

## اثر بخشی اندانسترون در مقایسه با پرومتازین در درمان تهوع و استفراغ شدید بارداری

ناهید افتخاری<sup>۱\*</sup>، یاسمین مهرالحسنی<sup>۲</sup>

### خلاصه

مقدمه: با توجه به اهمیت درمان مناسب تهوع و استفراغ دوران بارداری و کاهش عوارض مادری و جنینی و اثر مفید اندانسترون در درمان تهوع و استفراغ مقایسه آن با داروی معمول پرومتازین انجام شد. روش: در یک کارآزمایی بالینی، ۶۰ خانم با بارداری کمتر از ۲۰ هفته و با تشخیص هیپرامزیز گراویداروم، به صورت تصادفی زوج و فرد در ۲ گروه ۳۰ نفره قرار گرفتند. موارد چند قلبی و حاملگی غیر قابل حیات و وجود بیماری زمینه‌ای که خود موجب تهوع می‌شوند، حذف شدند. بعد از گرفتن شرح حال و معاینه بالینی ابتدا پرسشنامه جهت بررسی شدت تهوع و استفراغ برای کلیه بیماران تکمیل شد و سپس به یک گروه اندانسترون ۸ میلی گرم هر ۸ ساعت و به گروه دیگر پرومتازین ۲۵ میلی گرم هر ۶ ساعت داده شد. پس از ۴۸ ساعت میزان پاسخ به درمان و عوارض دارویی بررسی شد و میزان پاسخ به درمان و عوارض دو دارو با هم مقایسه گردید. یافته‌ها: در ابتدای ورود به مطالعه، دو گروه شدت تهوع و استفراغ یکسانی داشتند، ولی پس از گذشت ۴۸ ساعت میزان بهبودی در تهوع و استفراغ در گروه اندانسترون بهتر از پرومتازین بود؛ اگر چه این نتایج از لحاظ آماری معنی دار نشد. ۶ مورد عدم پاسخ درمانی به پرومتازین در مقابل ۱ مورد عدم پاسخ به اندانسترون وجود داشت که نشانه پاسخ درمانی بسیار خوب به اندانسترون بود که این تفاوت معنی دار نبود. در مورد عوارض دارویی تنها عارضه مشخصی که در مورد پرومتازین واضح بود خواب‌آلودگی بود. نتیجه‌گیری: با توجه به پاسخ درمانی بسیار خوب به اندانسترون و با توجه به این که هیچ اثر سویی از این دارو در مطالعات انجام شده، روی جنین دیده نشده است و نیز با در نظر گرفتن این موضوع که عدم درمان به موقع و برطرف نمودن حملات تهوع و استفراغ، عوارض مادری و جنینی بسیاری را در پی دارد شاید بهتر باشد در موارد شدید هیپرامزیز گراویداروم از همان اول از اندانسترون در سیر بستری بیمارستانی استفاده نمود. با توجه به محدود بودن حجم نمونه، پیشنهاد می‌شود مطالعات بعدی جهت دستیابی به نتایج دقیق‌تر با حجم نمونه بیشتری انجام شوند.

واژه‌های کلیدی: تهوع و استفراغ بارداری، اندانسترون، پرومتازین

۱- دانشیار بیماری‌های زنان و مامایی، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- دستیار بیماری‌های زنان و مامایی، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی

کرمان

\* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: dr.eftekhari@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۶/۱۱ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۱/۸/۲۳ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۹/۱۲

## مقدمه

می تواند نقش مهمی در مهار و کنترل حملات تهوع و استفراغ داشته باشد (۱). اگر چه این دارو اثربخشی بسیار خوبی در کنترل حملات تهوع و استفراغ شدید بعد از شیمی درمانی و اعمال جراحی دارد (۱۰-۸)، اثربخشی بهتر آن نسبت به داروهای معمول مثل پرومتازین ثابت نشده است. به همین دلیل این دارو به عنوان یکی از داروهای خط دوم و سوم در درمان هایپرامزیس گراویداروم به کار می رود (۱۱).

مطالعات محدودی جهت تعیین میزان اثربخشی اندانسترون در بر طرف نمودن حملات تهوع و استفراغ و مقایسه آن با سایر داروها از جمله پرومتازین انجام شده است. طبق این مطالعات، اگر چه این دارو تهوع و استفراغ را به وضوح کاهش می دهد به نظر می رسد در نهایت اثربخشی چندان بهتری نسبت به سایر داروهای موجود ندارد (۱۱). به همین دلیل ما بر آن شدیم تا آن را در درمان تهوع و استفراغ شدید حاملگی با پرومتازین مقایسه کنیم.

