

## مقایسه اثر درمانی سولفات منیزیم و ایندومتاسین

### در زایمان زودرس

دکتر مریم اصغر نیا<sup>۱</sup>، دکتر عبدالرسول سبحانی<sup>۲</sup>، دکتر زهرا امیدوار جلالی<sup>۳</sup>

#### چکیده

عوارض جنینی - نوزادی در نوزادان نارس نسبت به نوزادان رسیده شیوع بیشتری دارد. تعداد زیادی از داروها برای مهار زایمان زودرس به کار رفته‌اند ولی هیچ‌کدام به طور کامل مؤثر نبوده‌اند. هدف این مطالعه، مقایسه میزان موفقیت ایندومتاسین و سولفات منیزیم در به تاخیر انداختن زایمان زودرس بوده است. در این مطالعه که به صورت کارآزمایی شاهددار تصادفی شده انجام گرفت، ۱۲۰ زن حامله به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. معیارهای ورود برای ارزیابی شامل سن حاملگی ۳۲-۲۴ هفته و مبتلا به زایمان زودرس، پرده‌های جنینی سالم، اتساع (دیلاتاسیون) حداقل دو سانتی‌متر، عدم ابتلا به خونریزی شدید یا کوریوآمنیونیت و حاملگی سه قلوئی یا بیشتر، عدم هرگونه اندیکاسیون مادری یا جنینی برای ختم حاملگی، وجود حداقل دو انقباض رحمی در ده دقیقه. گروه اول با ایندومتاسین خوراکی، با دوز ۲۵ میلی‌گرم هر ۸ ساعت تا ۴ دوز و گروه دیگر با سولفات منیزیم، با دوز اولیه ۴ گرم وریدی و سپس ۲ گرم هر ساعت به صورت انفوزیون وریدی تا زمان کاهش یا توقف انقباضات رحمی تحت درمان و مقایسه قرار گرفتند. موفقیت درمان زایمان زودرس براساس کاهش و در نهایت توقف انقباضات رحمی و عدم افزایش دیلاتاسیون یا افاسمان نسبت به مقادیر اولیه تعریف شده بود. دو گروه مورد مطالعه از نظر سن مادر، سن حاملگی، تعداد زایمان، دیلاتاسیون و افاسمان اولیه و تعداد انقباضات رحم تفاوت معنی‌داری نداشتند. در گروه تحت مطالعه با سولفات منیزیم، زایمان در ۶/۶۶ درصد به مدت ۲۴ ساعت و ۳/۵۸ درصد به مدت ۴۸ ساعت و در گروه تحت مطالعه با ایندومتاسین، زایمان در ۰/۴۰ درصد به مدت ۲۴ ساعت و ۳۵ درصد به مدت ۴۸ ساعت به تاخیر انداخته شد ( $P < 0.001$ ). هیچ‌گونه عارضه مادری و نوزادی در بین دو گروه گزارش نشد. نتیجه نهایی این که سولفات منیزیم در به تاخیر انداختن زایمان زودرس مؤثرتر از ایندومتاسین است.

واژه‌های کلیدی: زایمان زودرس، سولفات منیزیم، ایندومتاسین

۱- استادیار گروه زنان، نشانی: رشت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، تلفن: ۳۲۲۲۰۲۱ - ۱۳۱

۲- دانشیار گروه داروشناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۳- دستیار زنان مامایی

