

مقایسه تأثیر ایندومتاسین و سولفات منیزیوم در تأخیر زایمان زودرس

شهین تاج آرامش^۱، حمید رضا غفاریان شیرازی^{۲*}، پروین غفاری^۱، خیراله نوریان^۳، زهرا حسینیان^۴، مسعود مقیمی^۳

^۱دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، دانشکده پزشکی، گروه زنان، ^۲دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، دانشکده پزشکی، گروه پزشکی اجتماعی، ^۳دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه پرستاری، ^۴دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی
تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۷/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۱/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: تولد نوزاد نارس شایع‌ترین علت مرگ و میر نوزادان است. هدف این مطالعه مقایسه اثر ایندومتاسین و سولفات منیزیوم در به تأخیر انداختن زایمان زودرس بود.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به زایمان زودرس به صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول با شیاف ایندومتاسین و گروه دوم با سولفات منیزیوم وریدی درمان شدند. موفقیت درمان به صورت به تأخیر افتادن زایمان به مدت کمتر از ۷۲ ساعت و بیشتر از ۷۲ ساعت در نظر گرفته شد. داده‌ها با آزمون آماری کای دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: از بیماران درمان شده با ایندومتاسین ۱۰ نفر (۳۷ درصد) طی ۷۲ ساعت اول بعد از شروع درمان، زایمان نمودند و در ۱۷ بیمار (۶۳ درصد) زایمان بیشتر از ۷۲ ساعت به تأخیر افتاد. در گروه دریافت کننده سولفات منیزیوم ۲۰ بیمار (۷۶/۹ درصد) طی ۷۲ ساعت اول زایمان کردند و ۶ بیمار (۲۳/۱ درصد) بعد از ۷۲ ساعت زایمان کردند، که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: ایندومتاسین در به تأخیر افتادن زایمان مؤثرتر از سولفات منیزیوم می‌باشد. ضمن اینکه روش استفاده از ایندومتاسین نسبت به روش استفاده از سولفات منیزیوم، کمتر تهاجمی بوده و هزینه کمتری بر بیمار تحمیل می‌کند.

واژه‌های کلیدی: زایمان زودرس، سولفات منیزیوم، ایندومتاسین

* نویسنده مسئول: حمید رضا غفاریان شیرازی، یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه پزشکی اجتماعی

Email: ghafarian_h@razi.tums.ac.ir

مقدمه

متوسط طول دوره بارداری در انسان 280 ± 14 روز می‌باشد. بنابراین زایمان سرموعده (ترم) بین هفته‌های ۳۷ تا ۴۲ حاملگی اتفاق می‌افتد و زایمان پیش از موعد (پره ترم) به تولد نوزاد پیش از کامل شدن ۳۷ هفته حاملگی گفته می‌شود (۱). تولد پره ترم شایع‌ترین علت مرگ و میر نوزادان است و باعث ۷۵ درصد از مرگ‌های دوران نوزادی و ۵۰ درصد عوارض نورولوژیک دوران کودکی می‌شود. در آمریکا سالانه ۲۶/۲ بلیون دلار برای نوزادان نارس هزینه می‌شود، همچنین به دلیل بار روانی، اجتماعی و عاطفی بر خانواده جلوگیری از تولد پره ترم اهمیت دارد (۲).

برای پیشگیری از زایمان زودرس روش‌های درمانی مختلفی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند که همگی در جهت به تأخیر انداختن زایمان پیش از موعد و کاهش عوارض نوزادی می‌باشند. امروزه استفاده از توکولیتیک‌ها علی‌رغم هیدراته کردن بیماران، استراحت و استفاده از آرام بخش‌ها جهت توقف زایمان زودرس کاربرد وسیعی یافته و جزو خطوط اصلی درمان محسوب می‌شوند (۳). این داروها از ۳۰ سال پیش در اروپا برای مهار انقباضات رحمی استفاده می‌شوند و مهم‌ترین اثر آنها به تأخیر انداختن زایمان حداقل به مدت ۴۸ ساعت برای دادن استروئید به مادر جهت تسریع بلوغ ریه جنین و انتقال مادر به یک مرکز دارای واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان (۱) می‌باشد (۴). به طور کلی ۵ دسته اصلی دارو شامل:

آگونیست‌های بتا آدرنرژیک، مهارکننده‌های کانال کلسیم، مهارکننده‌های پروستاگلاندین سنتتاز، سولفات منیزیوم و آنتاگو نیست‌های گیرنده اکسی‌توسین به عنوان توکولیتیک استفاده می‌شوند. علی‌رغم مطالعه‌های وسیعی که انجام گرفته است هنوز یک داروی واحد به عنوان خط اول درمان معرفی نشده است و انتخاب دارو بستگی به در دسترس بودن دارو، اثر بخشی، عوارض مادری و نوزادی و قیمت دارو دارد. سولفات منیزیوم در سال ۱۹۵۹ به عنوان اولین داروی توکولیتیک معرفی شد و امروزه به صورت گسترده برای توقف زایمان زودرس مورد استفاده قرار می‌گیرد. در چندین مطالعه ثابت شده است که سولفات منیزیوم در توقف زایمان زودرس مؤثر نمی‌باشد و مرگ و میر نوزادان مادران درمان شده با سولفات منیزیوم افزایش می‌یابد (۵). همچنین تجمع یون منیزیوم و اثر آن بر سایر ارگان‌ها ممکن است باعث آپنه، ایست قلبی و بلوک هدایت عصبی-عضلانی شود، اما در بررسی‌های دیگری سولفات منیزیوم باعث توقف انقباضات رحمی شده است (۶).

ایندومتاسین یک مهارکننده پروستاگلاندین سنتتاز می‌باشد و از آنجا که پروستاگلاندین‌ها در شروع زایمان نقش دارند، این دارو به عنوان توکولیتیک به صورت خوراکی و شیاف استفاده می‌شود (۳). در چند مطالعه ثابت شده است که

1-Neonatal Intensive Care Unit (NICU)

ایندومتاسین در توقف زایمان زودرس مؤثر می‌باشد. در مطالعه متآنالیز تان و همکاران^(۱) (۲۰۰۶) مؤثرتر از سایر توکولیتیک‌ها شناخته شده است (۵). در مطالعه‌های دیگر علی‌رغم نکر عوارضی مثل الیگو هیدروآمیوس، بسته شدن زودرس مجرای شریانی و نارسایی کلیه نیز مشخص شده است (۷). در صورت مصرف طولانی مدت ایندومتاسین به وسیله مادر این عوارض به صورت نادر دیده می‌شوند و در صورت ایجاد این عوارض با قطع دارو برگشت‌پذیر هستند (۸).

با توجه به عدم توافق در مورد داروی خط اول در درمان زایمان زودرس، این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر ایندومتاسین و سولفات منیزیوم در درمان زایمان زودرس انجام شده است.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی یاسوج و اخذ رضایت کتبی از بیماران، در بخش زنان و زایمان بیمارستان امام سجاد (ع) یاسوج از اردیبهشت ماه ۱۳۸۸ تا اسفند ماه ۱۳۸۹ انجام شد. در طی این مدت تعداد ۶۰ زن باردار واجد شرایط شرکت در مطالعه انتخاب شدند. این افراد به صورت تصادفی به دو گروه ایندومتاسین و سولفات منیزیم تقسیم شدند.

شرایط ورود به مطالعه شامل، داشتن سن حاملگی ۳۲-۲۳ هفته مبتلا به زایمان زودرس، پرده جنینی سالم، دیلاتاسیون حداقل دو سانتی‌متر، وجود حداقل چهار انقباض چهل ثانیه‌ای در مدت ۲۰ دقیقه،

عدم ابتلا به خونریزی واژینال و کوریو آمونیوتیت و نداشتن اندیکاسیون ختم بارداری بودند. بروز هر گونه پارگی پرده‌ها یا خونریزی واژینال موجب خروج بیمار از مطالعه می‌شد که ۷ بیمار (۳ نفر از گروه ایندومتاسین و ۴ نفر از گروه سولفات منیزیم) طی مطالعه به این دلیل از مطالعه خارج شدند. همچنین در صورت بروز اندیکاسیون ختم بارداری بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

زنان در گروه اول سولفات منیزیوم به میزان ۴ گرم به صورت بولوس و سپس ۲ گرم در ساعت به صورت وریدی تا زمان قطع کامل انقباضات رحمی دریافت نمودند و در گروه دوم شیاف ایندومتاسین هر ۸ ساعت پنجاه میلی‌گرم تا چهار دوز داده شد.