## روش بررسی

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بود که روی ۶۰ زن با تشخیص هایپرامزیس گراویداروم انجام شد. هایپرامزیس گراویداروم به صورت تهوع و استفراغ شدید در خانم های باردار با سن حاملگی کمتر از ۲۰ هفته که به علت عدم تحمل خوراکی دچار دهیدراسیون و کاهش وزن شده بودند و نیاز به بستری در بیمارستان داشتند، اطلاق شد (۱۲). از کلیه بیمارانی که با این تشخیص از تاریخ فروردین ۱۳۹۰ تا مهر ماه ۱۳۹۱ در بیمارستان افضل پور کرمان بستری شدند، حین اخذ شرح حال اولیه در پرسشنامه شماره ۱ که شدت اولیه تهوع و استفراغ را ثبت می کرد توسط مصاحبه گر پر شد. سپس بیمارانی پس از دریافت توضیحات لازم و اخذ رضایت نامه به صورت تصادفی (ترتیبی زوج-فرد) در یکی از دو گروه A یا B قرار گرفتند.

از هر دو گروه در بدو ورود آزمایشات اولیه شامل شمارش سلول های خون (Cell blood count یا CBC)، قند خون (Blood sugar یا BS)، سدیم (Na)، پتاسیم (K)،

نزدیک به نود درصد خانم های باردار در طول دوران بارداری تهوع و استفراغ را تجربه می نمایند که از حدود هفته چهار تا نه بارداری شروع می شود و اغلب تا ۱۶ هفتگی بهبود می یابد (۱).

کمتر از ۲ درصد این موارد به صورت "هایپر امزیس گراویداروم" خود را نشان می دهند که با کاهش وزن، اختلالات آب و الکترولیتی و فقر تغذیه ای همراه است (۲۱) و حتی در صورت عدم درمان به موقع می تواند باعث عوارض شدیدی مثل آنسفالوپاتی ورنیکه، میلوپاتی پونز و زخم های مری و حتی پارگی مری شود که در چنین مواردی مادر نیاز به تغذیه وریدی پیدا می کند (۳).

پس از آن جنین نیز درگیر عوارض این بیماری می شود. اکثر این جنین ها هنگام تولد وزن کمی دارند و میزان زایمان زودرس نیز در این جنین ها بیش از نرخ معمول جامعه است (۱). این نوزادان نیاز به مراقبت های ویژه دارند که این نیز نشان می دهد که عدم درمان به موقع این بیماری می تواند بار مالی و اجتماعی زیادی را به جامعه تحمیل کند (۴).

با توجه به عوارض این بیماری در مادر و جنین مطالعات بسیاری در زمینه روش های درمان دارویی و غیر دارویی آن جهت دستیابی به بهترین و مهم ترین روش درمان انجام شده است. اگر چه ساختار اصلی پروتکل درمانی این عارضه در بیمارستان های مختلف یکسان می باشد، پزشکان مختلف با توجه به تجربه و سهولت دسترسی دارویی از داروهای متفاوتی در درمان استفاده می نمایند و حتی روش های گیاه درمانی مثل زنجبیل (۵) و نیز روش های نوینی مثل هیپنوتیزم و طب سوزنی نیز در درمان این بیماری به کار گرفته شده اند (۶).

پرومتازین از جمله داروهایی است که به صورت سنتی در درمان تهوع و استفراغ استفاده می شود و به طور معمول به عنوان داروی خط اول درمان بعد از هیدراسیون در درمان بیمارانی بستری در بسیاری از بیمارستان های زنان مورد استفاده قرار می گیرد (۷). اندانسترون (اندانسترون) که گیرنده های محیطی و مرکزی سروتونین را مهار می کند

داروی تزریقی مطلع بود. از کلیه همکاران پرستار تعهد عدم صحبت با بیمار در مورد نوع درمان دریافتی گرفته شد. جهت مقایسه میزان پاسخ درمانی در دو گروه مورد مطالعه، Severity score (۳ تا ۱۹) از پرسشنامه شماره ۱ و Relief score (۹ تا -۶) از پرسشنامه شماره ۲ استخراج گردید (جدول ۱) و نیز از فراوانی نسبی و فراوانی مطلق و شاخص‌های مرکزی میانگین و انحراف معیار برای آمار توصیفی استفاده شد. برای آمار تحلیلی از آزمون‌های Student-t<sup>۲</sup> و Mann-Whitney<sup>۳</sup> و برای خروجی نتایج از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ (SPSS Inc., version 18, Chicago, IL) استفاده شد.

جدول ۱. نحوه امتیازدهی Relief score

Score	Relief Score
-۳	بدتر شده است
۰	تغییر نکرده است
۲	کاهش یافته است
۳	به طور کامل از بین رفته است
-۳	بدتر شده است
۰	تغییر نکرده است
۲	کاهش یافته است
۳	به طور کامل از بین رفته است
۰	عدم بهبود
۱	بهبود نسبی
۲	بهبود خوب
۳	بهبود عالی

### نتایج

در این مطالعه، ۶۰ بیمار با تشخیص هیپرامزیس گراویداروم مورد بررسی قرار گرفتند و به طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری تحت درمان پرومتازین و اندانسترون تقسیم شدند.