## مقدمه

یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر نوزادی زایمان زودرس می‌باشد که شیوعی برابر ۱۰-۶ درصد دارد (۱ و ۲). علت آن در بیشتر موارد مشخص نشده و در ۵۰ درصد موارد بروز آن را ناشی از دخالت چند عامل دانسته‌اند. از آنجا که معیار پیش‌بینی کننده مناسبی در ایجاد زایمان زودرس ذکر نشده و این مسأله طیف وسیعی از عوارض جنینی - نوزادی شامل اختلالات قلبی، ریوی، سوخت و سازی، گوارشی، عصبی و ... را دربر می‌گیرد، می‌توان به اهمیت لزوم تلاش‌ها در زمینه جلوگیری از آن پی برد (۳ و ۴). برای پیشگیری از پیشرفت زایمان زودرس روش‌های درمانی مختلفی مورد ارزیابی قرار گرفته که همگی در جهت به تاخیر انداختن زایمان پیش از موعد و کاهش عفونت نوزادی می‌باشند (۵). امروزه استفاده از توکولیتیک‌ها علی‌رغم هیدراته کردن، استراحت و استفاده از آرامبخش‌ها کاربرد وسیعی یافته و جزء خطوط درمانی محسوب می‌شوند (۶). استفاده از بتامیمتیک‌ها، مهارکننده‌های پروستاگلاندین، داروهای مسدود کننده کانال کلسیم، آتوسیان، داروهای آزاد کننده اکسید نیتریک، ترکیبات بتا آدرنژیک از داروهایی هستند که تاثیر مثبتی از خود نشان داده‌اند (۷). با این حال بررسی‌های مامایی شواهد کمی از تاثیر درمانی آن‌ها ذکر می‌کنند و نتایج متفاوتی از مؤثر بودن هریک از روش‌های ذکر شده به خصوص توکولیتیک‌ها گزارش می‌شود (۱). به عنوان مثال معلوم شده است که بتامیمتیک‌ها علی‌رغم استفاده گسترده در بیشتر کشورها عوارض جانبی فراوانی نظیر ادم ریوی، مرگ مادر و کنتراندیکاسیون‌های مختلف به همراه دارد. در نتیجه اخیراً بیشتر تحقیقات روی ترکیباتی که مشابه بتامیمتیک‌ها بوده و اثرات جانبی کمتری دارند، انجام گرفته است. در این رابطه گروه متوقف کننده‌های کلسیم و مهارکننده‌های

سیکلوآکسیژناز مورد توجه فراوانی قرار گرفته‌اند (۸) به طوری که سولفات منیزیوم و تربوتالین را به عنوان خط اول درمان در زایمان زودرس و نیفیدپین و ایندومتاسین را در موارد مقاوم‌تر و مشکل‌تر به درمان به کار می‌برند و در بعضی مقالات آن‌ها را مقدم بر داروهای خط اول نامیده‌اند (۹). اما نتایج پژوهش‌های دیگر این امر را تایید نمی‌کنند و می‌گویند که ایندومتاسین برای این قبیل مقاصد درمانی تاثیری نداشته و تحقیقات بیشتری به منظور دستیابی به تاثیر آن در زایمان پیش از موعد نیاز می‌باشد (۱۰ و ۱۱). با توجه به این که توافق نظری در مورد استفاده از توکولیتیک‌ها وجود ندارد و تصمیم‌گیری برای درمان، امری تجربی می‌باشد (۱۲). ما قصد داریم با مقایسه ایندومتاسین خوراکی و سولفات منیزیوم وریدی شیوه‌ای را ارائه دهیم تا در آن هر بیماری که با تشخیص زایمان زودرس وارد بخش مراقبت مامایی می‌شود، درمان مناسبی داشته باشد.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش به صورت کارآزمایی شاهددار تصادفی<sup>۱</sup> در نیمه دوم سال ۱۳۸۰ انجام شد. تعداد نمونه‌ها در هر گروه براساس فرمول حجم نمونه و بادر نظر گرفتن میزان موفقیت سولفات منیزیوم (۵۰ درصد = PO) (۱۳) و ایندومتاسین (۸۰ درصد = PI) (۱۱) در به تعویق انداختن زایمان زودرس و حدود اطمینان ۹۵ درصد ( $\alpha = 0.05$ ) برابر ۶۰ نفر در نظر گرفته شد. افراد مورد تحقیق شامل زنانی بودند که دچار زایمان زودرس شده و به بیمارستان الزهراء (س) رشت مراجعه نمودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن حاملگی ۳۲-۲۴ هفته (براساس آخرین دوره قاعدگی یا LMP<sup>۲</sup>)، و سونوگرافی در سه ماهه اول، عدم حاملگی سه‌قلویی و بیشتر، سالم بودن