کلیه بیماران در طول دوران مطالعه، از نظر عوارض جانبی داروی مصرفی، افت سطح هوشیاری، کاهش و برون ده ادراری، مورد نظر قرار گرفته و سونوگرافی برای مشخص کردن مقدار مایع آمینوتیک^(۲) و تشخیص زودرس الیگو هیدروآمیوس و سایر آنومالی‌های جنینی و رحمی انجام شد. برای همه بیماران در بدو ورود به بخش، استروئید برای تسریع بلوغ ریه جنین به صورت ۱۲ گرم بتامتازون عضلانی هر ۲۴ ساعت تا دو روز، تجویز شد.

موفقیت درمان به تأخیر افتادن زایمان به مدت بیشتر از ۷۲ ساعت و شکست در درمان به تأخیر افتادن کمتر از ۷۲ ساعت در دو گروه در نظر گرفته شد. در شرح حال گرفته شده از بیماران، سن، سابقه

1-Tan et al
2-Amniotic Fluid(AF)

زایمان زودرس قبلی داشتند، ۹/۴ درصد دارای آنومالی رحمی بودند و فقط ۵/۷ درصد سابقه دوقلویی داشتند.

بر اساس نتایج حاصله، از بیماران درمان شده با ایندومتاسین ۱۰ نفر (۳۷ درصد) طی ۷۲ ساعت اول بعد از شروع درمان زایمان کردند و در ۱۷ نفر (۶۳ درصد) زایمان بیشتر از ۷۲ ساعت به تأخیر افتاد، اما در گروه دریافت کننده سولفات منیزیوم ۲۰ بیمار (۷۶/۹ درصد) طی ۷۲ ساعت اول زایمان کردند و ۶ بیمار (۲۳/۱ درصد) بعد از ۷۲ ساعت زایمان کردند. این نتایج نشان می‌دهد که میزان به تأخیر افتادن زایمان در دو گروه دریافت کننده ایندومتاسین و سولفات منیزیوم تفاوت قابل ملاحظه‌ای دارد که در گروه دریافت کننده ایندومتاسین تعداد افرادی که زایمان در آنها به تأخیر افتاد به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0.03$) (جدول ۱).

بحث

برای پیشگیری از زایمان زود هنگام در زنان باردار روش‌های متفاوتی مورد کاربرد و ارزیابی قرار گرفته‌اند که همگی با هدف به تأخیر انداختن زایمان قبل از موعد و همچنین کم کردن عوارض نوزادی این واقعه مد نظر بوده‌اند (۲ و ۳). هدف این مطالعه مقایسه تأثیر ایندومتاسین و سولفات منیزیوم در درمان زایمان زودرس بود.

سقط و سابقه زایمان زودرس قبلی ثبت شد. همچنین یک نمونه ادرار بیمار جهت بررسی از نظر عفونت ادراری به آزمایشگاه ارسال شد.

افتراق زایمان زودرس براساس معیارهای، آکادمی متخصصان کودکان آمریکا و متخصصان زنان و مامایی آمریکا و به ترتیب شامل؛ وجود چهار انقباض در ۲۰ دقیقه یا ۸ انقباض در شصت دقیقه به اضافه وجود تغییرات پیشرونده در سرویکس، دیلاتاسیون سرویکس به میزان بیش از ۱ سانتی‌متر و افاسمان سرویکس به میزان ۸۰ درصد یا بیشتر بود (۱۰).

ابزار گردآوری اطلاعات پرسشنامه محقق ساخته شده شامل؛ شرح حال و نتایج معاینه بیماران، اطلاعات دموگرافیک بیماران از جمله؛ سن، سابقه زایمان زودرس قبلی، سابقه سقط، آنومالی رحمی، حاملگی چندقلویی، نوع زایمان، علت سزارین و نتیجه آزمایش و اثر درمانی بود.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS^(۱) و آزمون آماری کای دو^(۲) تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

از لحاظ سنی زنان حداقل ۱۶ سال و حداکثر ۲۵ سال سن داشتند. میانگین سنی آنها ۲۴/۳۸ سال با انحراف معیار ۴/۹۹ سال بود.