نیتروژن اوره خون (Blood urea nitrogen یا BUN)، کتون‌های اداراری و کراتینین جهت کنترل اولیه گرفته شد و سونوگرافی کنترل جهت رد موارد خاص (حاملگی دوقلو و یا مول هیداتیفرم) انجام شد.

معیارهای خروج از مطالعه (Exclusion criteria) شامل:

۱- چند قلبی

۲- حاملگی غیر قابل حیات

۳- وجود بیماری زمینه‌ای که خود باعث تهوع و استفراغ شود (هپاتیت، عفونت‌های روده‌ای و دستگاه ادراری) بود.

بیماران گروه A علاوه بر هیدراسیون، تحت درمان با ۲۵ میلی‌گرم پرومتازین به صورت داخل عضلانی هر ۶ ساعت و بیماران گروه B علاوه بر هیدراسیون، تحت درمان با ۸ میلی‌گرم اندانسترون به صورت داخل عضلانی هر ۸ ساعت قرار گرفتند. پس از ۴۸ ساعت از شروع درمان پرسشنامه شماره ۲ که سطح بهبود تهوع و استفراغ را سنجش می‌کرد و پرسشنامه شماره ۳ که بیست و دو عارضه دارویی (خواب‌آلودگی، بی‌خوابی، سرگیجه، سر درد، تاری دید، اختلال بینایی، گر گرفتگی، احساس لرز، خشکی دهان، تنگی نفس، تپش قلب، گرفتگی عضلانی، یبوست، اسهال، درد سر دل، بی‌حسی اندام‌ها، گزگز و مورمور، لرزش دست‌ها، تکرر ادرار، سوزش ادرار، توهّمات بینایی و شنوایی و کهیپر پوستی) این داروها را بررسی می‌کرد، توسط مصاحبه‌گر تکمیل شدند. در مواردی که در عرض ۴۸ ساعت از شروع درمان، به علت عدم بهبود تهوع و استفراغ بیمار قادر به تحمل خوراکی اعم از مایعات یا جامدات نبود، از موارد عدم پاسخ به درمان در نظر گرفته شد و توسط مصاحبه‌گر در پرونده ثبت شد و دارو به داروی دیگری تغییر داده شد.

در مطالعه فوق بیماران و مصاحبه‌گر نسبت به نوع داروی استفاده شده اطلاعی نداشتند (Double blind trial) و تنها پرستاری که دستورات دارویی را اجرا می‌نمود و گزارش پرستاری توسط وی تنظیم می‌شد ناگزیر از نوع

(Hemoglobin) Hct، (Hematocrit) Hct، بیلی روبین تام، بیلی روبین مستقیم، آلکالن فسفاتاز، آسپارات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز و کتون ادرار نیز قبل از مطالعه در دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند (جدول ۳).

میانگین سنی و سن حاملگی افراد مورد مطالعه در دو گروه پرومتازین و اندانسترون تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۲).

تست‌های آزمایشگاهی WBC، K، Na، Cr، BUN، BS، Hb، (Red blood cell) RBC، (White blood cell)

جدول ۲. مقایسه سن بیمار و سن حاملگی و Severity score دو گروه مورد مطالعه

مقدار P	پرومتازین	اندانسترون	
۰/۱۵۳	۲۵/۹	۲۷/۷	سن (سال)
	(۱۸-۳۵)	(۱۸-۳۶)	محدوده سنی (سال)
۰/۱۵۸	۸۰/۰۶	۷۱/۵۶	سن حاملگی (روز)
	(۳۵-۱۲۸)	(۱۵-۱۲۸)	محدوده سن حاملگی (روز)
<b>Severity score</b>			
درجه تهوع			
	۱	۰	۱
۰/۵۰۱	۴	۶	۲
	۲۵	۲۵	۳
مدت حملات استفراغ (روز)			
	۳	۵	۱
۰/۱۴۹	۰	۳	۲
	۲۷	۲۳	۳
تعداد حملات استفراغ در طول روز			
	۱۱	۸	۱
۰/۱۰۳	۲	۱۰	۲
	۵	۵	۵
	۱۲	۹	۷
کاهش وزن (کیلوگرم)			
	۱۲	۱۲	۰
۰/۸۴۴	۴	۶	۲
	۵	۵	۴
	۷	۸	۶
۰/۶۲۱	۱۲/۱۶	۱۱/۶۵	Severity score (میانگین)

جدول ۳. مقایسه آزمایشات اولیه در دو گروه مورد مطالعه (ابتدای ورود به مطالعه)