<sup>۱</sup> Randomized controlled Trial

<sup>۲</sup> Last Menstrual Period (LMP)

منظور تسریع بلوغ ریه جنینی تجویز می‌شد. طی مدت مطالعه افراد از نظر علایم حیاتی ، خون‌ریزی مهیلی ، پارگی پرده‌ها و ضربان قلب جنین و انقباضات رحم کنترل می‌شدند. معاینه مهیلی در هر زن ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان انجام می‌شد مگر این که علی‌رغم دریافت توکولیتیک انقباضات تشدید می‌شدند. در گروه تحت درمان با ایندومتاسین دوز یا بیشتر به فاصله دوز ارزیابی سونوگرافیک مایع آمنیوتیک انجام می‌شد. معیار مقایسه دو دارو در به تاخیر انداختن زایمان زودرس کمتر از ۲۴ ساعت و ۴۸-۲۴ ساعت بعد از کاربرد آنها بود. عوارض مادری شامل تهوع ، سردرد ، گرگرفتگی و ... از سوی متخصصین زنان و عوارض نوزادی نظیر آنتروکولیت نکروزان (NEC)<sup>۱</sup>، بسته شدن مجرای شریانی ، خون‌ریزی داخل بطنی با توجه به مشاهدات متخصص نوزادان بررسی گردید. برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون تی و کای دو استفاده شد و مقدار P برای معنی دار بودن کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

در این پژوهش ۱۲۰ نفر از زنان واجد شرایط به طور مساوی تحت درمان ایندومتاسین خوراکی و سولفات منیزیوم وریدی قرار گرفتند. دو گروه از نظر متغیرهای جمعیت‌شناختی و بالینی تفاوت معنی‌داری نداشتند (جدول ۱). بررسی عوامل خطر در زنان مراجعه کننده نشان داد که بیشترین عامل خطر ۶ مورد (۵درصد) عفونت دستگاه تنفسی فوقانی ، ۵ مورد (۴/۲درصد) سابقه زایمان زودرس ، ۳ مورد (۲/۵درصد) دوقلوئی ، ۲ مورد (۱/۷درصد) افزایش مایع آمنیوتیک و یک مورد (۰/۸درصد) دهانه کوتاه رحم بودند. ارزیابی عوامل خطر به تفکیک در دو گروه مورد بررسی

پرده‌های جنینی یا کیسه آب ، وجود حداقل انقباض رحمی در ده دقیقه ، وجود اتساع (دیلاتاسیون) حداقل دوسانتی متر و عدم دیلاتاسیون کامل بود. معیار خروج از مطالعه نیز پارگی کیسه آب ، خون‌ریزی مهیلی ، دیلاتاسیون بیشتر و مساوی ۵ سانتی متر دهانه رحم ، آشفستگی مادر و جنین ، ناهنجاری‌های جفت و جنین ، حساسیت شناخته شده به ایندومتاسین و توکولیتیک درمانی را شامل می‌شد.

در بدو ورود از بیماران رضایت‌نامه‌ای اخذ و در صورت عدم رضایت ، شرکت کننده دیگری جایگزین می‌شد. بعد از ورود به مطالعه برای درمان توکولیتیک استراحت و هیدراته نمودن فرد با سدیم کلراید ۵۰۰ سی سی (در صورت عدم بروز علائم Over load) و سپس تجویز ۱۲۰ سی سی در ساعت مایع انجام می‌گرفت. بیماران انتخاب شده به صورت تصادفی با استفاده از پاکت در بسته‌ای که حاوی دو نوع روش درمانی سولفات منیزیوم یا ایندومتاسین بودند تحت درمان قرار می‌گرفتند. البته به دلیل تفاوت در نحوه تجویز دو دارو بیمار و پزشک از نوع روش درمان آگاه می‌شدند. بسته به انتخاب نوع روش درمان مطابق معمول (۱۳-۱۱) سولفات منیزیوم با دوز ۴ گرم وریدی و سپس ۲ گرم در هر ساعت تا زمان کاهش یا توقف انقباضات رحمی به صورت انفوزیون وریدی داده می‌شد. در گروه دوم نیز ایندومتاسین خوراکی با دوز ۲۵ میلی‌گرم هر ۶ ساعت تا ۴ دوز به کار گرفته شد. متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه شامل سن مادر ، سن حاملگی ، دیلاتاسیون و افاسمان ، تعداد انقباضات رحمی و مدت زمان تاخیر زایمان تا ۴۸ ساعت بود. کلیه افراد تحت مطالعه در صورت پیشرفت مراحل زایمانی و عدم مهار یا کاهش انقباضات رحمی تحت درمان با رژیم آنتی‌بیوتیکی مناسب قرار گرفته و همچنین از ابتدای ورود به بخش زایمان دگزامتازون با دوز ۵ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت برای ۴ دوز به

