

## مقایسه تأثیر نیفدیپین (مهارکننده کانال کلسیم) و ایندومتاسین در کنترل زایمان زودرس و عوارض آن‌ها

دکتر مریم کاشانیان<sup>۱\*</sup>، دکتر شهره بهاء صدری<sup>۲</sup>، دکتر بیبا زلالی<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت: ۹۱/۰۵/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۱/۶/۲۴

## چکیده

**پیش زمینه و هدف:** زایمان زودرس یکی از مهم‌ترین مشکلات مامائی است که شایع‌ترین علت مرگ و میر نوزادان را سبب می‌شود و پیدا کردن درمان مؤثر و با حداقل عوارض همیشه مورد نظر بوده است. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه تأثیر دو داروی توکولیتیک نیفدیپین و ایندومتاسین در درمان زایمان زودرس و عوارض آن‌هاست.

**مواد و روش کار:** مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۷۹ خانم باردار صورت گرفت که به علت دردهای زایمانی زودرس در سن حاملگی ۲۶-۳۳ هفته بستری شده بودند و سپس بیماران به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. در گروه نیفدیپین (۴۰ نفر) نیفدیپین خوراکی و در گروه ایندومتاسین (۳۹ نفر)، ایندومتاسین به صورت رکتال تجویز شد. سپس بیماران از نظر پاسخ به درمان ظرف دو ساعت و تأخیر زایمان تا ۴۸ ساعت و نیز ۷ روز پس از تجویز داروها و همچنین از نظر عوارض مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه بیماران تا زمان زایمان پیگیری شدند.

**یافته‌ها:** دو گروه از نظر سن مادر، سن حاملگی، وضعیت سرویکس از نظر دیلاتاسیون و افسمان و قوام با یکدیگر تفاوت معنی‌دار نداشتند. ۲۳ نفر (۵۹٪) از گروه ایندومتاسین و ۱۰ نفر (۲۵٪) در گروه نیفدیپین در دو ساعت اول به درمان پاسخ ندادند که اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/002$ ).

از ۱۶ مورد باقیمانده دو گروه ایندومتاسین و ۳۰ نفر گروه نیفدیپین هیچ یک تا ۴۸ ساعت بعد زایمان نکردند. یک نفر (۶/۲۵٪) در گروه ایندومتاسین و چهار نفر (۱۳/۳٪) در گروه نیفدیپین در فاصله ۴۸ ساعت تا هفت روز زایمان کردند که اختلاف معنی‌دار نبود. متوسط سن بارداری در موقع زایمان در بیمارانی که به پس از دو ساعت تأخیر در زایمان رسیده بودند  $19/4 \pm 238/5$  روز در گروه نیفدیپین و  $15/4 \pm 246/4$  روز در گروه ایندومتاسین بود که اختلاف معنی‌دار نبود ( $P=0/182$ ). ۱۷ نفر (۴۲/۵٪) در گروه نیفدیپین و ۱۱ نفر (۲۸/۲٪) در گروه ایندومتاسین عوارض جانبی نشان دادند ( $P=0/184$ ).

**نتیجه‌گیری:** ایندومتاسین در درمان سریع زایمان زودرس کمتر از نیفدیپین مؤثر است ولی در بیمارانی که به درمان ظرف ۲ ساعت جواب دهند، تأخیر زایمان مشابه نیفدیپین می‌باشد.

**کلید واژه‌ها:** زایمان زودرس، نیفدیپین، توکولیز، ایندومتاسین، مهار کننده‌های پروستاگلندین، تولد زودرس، حاملگی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره چهارم، ص ۴۱۶-۴۱۰، مهر و آبان ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: تهران - بیمارستان شهید اکبرآبادی، خیابان مولوی، چهارراه مولوی، تلفن تماس: ۰۹۱۲۱۲۰۱۷۴۷

Email: maryamkashanian@yahoo.com

## مقدمه

شامل می‌شود (۴) و عامل دو سوم مرگ‌های سال اول زندگی به حساب می‌آید (۵،۴). علاوه بر آن موربیدیتی در نوزادان، که علت عمده آن نارسایی در ارگان‌های متفاوت بدن نوزاد است، نیز قبل از ۳۷ هفته کامل حاملگی در مقایسه با زایمان ترم افزایش می‌یابد (۶). با توجه به مسائل فوق، کنترل و درمان زایمان زودرس خود به خودی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و مطالعات گوناگون بر روی روش‌های متفاوت درمان بر حسب

زایمان زودرس یکی از مهم‌ترین مشکلات مامائی است، که قسمت عمده مرگ و میر و موربیدیتی نوزادان را حتی در جوامع پیشرفته سبب می‌شود (۲،۱). زایمان زودرس خودبخودی عامل تقریباً یک سوم تولدهای قبل از ترم است (۳)، که به شروع دردهای زایمانی قبل از ۳۷ هفته کامل حاملگی اطلاق می‌شود و ۴۵-۴۰ در صد تولدهای زودرس را

<sup>۱</sup> دانشیار زنان و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی تهران (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استادیار گروه زنان و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۳</sup> متخصص زنان و زایمان

هدف از مطالعه حاضر بررسی مقایسه‌ای این دو دارو برای درمان زایمان زودرس و عوارض آن‌هاست. به نظر می‌رسد که این اولین مطالعه‌ای است که به این مقایسه پرداخته است.

