداشت. متوسط میزان به تعویق افتادن زایمان در ۲ گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت. بنابراین اثر بخشی توکولیتیک هر دو دارو مشابه هم بوده است.

### جدول ۱. خصوصیات کلینیکی

sign.	سولفات منیزیم (n=۲۲)	نیفدیپین (n=۲۲)	
NS	۲۳/۹۱ ± ۷/۰	۲۵/۵۷ ± ۷/۰۸	سن (سال، میانگین ± SD)
NS	۱۲(۵۲/۱۷)	۹(۴۳/۱۴)	نولی پارویی (تعداد)
NS	۲۳/۹۳ ± ۰/۵۱	۲۳/۳۸ ± ۰/۷۷	سن حاملگی در زمان بستری (هفته، میانگین ± SD)

تعداد روزهای بستری مادر در بیمارستان به طور بارز در گروه نیفدیپین کمتر از گروه سولفات منیزیم بوده است. (۲/۶۵ در برابر ۵/۷ روز،  $P=0/007$ ) تعداد بیمارانی که به دلیل عود زایمان زودرس مجدداً بستری شدند، در ۲ گروه، تفاوت بارزی نداشته است. میزان بروز عوارض جانبی به طور بارز در گروه سولفات منیزیم بیشتر از گروه نیفدیپین بود (۷۴٪ در برابر ۳۹٪،  $P=0/03$ ) در یک مورد از هر گروه، ایجاد عوارض جانبی منجر به قطع دارو گردید (جدول ۳). عواقب نوزادی به طور خلاصه در جدول ۴ ذکر شده است. آپگار نوزادان هنگام تولد در هر دو گروه مشابه بوده ولی میانگین وزن هنگام تولد در گروه نیفدیپین بالاتر بوده است. (۲۹۹۳ g در برابر ۲۸۳۳ g،  $P=0/03$ ) میزان پذیرش نوزاد در NICU در گروه نیفدیپین به طور بارز کمتر بود (صفر در برابر ۱۷٪،  $P=0/03$ ) تنها یک

دارو با دوز بارگیری ۴g وریدی ظرف ۲۰ دقیقه و ادامه آن با انفوزیون ۲g/h برای حداکثر ۴۸ ساعت تجویز گردید. پس از توقف کنتراکشن‌ها، درمان با ایزوکسوپرین ۱۰mg هر ۸ ساعت تا پایان هفته ۳۶ بارداری ادامه پیدا کرد. در گروه نیفدیپین، درمان با یک کپسول ۱۰ میلی گرمی شروع گردید. در صورت باقی ماندن کنتراکشن‌ها، دوز بعدی ۱۰ میلی گرمی تجویز شد. چنانچه پس از دوز دوم، کنتراکشن‌ها همچنان باقی می‌ماندند، ۲ دوز بعدی ۱۰ میلی گرمی نیز تجویز می‌گردید. جمعا ۴۰mg در ساعت اول. پس از قطع کنتراکشن‌ها درمان با نیفدیپین خوراکی ۱۰mg هر ۸ ساعت تا پایان هفته ۳۶ بارداری ادامه پیدا کرد. در هر دو گروه، فشار خون مادر هر ۱۵ دقیقه در ۲ ساعت اول تجویز دارو و پس از آن در هر ۴ ساعت ثبت گردید. ضربان قلب جنین هر ۵ دقیقه در ۲ ساعت اول و پس از آن هر ۶ ساعت کنترل گردید. عوارض مادری در صورت بروز ثبت گردید. تمام بیماران به منظور تسریع در مآجوریشن ریه جنین، استروئید دریافت کردند.

تمام اطلاعات توسط برنامه آماری SPSS، تستهای exact t, test، Fisher آنالیز شدند،  $P$  value ۰/۰۵ به عنوان معنی داری در نظر گرفته شد.

### نتایج

در این بررسی، ۴۶ بیمار حامله یک قلو دچار زایمان زودرس وارد مطالعه شدند بیماران به طور مساوی در دو گروه قرار گرفتند. خصوصیات کلینیکی بیماران نظیر سن مادر، پاریتی و سن حاملگی در زمان بستری در ۲ گروه، مشابه بود (جدول ۱). تاثیر توکولیتیک داروهای استفاده شده در جدول ۲

بررسی مقایسه‌ای اثر نیفدیپین خوراکی و سولفات منیزیم وریدی در پیشگیری از زایمان زودرس

مورد مرگ زودرس نوزادی، در گروه سولفات منیزیم وجود داشت.