<sup>۱</sup> Necrotizing Enteroocolitis (NEC)

جدول ۲: علل زایمان و قطع توکولیتیک در دو گروه درمانی

P	سولفات منیزیوم		ایندومتاسین		گروه علت زایمان یا قطع دارو
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
NS	۴۸/۳	۲۹	۵۱/۶	۳۱	اتساع پیشرفته دهانه رحم
NS	۵۰	۳۰	۴۶/۶	۲۸	پارگی پرده‌های جنینی
NS	۱/۶	۱	۱/۶	۱	خون‌ریزی مهبلی

NS: Non significant

جدول ۳: میزان به تاخیر افتادن زودرس

در دو فاصله زمانی متفاوت در دو گروه درمانی

P	سولفات منیزیوم		ایندومتاسین		گروه تاخیر زمانی (ساعت)	
	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
P<۰/۰۰۰۱	۶۶/۶	۴۰	۴۰	۲۴	مثبت	کمتر از ۲۴ ساعت
	۳۳/۴	۲۰	۶۰	۳۶	منفی	
	۵۸/۳	۳۵	۳۵	۲۱	مثبت	۲۴ تا ۴۸ ساعت
	۴۱/۸	۲۵	۶۵	۳۹	منفی	

### بحث

طبق آمارهای متعدد شیوع زایمان زودرس در حال افزایش است. در اکثر موارد علت آن مشخص نیست اما عفونت داخل رحمی را در بروز آن مؤثر دانسته‌اند (۱). در مطالعه ما نیز در اکثر موارد علت زایمان زودرس مشخص نشد. هرچند امکان پیشگیری کامل از زایمان زودرس وجود ندارد ولی با تجویز مواد توکولیتیک تا حدی زایمان را به تاخیر انداخت (۱۳). مطالعات انجام شده برای پیدا نمودن مؤثرترین توکولیتیک در درمان زایمان زودرس نشان دادند ایندومتاسین کاربرد وسیعی دارد و با توجه به این که یک مهارکننده قوی پروستاگلاندین ترکیبی می‌باشد (۱۴) اثرات بالقوه آن نسبت به سولفات منیزیوم که جزء داروهای خط اول درمان هستند برتر است، و باعث مهار زایمان به بیشتر از ۴۸ ساعت در حاملگی‌های پیش از موعد می‌گردد (۱۰).

تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. بین علل زایمان و قطع مصرف دارو در دو گروه تحت مطالعه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. با این حال بیشترین علت زایمان و قطع دارو توکولیتیک وجود دیلاتاسیون پیش‌رونده دهانه رحم و تداوم انقباضات رحم علی‌رغم دریافت دارو بود (جدول ۲). درصد انجام سزارین بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت، به طوری که ۳ مورد (۵درصد) از گروه ایندومتاسین خوراکی و ۵ مورد (۸/۳درصد) از گروه سولفات منیزیوم سزارین نمودند. علل انجام سزارین نیز تفاوت معنی‌داری نداشت، به طوری که علل سزارین در گروه ایندومتاسین خوراکی شامل دفع مکنونیوم، زجر جنین، نمایش ته هرکدام به ترتیب یک مورد و در گروه سولفات منیزیوم چهار مورد زجر جنین و یک مورد نمایش ته گزارش گردید. نتایج بررسی ما نشان داد رابطه معنی‌داری در دو فاصله زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعته برای به تاخیر انداختن زایمان زودرس با سولفات منیزیوم و ایندومتاسین وجود دارد (P<۰/۰۰۰۱) (جدول ۳). در مورد عوارض مادری و نوزادی بین دو گروه مورد بررسی هیچ عارضه‌ای گزارش نشد.