مقدار P	گروه‌های مورد مطالعه		
	اندانسترون	پرومتازین	
۰/۸۲۸	۴/۷۶ ± ۱/۶۰	۵/۰۰ ± ۱/۳۷	تعداد گلبول‌های قرمز
۰/۲۳۵	۱۴۱۲/۲۷ ± ۱۲/۱	۱۵۱۵/۴۴ ± ۱۸/۲	تعداد گلبول‌های سفید
۰/۴۸۷	۱۲/۴۰ ± ۱/۶۳	۱۲/۷۲ ± ۱/۷۴	هموگلوبین
۰/۱۶۷	۳۴/۵ ± ۶/۷۵	۴۱/۱۰ ± ۱/۶۸	هماتوکریت
۰/۷۶۵	۱۳۵/۳۴ ± ۲۵/۲۸	۱۳۳/۴۲ ± ۲۵/۷	سدیم (میلی‌اکی‌والان در لیتر)
۰/۷۷۲	۳/۹۶ ± ۰/۴۴	۳/۹۸ ± ۰/۳۳	پتاسیم (میلی‌اکی‌والان در لیتر)
۰/۳۳۱	۲۸/۲۵ ± ۱۳/۵۹	۲۴/۵۵ ± ۱۵/۶۸	نیترژن اوره خون (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۹۱۵	۰/۸۲ ± ۰/۲۱	۰/۸۱ ± ۰/۱۵	کراتینین (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۷۸۲	۸۴/۲۷ ± ۱۸/۱۵	۸۵/۵۹ ± ۱۷/۱۷	قند خون (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۶۴۷	۳۴/۱۹ ± ۱۶/۱۱	۳۶/۰۶ ± ۱۵/۲۲	آسپاراتات آمینوترانسفراز (واحد در لیتر)
۰/۰۶۵	۳۰/۵۴ ± ۱۹/۰۲	۲۳/۱۴ ± ۹/۷۱	آلانین آمینوترانسفراز (واحد در لیتر)
۰/۴۲۵	۱۲۱/۷۵ ± ۴۰/۱۹	۱۱۳/۸۸ ± ۳۱/۲۷	آکالن فسفاتاز (واحد در لیتر)
۰/۹۶۳	۰/۶۸ ± ۰/۴۴	۰/۶۹ ± ۰/۴۹	بیلی‌روبین تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۹۹۰	۰/۲۶ ± ۰/۱۵	۰/۲۶ ± ۰/۱۰	بیلی‌روبین مستقیم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)

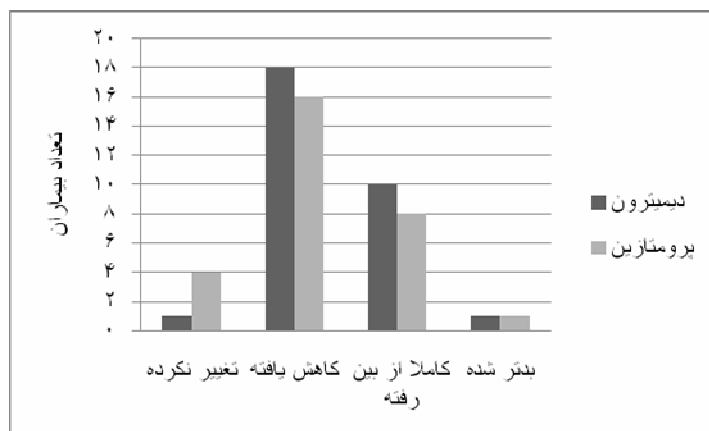
داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین نشان داده شده است.

°: بر اساس آزمون Student-t

و ۱ نفر در گروه اندانسترون) تغییر نکرد، ۳۴ نفر (۱۶ نفر در گروه پرومتازین و ۱۸ نفر در گروه اندانسترون) بهبود یافتند، علایم در ۱۸ نفر (۸ نفر در گروه پرومتازین و ۱۰ نفر در گروه اندانسترون) به طور کامل از بین رفت و ۲ نفر (۱ نفر در گروه پرومتازین و ۱ نفر در گروه اندانسترون) بدتر شدند. دو گروه از نظر اثربخشی درمان تهوع با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند (P = ۰/۵۴۷).

جدول ۲ نشان می‌دهد که در بررسی Score severity شدت تهوع (P = ۰/۵۷۳)، مدت استفراغ (P = ۰/۲۲۴)، تعداد حملات استفراغ در طول روز (P = ۰/۱۲۶) و کاهش وزن (P = ۰/۸۰۰) بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت.