عوامل خطر زایمان در زنان مورد مطالعه به ترتیب شامل این موارد بود؛ ۲۶/۴ درصد سابقه سقط جنینی داشتند. ۷/۵ درصد بیماران دارای آزمایش تجزیه ادرار مثبت بودند. ۱۱ درصد زنان سابقه

1-Statistical Package for Social Sciences
2-Chi-Square Test

جدول ۱: مقایسه توزیع فراوانی بیماران بر حسب تأثیر داروهای ایندومتاسین و سولفات منیزیم در به تأخیر انداختن زایمان زودرس

گروه	ایندومتاسین (تعداد ۳۰)	سولفات منیزیم (تعداد ۲۳)	سطح معنی داری
زمان تأخیر زایمان	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
کمتر از ۷۲ ساعت	۱۰ (۳۷)	۱۷ (۶۳)	
بیشتر از ۷۲ ساعت	۲۰ (۷۶/۹)	۶ (۲۳/۱)	۰/۰۳

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که داروی ایندومتاسین در به تأخیر افتادن زایمان مؤثرتر از سولفات منیزیم است.

مطالعات متعددی نتایج متفاوتی را در مورد اثر بخشی داروهای توکولیتیک بر روی تأخیر زایمان زودرس نشان داده‌اند که تعدادی تأیید کننده اثر بخشی این داروها بوده و برخی اثربخشی این داروها را رد کرده‌اند.

مطالعه اصغرینیا و همکاران (۲۰۰۳) بر روی ۱۲۰ زن دارای زایمان زودرس نشان داده است که در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم ۶۶/۶ درصد به مدت ۲۴ ساعت و ۵۸/۲ درصد به مدت ۴۸ ساعت و در گروه ایندومتاسین ۴۰ درصد به مدت ۲۴ ساعت و ۲۵ درصد به مدت ۴۸ ساعت زایمان آنها به تأخیر افتاد و در نهایت نتیجه گرفتند که سولفات منیزیم در به تاخیر انداختن زایمان زودرس مؤثرتر از ایندومتاسین است (۱۰) که با این مطالعه مطابقت ندارد. مطالعه مورالس و ماهاو^(۱) (۱۹۹۳) نشان داد که ایندومتاسین در به تأخیر انداختن زایمان زودرس بیشتر از ۴۸ ساعت مؤثرتر از سولفات منیزیم است (۱۱) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. در حالی که مطالعه بزینگر و همکاران^(۲) (۱۹۹۱) نشان

داد که بین اثر ایندومتاسین و ریتودرین در به تأخیر انداختن زمان زایمان تفاوت معنی داری وجود ندارد (۱۲). در پژوهش دیگری نشان داده شد که سولفات منیزیم در درمان زایمان زودرس تفاوتی با پلاسبو ندارد در حالی که مهار کننده‌های پروستاگلاندین به طور مؤثری زایمان زودرس را متوقف می‌کنند و عوارض جانبی کمی دارند (۱۳). این نتایج با مطالعه حاضر همخوانی دارد. در مطالعه دیگری بر روی ۸۸ زن باردار مبتلا به زایمان زودرس نشان داده شد که کتورولاک سریع‌تر از سولفات منیزیم باعث توقف زایمان می‌شود (۱۴) که این مطالعه هم با توجه به اثر سولفات منیزیم با مطالعه حاضر همخوانی دارد.

در مطالعه‌ای که هایس و همکاران^(۳) (۲۰۰۷) برای مشخص کردن یک توکولیتیک ایده‌آل براساس هزینه تمام شده درمان انجام دادند، ۱۹ مطالعه بالینی و ۱۰۷۳ بیمار درمان شده با ایندومتاسین، سولفات منیزیم، نیفدیپین و تربوتالین بررسی شدند. نیفدیپین با هزینه تمام شده ۱۶/۷۵ دلار و ایندومتاسین با ۱۶/۴ دلار ارزان‌ترین داروهای توکولیتیک بودند. سولفات

1-Morales & Mahav

2-besinger et al

3-Hayes et al

منیزیوم با ۱۹۷/۹ دلار و تربوتالین با ۲۰/۳۹۹ دلار که به خاطر مانیتور کردن عوارض جانبی و درمان آنها بود، گران‌ترین داروهای توکولیتیک بودند (۱۵). مؤثر بودن ایندومتاسین در مطالعه فوق هم با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.

نتیجه‌گیری

در مجموع این مطالعه نشان داد، ایندومتاسین در به تأخیر افتادن زایمان به طور معنی‌داری مؤثرتر از سولفات منیزیوم است، علاوه بر آن روش استفاده از ایندومتاسین نسبت به روش استفاده از سولفات منیزیوم، کمتر تهاجمی بوده و هزینه کمتری بر بیمار تحمیل می‌کند، بنابراین می‌توان از ایندومتاسین، با اطمینان خاطر بیشتری برای کاهش زایمان زودرس و به تأخیر انداختن زایمان استفاده نمود و از افزایش عوارض نوزادی در اثر زایمان زودرس پیشگیری نمود. پیشنهاد می‌شود، مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر و بررسی عوارض جانبی داروها در مدت طولانی‌تر انجام شود.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل پایان نامه دکترای پزشکی عمومی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی یاسوج بود. از بیماران شرکت کننده در مطالعه قدردانی می‌شود.