### مواد و روش کار

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی در بیمارستان شهید اکبر آبادی تهران و در فاصله زمانی خرداد ۱۳۸۷ لغایت اسفند ۱۳۸۸ صورت گرفت. بر اساس میزان عدم پاسخ به درمان توکولیتیک نیفیدپین ( $P_1 = 50\%$ ) و ایندومتاسین ( $P_2 = 80\%$ ) که در مطالعات مختلف به دست آمده است، با در نظر گرفتن خطای  $\alpha$  برابر  $0.05$  و توان مطالعه برابر با  $0.8$  ( $1 - \beta$ )، ۲۵ نفر در هر گروه کافی در نظر گرفته شد.

بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و از آنجا که شکل مصرفی داروها با هم کاملاً متفاوت است (نیفیدپین به صورت خوراکی و ایندومتاسین به صورت شیاف رکتال)، لذا مطالعه نمی‌توانست به صورت کور blind انجام شود، ولی آنالیز آماری به صورت کور صورت گرفته است.

شرایط ورود در مطالعه شامل نولی پاریتی، سن حاملگی ۳۳-۲۶ هفته که با LMP و سونوگرافی سه ماهه اول تأیید شده باشد و انقباضات با تناوب چهار عدد در ۲۰ دقیقه یا هشت عدد در ۶۰ دقیقه و دیلاتاسیون سرویکس مساوی یا بیشتر از یک سانتی‌متر و افسمان سرویک ۵۰ درصد یا بیشتر داشته باشد.

معیارهای خروج شامل چندقلویی، پارگی کیسه آب، خونریزی واژینال، مرگ جنین یا زجر جنین، IUGR، سابقه تروما، دیلاتاسیون سرویکس بیش از چهار سانتی‌متر، بیماری‌های سیستمیک مادر، آنومالی‌های شناخته شده رحمی (با تاریخچه یا سونوگرافی)، مصرف سیگار، سابقه مصرف هر گونه دارو غیر از مکمل‌های معمول زمان بارداری، پلی هیدرآمنیوس والیگوهدرآمنیوس، آنومالی جنینی، شک به عفونت داخل رحمی با توجه به علایم بالینی مادر و FHR جنین، مصرف قبلی توکولیتیک در همین بارداری و مادرانی که ادامه بارداری به دلایل طبی برای آن‌ها خطرناک باشد و فشار خون کمتر از  $90/50$  میلی‌متر جیوه بودند. انجام کلیه معاینات و تجویز دارو توسط پژوهشگر انجام شده است.

زنان واجد شرایط به طور تصادفی در یکی از دو گروه قرار گرفتند. در هر دو گروه با توکوگرافی تعداد انقباضات تثبیت شده که حداقل باید چهار انقباض بالاتر از  $15\text{mm Hg}$  داشته باشند. سپس معاینه واژینال و بررسی میزان دیلاتاسیون و افسمان توسط پژوهشگر صورت گرفت و در صورت دارا بودن شرایط مطالعه، بیمار وارد مطالعه می‌گردید. از کلیه بیماران رضایت نامه کتبی جهت

اتیولوژی‌های متفاوت مطرح شده صورت گرفته است (۷). توکولیتیکی که به طور کامل مؤثر باشد و عارضه‌ای نداشته باشد وجود ندارد، و مواد توکولیتیک در قیمت، اختصاصی بودن تأثیر فقط بر روی رحم، عوارض و تأثیر با یکدیگر متفاوتند (۸). از درمان‌هایی که برای زایمان زودرس خودبخودی مطرح هستند نیفیدپین و ایندومتاسین را می‌توان نام برد.

نیفیدپین یک مهار کننده کانال کلسیم است (۴،۹) و از اواخر دهه ۱۹۷۰ به عنوان توقف زایمان زودرس مطرح بوده است و به عنوان یک درمان مؤثر برای پره‌ترم لیبر در مطالعات (۱۱، ۱۰، ۸)، مطرح شده است.