نتایج مربوط به Relief Score در شکل ۱ نشان داده شده است. در مورد اثربخشی اندانسترون و پرومتازین در درمان تهوع در بیماران، وضعیت ۵ نفر (۴ نفر در گروه پرومتازین

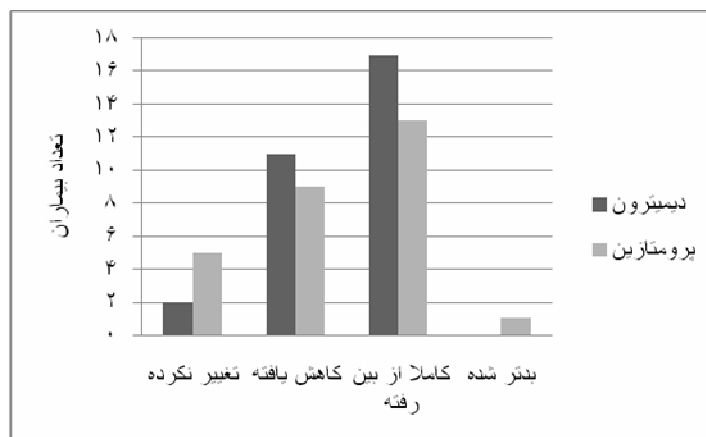


شکل ۱. اثر بخشی اندانسترون و پرومتازین در درمان تهوع در بیماران

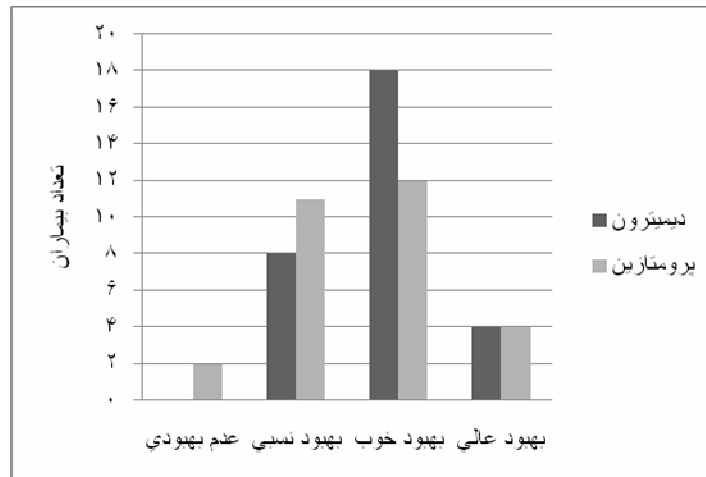
پرومتازین و ۸ نفر در گروه اندانسترون)، ۳۰ نفر بهبود خوب (۱۲ نفر در گروه پرومتازین و ۱۸ نفر در گروه اندانسترون) و ۸ نفر بهبود عالی (۴ نفر در گروه پرومتازین و ۴ نفر در گروه اندانسترون) را ذکر کردند که دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشتند ( $P = 0/301$ ) (شکل ۳). در بررسی کلی از نظر Severity Score و Relief Score میانگین این امتیازات در گروه پرومتازین به ترتیب  $3/7 \pm 12/16$  و  $3/1 \pm 5/34$  و در گروه اندانسترون نیز به ترتیب  $3/4 \pm 11/65$  و  $2/2 \pm 6/4$  بود. تفاوت این دو نمره در دو گروه معنی دار نبود (به ترتیب  $P = 0/461$  و  $P = 0/178$ ).

در مورد اثر بخشی اندانسترون و پرومتازین در درمان استفراغ در بیماران، وضعیت ۷ نفر (۵ نفر در گروه پرومتازین و ۲ نفر در گروه اندانسترون) تغییر نکرد، استفراغ در ۲۰ نفر (۹ نفر در گروه پرومتازین و ۱۱ نفر در گروه اندانسترون) کاهش یافت، در ۳۰ نفر (۱۳ نفر در گروه پرومتازین و ۱۷ نفر در گروه اندانسترون) استفراغ به طور کامل از بین رفت و ۱ نفر در گروه پرومتازین بدتر شد. دو گروه از نظر درمان استفراغ با هم تفاوت معنی داری نداشتند ( $P = 0/390$ ) (شکل ۲).

در مورد نظرات بیماران در اثربخشی اندانسترون و پرومتازین در درمان تهوع و استفراغ، ۲ نفر در گروه پرومتازین عدم بهبود، ۱۹ نفر بهبود نسبی (۱۱ نفر در گروه



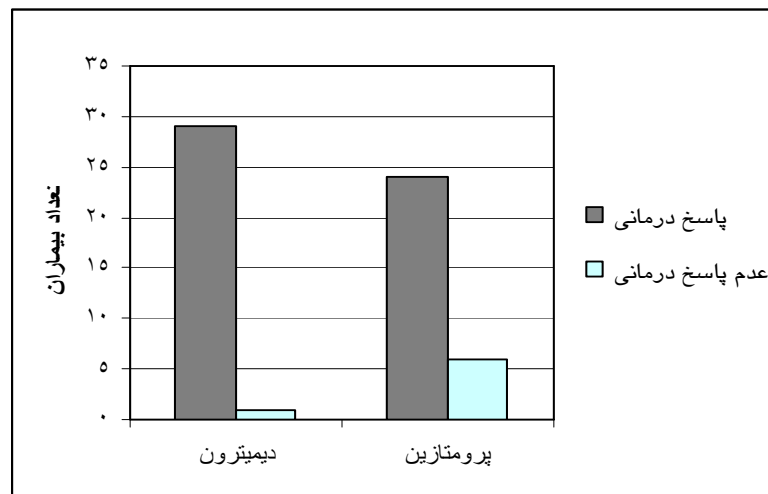
شکل ۲. اثر بخشی اندانسترون و پرومتازین در درمان استفراغ در بیماران