REFERENCES:

1. Jaro W, Mark C, Werner R. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm Labour in Germany. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009; **9**: 23.
2. Petrous S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of Life. *Bjog* 2005; **112**(1): 70-15.
3. Stan C, Boulvain M, Hirsbranner P, Pfister R. Hydration for treatment of preterm Labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**: 3096.
4. Hvsslein P, Quarturolo J. Review of clinical experience with atosiban and the tractocile efficacy assesment survey in Europ. *Int J CLin Poract* 2003; **57**: 127.
5. Tan TC, Devendva K, Tan LK, Tan HK. Tocolytic treatment for the management of preterm Laboar: a systematic review. *Singapor Med J* 2006; **47**(5):367.
6. Sean C. Sweetman, Martindale the complete drag refrence. 34th Edition. London: Phavmaceutical press; 2005; 69-550-4.
7. Vincenzo B, Prasercharoensuk W. Dose Indomethain prevent preterm birth. *Am J Perinatol* 2009; **26**: 13-20.
8. Ashlyn B, Bvenna L, Hyagriv N. The safty of prolonged Indomethacin therapy. *Am J Perinatol* 2007; **24**: 207-14.
9. Gavy F, Kennedh J, Steven L. Williams obstetrics. 22thed. Tehran: Nasle Farda; 2005; 0-07-141315-40 .
10. Asgharnia M, Sobhani A, Omidvar Z. Efficacy of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor. *Gorgan University J* 2002; **4**(2): 7-12.
11. Morales W, Madhav H. Efficacy and safty of indometacin compared with magnesium sulfat in the managment of preterm labor: a randomised study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**(1): 97-102.
12. Besinger R, Niebyl J, Keyes w. Randomised comparative trial of indometacin and ritodrin for the Long-term treatment of preterm Labour. *Am J Obstet Gynecol* 1991; **16**(4): 987-6.
13. Higby M, kemeth S, ELLy m. Do tocolytic agents stop preterm labour? a critical and comperhensive review of efficacy and safty. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **168**(4):1247-59.
14. Schorr S, Ascarelli M, Rast O. A comparative study of ketorolac and magnesium sulfat for arrest of preterm labour. *Sonth Med J* 1998; **91**(11):1028-32.
15. Hayes E, Moros L, Jasson B. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007; **197**(4): 383-6.

Coparative efficacy of Indomethacin and Magnesium Sulfate in management of Preterm Labor

Aramesh Sh¹, Ghaffarian Shirazi HR^{2*}, Ghaffari P¹, Noorian Kh³, Hosseinian Z⁴, Moghimi M³

¹Department of Gynecology, Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran,

²Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, Faculty,

³Department of Nursing, Faculty of Nursing, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran,

⁴ Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

Received: 14 Oct 2011 Accepted: 14 Feb 2012

Abstract

Background & Aim: Preterm labor is the predominant cause of prenatal mortality and morbidity. The aim of this study was to evaluate the relative efficacy of indomethacin versus magnesium sulfate in the management of preterm labor.

Methods: Sixty patients with preterm labor were randomly assigned into two groups. The first group received rectal suppository indomethacin and the second group received intravenous injection of magnesium sulfate (7 patients missed during the study). The results of delaying the labor, up to 72 hours and more than 72 hours, were compared in two groups. The collected data were analyzed, using chi-square.

Results: In the indomethacin group, gestation was prolonged by 72 hours in 10 (37%) of women, and more than 72 hours in 17 women, but in the second group which received magnesium sulfate, 20 women had labor in the first 72 hour and only six women after 72 hours. The differences between the two groups were statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Results of this study confirmed an obvious difference in delaying labor in indomethacin and magnesium sulfate receiving groups. Indomethacin is cost effective and its administration is non-invasive. Therefore its use can be recommended in management of preterm labor.

Key words: Preterm labor, Magnesium Sulfate, Indomethacin

*Corresponding Author: Ghaffarian Shirazi HR, Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran
Email: ghaffarian_h@razi.tums.ac.ir