جدول ۲. تاثیر توکولیتیک داروها

sign.	سولفات منیزیم (n=۲۳)	نیفدیپین (n=۲۳)	
NS	۲۱/۷۶±۷/۹۴	۲۶/۲۲±۸/۱۷	میزان به تعویق افتادن زایمان (روز، میانگین ±SD)
NS	۱۸(٪.۷۸/۲۶)	۲۱(٪.۹۱/۳)	به تعویق افتادن زایمان تا ۴۸ ساعت (تعداد)
NS	۱۵(٪.۶۵/۲۲)	۱۷(٪.۷۳/۹۱)	به تعویق افتادن زایمان تا یک هفته (تعداد)
NS	۱۲(٪.۵۲/۱۷)	۱۴(٪.۶۰/۸۶)	به تعویق افتادن زایمان تا ترم (تعداد)
NS	۳۷/۰۱±۱/۱۱	±۰/۹۵ ۲۶/۷۵	سن حاملگی در زمان زایمان (روز، میانگین ±SD)
NS	۵/۷±۲/۲۱	۲/۶۵±۰/۵۹	مدت زمان بستری مادر در بیمارستان (روز، میانگین ±SD)
NS	۴(٪.۱۷/۳۹)	۶(٪.۲۶/۰۸)	عوارض زایمان زودرس (تعداد)

جدول ۳. عوارض مادری

sign.	سولفات منیزیم (n=۲۳)	نیفدیپین (n=۲۳)	
	—	۱(٪.۴/۳۴)	هیپوتانسیون
۰/۰۰۰۵	۱۳(٪.۵۶/۵۲)	۲(٪.۸/۸۶)	فلاشینگ
NS	۷(٪.۳۰/۴۳)	۶(٪.۲۶/۰۸)	سردرد یا سرگیجه
۰/۰۳	۱۷(٪.۷۳/۹۱)	۹(٪.۳۹/۱۳)	جمع
—	۴(٪.۴/۳۴)	۴(٪.۴/۳۴)	قطع دارو بدلیل عوارض

جدول ۴. عواقب نوزادی

sign.	سولفات منیزیم (n=۲۳)	نیفدیپین (n=۲۳)	
۰/۰۳	۲۸۲۲/۴۸±۶۷۶/۳۶	۲۹۹۳/۴۸±۴۳۱/۰۸	وزن هنگام تولد (گرم، میانگین ±SD)
-	۱۰	۱۰	آپگار (دقیقه ۵، میانگین)
۰/۰۳	۴(۱۷/۳۹)	صفر	پذیرش NICU (تعداد)
-	۱(۴/۳۵)	صفر	مرگ و میر زودرس نوزادی (تعداد)

## بحث:

ریتودرین و با گروه بدون درمان مقایسه کردند. آنها نشان دادند که نیفدیپین به طور بارز موثرتر از ریتودرین و بدون درمان درمان بوده و عوارض جانبی کمتری نیز به همراه داشته است. در مطالعات تصادفی بعدی، Ferguson و همکاران (۲)، Meyer و همکاران (۹)، و Kupferminc و همکاران (۱۰) همگی نشان دادند که نیفدیپین اثر توکولیتیک مشابه با ریتودرین دارد، Papastonis و همکاران (۳) دریافتند که نیفدیپین در مقایسه با ریتودرین در به تعویق انداختن زایمان موثرتر و عوارض جانبی کمتری دارد هم چنین با پذیرش کمتر در NICU همراه بوده است.

مقایسه اثر بخشی نیفدیپین با سولفات منیزیم در یک مطالعه تصادفی توسط Glock و همکاران (۱۱) بررسی شده است. آنها دریافتند که نیفدیپین خوراکی به اندازه سولفات منیزیم وریدی در پیشگیری از زایمان زودرس موثر بوده است. انسیدانس عوارض مادری و عاقبت نوزادی در ۲ گروه مشابه بود.

در مطالعه حاضر، جهت مقایسه اثر نیفدیپین خوراکی با سولفات منیزیم وریدی، نشان داده شد که نیفدیپین به اندازه سولفات منیزیم در به تعویق انداختن زایمان موثر بوده، همچنین عوارض مادری کمتری به همراه داشته و عواقب نوزادی در گروه نیفدیپین بهتر بوده است. همچنین نیفدیپین از مزیت مصرف خوراکی نیز برخوردار می باشد. نتایج حاصله نشان می دهد که از نیفدیپین می توان به عنوان یک داروی قابل

اگر چه ریتودرین هیدروکلراید تنها دارویی است که توسط FDA برای درمان زایمان زودرس تایید شده است ولی انسیدانس نسبتاً بالای عوارض جانبی آن باعث شده که در بسیاری از مراکز، سولفات منیزیم به عنوان داروی مقدم در درمان زودرس مورد استفاده قرار گیرد. در مطالعات متعدد اثر این دو دارو یکسان بوده است، اگر چه سولفات منیزیم نیز عاری از عوارض جانبی متعدد نیست، به خصوص وقتی که دوزهای بالای آن برای متوقف ساختن زایمان مورد نیاز است. در نتیجه اثر بخشی نیفدیپین در یک سری از گزارش ها مورد بررسی قرار گرفته است. استفاده از نیفدیپین تا مدت ها به دلیل ترس از اثرات سوء آن بر روی گردش خون یوتروپلاستال محدود شده بود اگر چه مطالعات داپلر روی گردش خون جنینی و یوتروپلاستال در حین درمان با نیفدیپین در حاملگی انسان اثر سوء گزارش نکردند (۵).