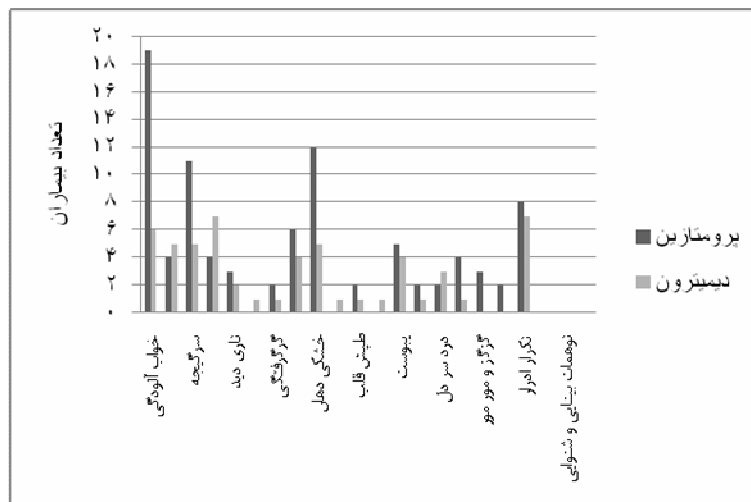
نمودار ۳: مقایسه نظرات بیماران در اثر بخشی اندانسترون و پرومتازین در درمان تهوع و استفراغ

از لحاظ عوارض بررسی شده در دو گروه پرومتازین و اندانسترون، خواب آلودگی بیشترین عارضه در گروه پرومتازین و سر درد و سر گیجه بیشترین عارضه در گروه اندانسترون بود و تنها عارضه خواب آلودگی در دو گروه تفاوت معنی داری داشت ( $P < 0/001$ ) (شکل ۵).

از لحاظ پاسخ درمانی ۵۳ نفر به درمان پاسخ دادند (۲۴ نفر در گروه پرومتازین و ۲۹ نفر در گروه اندانسترون) و ۷ نفر به درمان پاسخ ندادند (۶ نفر در گروه پرومتازین و ۱ نفر در گروه اندانسترون) که از لحاظ آماری معنی دار نبود ( $P = 0/051$ ) (شکل ۴).



شکل ۴: مقایسه پاسخ درمانی بیماران به اندانسترون و پرومتازین



شکل ۵. عوارض دارویی در دو گروه مورد مطالعه

### بحث و نتیجه گیری

هایپرامزیس گراویداروم به صورت تهوع و استفراغ شدید در دوران بارداری که نیاز به بستری در بیمارستان پیدا می کند، تعریف می شود و حدود ۰/۳ تا ۲/۳ درصد از خانم های باردار را درگیر می نماید (۸). همراهی این بیماری با دهیدراسیون، اختلالات الکترولیتی و فقر تغذیه ای و عوارض جنینی مثل وزن کم هنگام تولد موجب شده است که درمان زود هنگام و به موقع مادران مد نظر قرار گیرد. بنابراین سالیان درازی است که پزشکان پژوهش های مختلفی را در زمینه روش های مختلف درمان تهوع و استفراغ مقاوم و عوارض هر کدام از این روش ها انجام داده اند و انواع مختلف داروها، ویتامین ها و سایر موارد درمانی مورد ارزیابی قرار گرفته اند.

پرومتازین دارویی از دسته فنوتیازین ها و از گروه C دارویی می باشد که به صورت سنتی در درمان هایپرامزیس گراویداروم استفاده می شود. مطالعات بسیاری روی اثربخشی و عوارض آن انجام شده است. نتایج این مطالعات نشان داده است که این دارو اثربخشی بسیار خوبی در

درمان تهوع و استفراغ دارد و در عین حال اثر سوئی روی مادر و جنین ندارد. پس از آن که در متآنالیز بزرگی که انجام شد بی خطری این دارو در زنان باردار نشان داده شد، مصرف آن به عنوان یکی از داروهای اصلی درمان هایپرامزیس گراویداروم بسیار مورد توجه قرار گرفت (۱۳).