جدول ۱: خصوصیات جمعیت‌شناختی و بالینی آزمودنی‌ها برای مقایسه اثر درمانی ایندومتاسین و سولفات منیزیوم

P	سولفات منیزیوم (۶۰ مورد)	ایندومتاسین (۶۰ مورد)	گروه متغیرها
NS	۲۵/۶۵±۵/۷۴	۲۳/۵±۴/۶۷	سن مادر (سال)
NS	۳۰/۵۷±۲/۱۳	۲۹/۱±۲/۵۸	سن حاملگی (هفته)
NS	۳۴±۵۶/۶۷	۳۳±۵۳/۳۳	تعداد نخست‌زا
NS	۲۶±۴۳/۳۳	۲۸±۴۶/۶۷	تعداد چندزا
NS	۲/۶۷±۰/۹	۲/۷۵±۰/۹۱	اتساع اولیه دهانه رحم (سانتی‌متر)
NS	۴۳/۶۷±۱۶/۰۵	۴۵/۵±۱۵/۹۹	افاسمان اولیه دهانه رحم (درصد)
NS	۲/۴±۰/۶۷	۲/۶۸±۰/۸۷	تعداد انقباضات رحم (در دقیقه)

NS: Non significant

(۶ گرم اولیه و سپس ۲ گرم در هر ساعت) نسبت به مصرف خوراکی نیکاردیپین (دوز اولیه ۴۰ میلی گرم خوراکی و سپس تکرار آن به میزان ۲۰ میلی گرم در هر ۲ ساعت حداکثر تا ۸۰ میلی گرم) اثر کمتری در تاخیر زایمان دارد. یافته‌های حاکی از افزایش تاخیر زایمان در گروه سولفات منیزیوم طی فاصله زمانی ۲۴ ساعت (۶۶/۶ درصد) و ۴۸-۲۴ ساعت (۵۸/۳ درصد) بود. اما این برای گروه ایندومتاسین با همان فاصله زمانی به ترتیب ۴۰ درصد و ۳۵ درصد بود.

بررسی‌ها نشان می‌دهند که عوارض نوزادی در گروه ایندومتاسین بیشتر است. ماکونز و همکاران او (۱۰) دلیل این امر را ناشی از عدم کنترل متغیرهای مخدوش کننده دانسته‌اند. یافته‌های پژوهش ما نیز نشان داد که عوارض نوزادی نظیر آنتروکولیت نکروزان، بسته شدن مجرای شریانی، خون‌ریزی داخل بطنی و اولیگوهایدرآمینوس دیده نشد. البته پانتر و همکاران وی (۱۱) ذکر نمودند که دو مورد آنتروکولیت نکروزان با مصرف ایندومتاسین ایجاد شده ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. به نظر می‌رسد هنوز اطلاعات جامعی در مورد عوارض و موفقیت ایندومتاسین در درمان زایمان زودرس وجود ندارد و به کارگیری آن به عنوان داروی توکولیتیک نیازمند انجام مطالعات وسیع‌تری است.