نخستین مطالعه روی نیفدیپین در پیشگیری از زایمان زودرس توسط Ulmsten و همکاران (۶) در سال ۱۹۸۰ گزارش شد در این گزارش، نیفدیپین در تمام بیماران باعث توقف کنترکشنهای رحمی گردیده است. در مطالعه دوم Ulmsten (۷) نشان داد که نیفدیپین با به تعویق انداختن زایمان برای بیش از ۳ روز در ۸۰٪ بیماران همراه بوده است. در نخستین مطالعه تصادفی، Read & Wellby (۸) اثر توکولیتیک نیفدیپین را با

منظور پیشگیری از عود استفاده کرد.

قبول در درمان کوتاه مدت زایمان زودرس و درمان دراز مدت به

## References

- 1- Cunningham: Willlam,s Obstetrics,20 edition, Prentice-hall international Inc,1997:816-819.
- 2- Ferguson JE II, Dyson, DC, Schotz T, etal: A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. Am.J.obstet Gynecology. 1996, 163:105-111.
- 3- D.N.M. PAPATSONIS, H.P.V AN GEIJN, H.J. ADER. etal :Nifedipine and ritodrine in the management of perterm labor: A randomized multicenter trial. Obsetetrics & Gynecology, August 1997,vol. 90. No. 2: 230-233.
- 4- D.Dyson, Y.Crites, Dept. of OB/GYN. Kaiser Permanete Medical Center. Santa Clara, CA: Nifedipine tocolysis and neonatal acid base status at delivery. Am. J. Obstet. Gyn. 1994, 170:387.
- 5- Mari G, Kirshon B, Moise Jr KJ, etal: Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. Am J OBSTET GYNECOL 1980; 161:1514-8.
- 6- Ulnsten U, Andersson.KR, Wingerup L: Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine. Arch.Gynecol.1980,229:1-5.
- 7- Ulnsten U: Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. Arch Gynecology 1984,236:69-72.
- 8- Read. MD Well by DE: The use of a calcium antagonist (nifedipine) to supress preterm labor. Br. J. obstes. Gynecol. 1986,993:933-937.
- 9- Meyer WR, Randall HW, Graves WL: Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. J Repord Med. 1990;35:649-53.
- 10-Kupferminc. M, Lessing JB, Yaron. Y, Peyser MR: Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Br. J.Obstet.Gynecol.1993; 100:1090-1094.
- 11-Jacub L. Glock, MD and Walter J. Morales MD, PhD: Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study, Am. J. obster. Gynecol. 1993-169:960-964.

## ***EFFICACY OF NIFEDIPINE VERSUS MAGNESIUM SULFATE IN THE MANAGEMENT OF PRETERM LABOR***

*Sh. Niroomanesh<sup>1</sup>, MD; F.Abedi<sup>2</sup>, M.D.*

### **Abstract**

*This study compares the efficacy of nifedipine with magnesium sulfate in arresting preterm labor. Forty six singleton pregnancies with preterm labor were assigned randomly to either magnesium sulfate intravenously (n=23) or niferdipine prally (n=23). The principal outcome assessed was delay of delivery.*

*Both drugs were equally effective in arresting labor and delaying delivery up to 48 hours (78% versus 91% p=NS) to one week (65% versus 73%, p=NS) and to term (52% versus 61%, p=NS) There were significantly fewer maternal side effects in the nifedipine group (39% versus 74% p=0.03), and duration of maternal hospitalization in the nifedipine froup was shorter than magnesium sulfate group (2.65 versus 5.7 days , p=0.007) Apgar scores were similar in both groups. the magnesium sulfate (17% versus zero, p=0.03)*

*These results suggest that oral nifedipine is as effective as magnesium*

---

1. Associate professor of obstetrics & Gynecology, Tehran University of Medical Sciences

2. Resident in Obstetrics & Gynecology, Tehran University of Medical Sciences

*sulfate in arresting preterm labor, and is significantly associated with fewer maternal side effects, and fewer admissions to the NICU.*

**Key words:** *Nifedipine, Magnesium sulfate, preterm labor.*

**Address:** *department of Obstetrics & Gynecology , tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

**Source:** *UMJ 2001; 12(1) 8 - 15 . ISSN: 1027-3727*