اندانسترون نیز یک Serotonin receptor antagonist و از گروه B دارویی می باشد. (شواهدی در مورد خطرناک بودن مصرف این داروها حین بارداری و شیردهی در انسان وجود ندارد. حتی اگر این داروها روی حیوانات خطری را نشان داده باشند، روی انسان خطری نداشته اند. در مواردی هم که مطالعاتی در مورد آنها در انسان انجام نشده باشد، مطالعات حیوانی بی خطری آنها را به اثبات رسانده اند) (۱۴). در مطالعات مختلف اثربخشی آن در درمان تهوع و استفراغ بعد از شیمی درمانی و اعمال جراحی ثابت شده است (۱۰-۸). مطالعات گوناگونی روی عوارض جنینی و مادری این دارو انجام گرفته است. نتیجه نهایی اکثر مطالعات نشان داد که



می‌توان این دارو را در همه دوران بارداری بدون عوارض بعدی جنینی و عوارض مادری به کار برد (۶).

در مطالعه Habib و همکاران که روی اثربخشی اندانسترون و پرومتازین در کنترل حملات تهوع و استفراغ بعد از جراحی انجام شد، نشان داده شد که استفاده از پرومتازین بسیار اثربخش‌تر از تکرار دوز اندانسترون در کنترل حملات تهوع در بیمارانی است که به اندانسترون جواب نداده‌اند (۸).

مطالعات مختلفی روی اثربخشی اندانسترون در درمان هیپرامزیس گراویداروم انجام شده است که همگی اثربخشی بسیار خوب این دارو را در درمان نشان داده‌اند (۱۵)، ولی مطالعاتی که در زمینه مقایسه این دارو با سایر داروها انجام شده است بسیار محدود هستند. تنها مطالعه‌ای که در این راستا انجام گرفته است، توسط Sullivan و همکاران بود. در آن مطالعه نشان داده شد که اندانسترون اثر بهتری نسبت به پرومتازین در کنترل حملات تهوع و استفراغ ندارد. در مطالعه فوق ۳ نفر عدم پاسخ درمان در گروه پرومتازین و ۲ نفر در گروه اندانسترون داشتند که نمایانگر اثربخشی مشابه دو دارو بود (۱۵).

در مطالعه ما همان طور که از قسمت نتایج مشخص شده است، ۲ گروه مورد مطالعه از لحاظ سن مادر و سن بارداری و آزمایشات اولیه به طور کامل یکسان بودند. علاوه بر آن، دو گروه در بدو ورود به مطالعه شدت تهوع و استفراغ یکسانی داشتند که این نشان می‌دهد تصادفی‌سازی در دو گروه مورد مطالعه به درستی انجام گرفته است.

نکته شایان ذکری که از قسمت نتایج حاصل شد، این بود که با وجود دهیدراسیون بالینی ۲۲ نفر از بیماران، کاهش وزنی را ذکر نکردند که شاید بتوان آن را به مراحل ابتدایی‌تر بیماری نسبت داد که طی آن بیمار کاهش محسوسی در وزن خود احساس نمی‌کند. بنابراین می‌توان گفت امروزه درمان هیپرامزیس جهت پیشگیری از

عوارض بعدی در مراحل اولیه به صورت تهاجمی انجام می‌شود.

در بررسی Relief score پس از ۴۸ ساعت از شروع درمان اگر چه نتایج تفاوت آماری معنی‌داری را در میزان بهبود تهوع و استفراغ نشان ندادند، در مجموع اثربخشی اندانسترون نسبت به پرومتازین بهتر بود و بیماران نظرات مثبت‌تری نسبت به درمان با اندانسترون داشتند و در مقایسه با ۶ مورد عدم پاسخ به درمان پرومتازین تنها یک مورد عدم پاسخ به اندانسترون داشتیم که با سطح آماری بسیار نزدیک به سطح معنی‌داری (۰/۰۵۱)، معنی‌دار نشد. این یافته می‌تواند نشان‌دهنده پاسخ درمانی بهتر به اندانسترون باشد در واقع بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه ما اگر چه اندانسترون اثربخشی بسیار خوبی در درمان تهوع و استفراغ بارداری دارد، ولی اثربخشی آن از پرومتازین بیشتر نیست و اگر چه عدم پاسخ درمانی به پرومتازین مشهودتر از اندانسترون می‌باشد، شاید بهتر باشد در مواردی که بیماری شدت بیشتری دارد از همان ابتدا از اندانسترون در سیر بستری بیمارستانی استفاده نمود تا برای پیشگیری از عوارض بعدی، بیمار هر چه سریع‌تر قابلیت تحمل خوراکی را پیدا کند.

با توجه به این که حجم نمونه ما در مطالعه نزدیک به ۲ برابر مطالعه Sullivan و همکاران (۱۵) بود، این تفاوت در نتایج شاید به علت افزایش حجم نمونه باشد. پس با افزایش حجم نمونه شاید بتوان به نتایج معنی‌دارتری دست پیدا کرد و بهتر است مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتری انجام شوند.

در مورد عوارض دارویی در مطالعه ما تنها عارضه مشخصی که به طور واضح در مصرف پرومتازین در بیماران ایجاد شد، خواب‌آلودگی و گیجی بود و سایر عوارض در ۲ گروه تفاوت مشهودی نداشتند.