در پژوهش آبراموف و همکاران (۱۵) که چند نوع روش درمانی ایندومتاسین یعنی شیاف مهلی (۱۰۰ میلی گرم)، تا عدد ۲ (با شیاف مقعدی (۱۰۰ میلی گرم) به انضمام ایندومتاسین خوراکی (۲۵ میلی گرم، هر ۶ ساعت تا ۴ دوز) را مورد مقایسه قرار دادند، مشخص شد که مدت زایمان در ۷۸ درصد زنان گروه اول و ۴۳ درصد زنان گروه دوم به تعویق افتاد. یافته‌های بررسی ما نیز نتایج مشابهی را گزارش نمود به طوری که ۴۰ درصد زنان تا ۲۴ ساعت و ۳۵ درصد آنان تا ۴۸ ساعت در فاز زایمانی تاخیر داشتند. اما نتایج مطالعه پانتر و همکاران وی (۱۱) نشان داد که توکولیتیک ایندومتاسین خوراکی در ۸۱ درصد موارد، می‌تواند زایمان را تا بیشتر از ۴۸ ساعت به تعویق اندازد، در حالی که دارونما (پلاسبو) تنها تا ۵۶ درصد توانست زایمان را تا بیشتر از ۴۸ ساعت به تاخیر بیندازد. این می‌تواند به دلیل درمان اولیه با سولفات منیزیوم یا ریتودرین و طولانی‌تر بودن مدت تجویز ایندومتاسین باشد. در مورد سولفات منیزیوم که جزء داروهای خط اول درمان در زایمان زودرس می‌باشد و در خدمات مامایی به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود، نتایج بررسی آمون و همکاران (۱۳) نشان داد تزریق وریدی سولفات منیزیوم باعث تاخیر زایمان به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت در ۷۴ و ۶۰ درصد زنان می‌شود. اما در مطالعه دیگری (۱۴) معلوم شد که تزریق وریدی سولفات منیزیوم

### منابع

- 1) Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2002; 100(5 Pt 1): 1020-1037.
- ۲) ادوین مالکوم سیموندز. مبانی بیماری‌های زنان و مامایی. ترجمه دکتر مریم اصغر نیا. جلد اول. ویرایش ۳. تهران: پورسینا. سال ۱۳۸۰.
- 3) Cunningham GF, Gant FN, Leveno JK, Gilstrap CL, Hauth CJ, Wenstrom DK. *Williams obstetrics.* Vol 1. 21th edition. New York. Mc Graw- Hill. 2001; 690-718.
- 4) Bocking AD, Challis JR, Korebrits C. *New approaches to the diagnosis of preterm labor.* *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180(1 Pt 3):S247-8.
- 5) Reimer T, Ulfing N, Friebe K. Antibiotics: treatment of preterm labor. *Perinat Med.* 1999; 27(1): 35-40.
- 6) Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 2:CD003096.
- 7) Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. *Tocolytics for preterm labor: a systematic review.*

Obstet Gynecol. 1999; 94(5 Pt 2): 869-877.

8)Pryde PG, Besinger RE, Gianopoulos JG, Mittendorf R. Adverse and beneficial effects of tocolytic therapy. Semin Perinatol. 2001; 25(5): 316-340.

9)Walker MP, Cantrell CJ. Maternal renal impairment after indomethacin tocolysis. J Perinatol. 1993; 13(6): 461-463.

10)Macones GA, Marder SJ, Clothier B, Stamilio DM. The controversy surrounding indomethacin for tocolysis. Am J Obstet Gynecol. 2001; 184(3): 264-272.

11)Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS, Ohlsson A, Jefferies AL, Farine D. The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomised placebo-controlled trial. Br J Obstet Gynaecol. 1999; 106(5): 467-473.

12)D'ercole C, Bretelle F, Shojai R, Desbriere R, Boubli L. Tocolysis: indications and contraindications. When to start and when to stop. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2002; 31(7Suppl): 5S84-95.

13)Amon E, Midkiff C, Winn H, Holcomb W, Shumway J, Artal R. Tocolysis with advanced cervical dilatation. Obstet Gynecol. 2000; 95(3): 358-362.

14)Larmon JE, Ross BS, May WL, Dickerson GA, Fischer RG, Morrison JC. Oral nicardipine versus intravenous magnesium sulfate for the treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181(6): 1432-1437.

15)Yoram A bramov, et al. Indomethacin for preterm labor. OB- GYN. 2000; 95(4): 482- 486.