در زمینه عوارض دارویی در مطالعات قبلی انجام شده توسط Tincello و Johnstone (۱۰) و نیز Tan و همکاران

دوزهای بسیار بالا و نیز اثر سویی روی جنین انسان دیده نشده است (۱۴) و با توجه به پاسخ بهتر درمانی به اندانسترون و نیز عوارض دارویی کم این دارو، پیشنهاد می‌شود در موارد شدید هیپرامزیس گراویداروم برای جلوگیری از دهیدراسیون بیشتر از همان ابتدا داروی اندانسترون برای بیمار شروع شود، اما برای رسیدن به نتایج قوی‌تر بهتر است مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتری انجام شوند.

(۱۶)، پرومتازین نیز اثر خوبی در قطع زود هنگام حملات تهوع داشت، عوارض دارویی بسیار کمی ایجاد کرد و تنها عوارضی مثل گیجی و خواب‌آلودگی در مصرف‌کنندگان پرومتازین بیشتر بود. همان‌طور که ذکر شد در مطالعه ما نیز بیشترین عارضه خواب‌آلودگی مادر بود و سایر عوارض در مقایسه با اندانسترون سطح آماری معنی‌داری نداشتند. با توجه به این که در گزارش Bottomley و Bourne اثر سویی از مصرف اندانسترون روی جنین حیوان حتی در

## References

1. Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *Int J Womens Health* 2010; 2: 241-8.
2. Fejzo MS, Poursharif B, Korst LM, Munch S, MacGibbon KW, Romero R, et al. Symptoms and pregnancy outcomes associated with extreme weight loss among women with hyperemesis gravidarum. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(12): 1981-7.
3. Safari HR, Alsulyman OM, Gherman RB, Goodwin TM. Experience with oral methylprednisolone in the treatment of refractory hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(5): 1054-8.
4. Lacasse A, Lagoutte A, Ferreira E, Berard A. Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness and predictors of rehospitalisation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143(1): 43-9.
5. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 38(1): 19-24.
6. Wegrzyniak LJ, Repke JT, Ural SH. Treatment of hyperemesis gravidarum. *Rev Obstet Gynecol* 2012; 5(2): 78-84.
7. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5 Suppl Understanding): S256-S261.
8. Habib AS, Reuveni J, Taguchi A, White WD, Gan TJ. A comparison of ondansetron with promethazine for treating postoperative nausea and vomiting in patients who received prophylaxis with ondansetron: a retrospective database analysis. *Anesth Analg* 2007; 104(3): 548-51.
9. Pritchard JF, Wells CD. Relationships between ondansetron systemic exposure and antiemetic efficacy and safety in cancer patients receiving cisplatin. *Pharmacology* 1992; 45(4): 188-94.
10. Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996; 72(853): 688-9.

11. Leveno CK, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams obstetrics. 23<sup>rd</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2009. p. 1050-2.
12. Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, Koren G. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(8): 842-5.
13. Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(4): 549-64.
14. 2011, URL:<http://www.uptodate.com/content/s/drug-information>
15. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(5): 1565-8.
16. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115(5): 975-81.

## A Comparison of Ondansetron and Promethasin in Treating Hyperemesis Gravidarum

Eftekhari N., M.D.<sup>1</sup> Mehralhasani Y., M.D.<sup>2</sup>

1. Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Resident of Obstetrics & Gynecology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

\* Corresponding author; e-mail: dr.eftekhari@yahoo.com

(Received: 2 Sep. 2012)

Accepted: 3 Dec. 2012)

### Abstract

**Background & Aims:** Due to the importance of a suitable treatment for nausea and vomiting during pregnancy and reducing maternal and fetal complications, and the beneficial effect of Ondansetron in the treatment of nausea and vomiting compared with promethazine, this study was performed.

**Methods:** In this case-control study, 60 pregnant women under 20 weeks of gestation with hyperemesis gravidarum were compared. The subjects were randomly assigned to two groups after excluding patients with a multiple pregnancy, non-viable pregnancy, and underlying diseases that cause nausea. One group received Ondansetron and another received promethazine. After 48 hours, responses and side effects were assessed using 2 questionnaires. Finally, response to treatment and side effects of the two drugs were compared.

**Results:** Although the response to treatment with Ondansetron was obviously better than promethazine, this was not statistically significant. The only clear side effect of promethazine was drowsiness.

**Conclusion:** The response to Ondansetron was good, and there are no reports, in the literature, of it having any adverse effects on the fetus. Moreover, untreated conditions may be followed by many maternal and fetal complications. Therefore, it is better to use Ondansetron in the first course of hospitalization. Although, due to the limited sample size in this study, more studies with larger sample sizes are recommended in order to obtain more accurate results.

**Keywords:** Promethazine, Ondansetron, Hyperemesis gravidarum

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2013; 20(4): 354-365