مهار کننده‌های پروستاگلاندین مثل ایندومتاسین نیز، در درمان زایمان زودرس مطرح هستند. ایندومتاسین ابتدا در سال ۱۹۷۴ توسط Zuckerman (۱۲)، به عنوان توکولیتیک استفاده شد و از طریق مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها تأثیر خود را اعمال می‌کند (۱۳). آنتی‌پروستاگلاندین ایندومتاسین، بیشتر از سایر آنتی‌پروستاگلاندین‌ها به عنوان توکولیتیک بررسی شده است، ولی به نظر می‌رسد به علت عوارض آن بر روی نوزاد، که ناشی از استفاده طولانی مدت است، موفقیت محدودی بدست آورده است (۱۳). با این حال با تشخیص بهتر کم بودن عوارض آن، مجدداً علاقه به استفاده از آن به عنوان یک درمان توکولیتیک‌ها مطرح گردیده است (۱۴). در بررسی‌های به عمل آمده، درمان کوتاه مدت ایندومتاسین بر روی حجم مایع آمینیوتیک تأثیر مهمی را نشان نداده است (۱۵) و در یک متآنالیز که به بررسی ایمنی اثر ایندومتاسین بر روی نوزادان پرداخته، افزایش ریسک برای عوارض نوزادی را گزارش نکرده است (۱۶)، و حتی استفاده طولانی مدت آن را به ندرت با تنگی مجرای شریانی (داکتوس آرتریوزوس) و الیگوهدرآمنیوس گزارش کرده‌اند (۱۷). ایندومتاسین به صورت خوراکی یا رکتال تجویز می‌شود. دوز آن به میزان  $50-100\text{ mg}$  است که با فواصل ۸ ساعت می‌تواند تکرار شود ولی دوز ۲۴ ساعته از  $200\text{ mg}$  نباید بیشتر شود. (۴) غلظت سرمی معمولاً ۱-۲ ساعت پس از تجویز خوراکی به حداکثر می‌رسد. (با تجویز رکتال کمی زودتر به این حداکثر غلظت سرمی می‌رسد).

تخمین زده می‌شود که حدود ۷۳ هزار زن در ایالات متحده در سال ۲۰۰۶ توکولیتیک دریافت کرده‌اند (۴)، و با توجه به این تعداد، علاوه بر بی‌خطر بودن، مقرون به صرفه بودن از نظر هزینه نیز مطرح است، و از این نظر هر دو نیفیدپین و ایندومتاسین را به عنوان داروی انتخابی بر اساس انتخاب بر مبنای قیمت مطرح کرده‌اند (۱۸). علی‌رغم جستجوی فراوان متأسفانه مطالعه‌ای که به بررسی مقایسه‌ای این دو دارو در مهار زایمان زودرس پرداخته باشد پیدا نکردیم.

در صورتی که بیماران ۲ ساعت پس از شروع درمان به درمان پاسخ ندادند، عدم پاسخ به درمان تلقی شده و داروهای توکولیتیک دیگری دریافت می‌کردند. بیمارانی که پس از ۲ ساعت انقباض نداشتند با پروتکل مربوطه تا ۴۸ ساعت، هفت روز و تا زایمان پی‌گیری می‌شدند. عوارض دارویی نیز در بیماران مورد بررسی قرار می‌گرفت (هر ۶ ساعت بررسی و ثبت می‌شد)، شامل افت فشار خون، تاکیکاردی، راش جلدی، علائم گوارشی، سردرد، سرگیجه و تنگی نفس. سپس اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS13 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی نمایش داده شد. برای مقایسه بین داده‌های کیفی و کمی بین دو گروه در صورت تبعیت از توزیع نرمال از آزمون کای-دو برای متغیرهای کیفی و برای متغیرهای کمی از آزمون T test استفاده شد. در صورت عدم تبعیت از توزیع نرمال، از معادله‌های نان پارامتریک یعنی آزمون من ویتنی استفاده گردید. P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

در این مطالعه ۴۲ نفر در گروه نیفدیپین و ۴۰ نفر در گروه ایندومتاسین قرار گرفتند که یک نفر در گروه ایندومتاسین با تمایل مشخصی از مطالعه خارج شد و بنابراین ۳۹ نفر در این گروه باقی ماندند. در گروه نیفدیپین نیز در ۲ نفر به علت کاهش زیاد BP دارو قطع شد و ۴۰ نفر باقیمانده دنبال شدند. بیماران دو گروه از نظر سن، شاخص توده بدنی BMI، سن حاملگی، میزان دیلاتاسیون و افسمان اولیه و قوام سرویکس در موقع ورود در مطالعه با یکدیگر تفاوت معنی‌دار نداشتند (جدول ۱).

جدول شماره (۱): مشخصات بیماران در دو گروه

P Value	گروه ایندومتاسین n=39	گروه نیفدیپین n=40	مشخصات
P=0.7	۲۴/۴ ± ۵/۳	۲۴/۷ ± ۵/۲	سن (سال) m±SD
P=0.4	۲۶/۹ ± ۶/۳	۲۷/۴ ± ۲/۳	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) m±SD
P=0.06	۲۹/۵ ± ۲/۷	۳۰/۸ ± ۲/۵	سن حاملگی (هفته) m±SD
P=0.6	۲۸ (۷۱/۸)	۲۹ (۷۲/۵)	دیلاتاسیون سرویکس 1-2Cm
	۱۰ (۲۵/۶)	۸ (۲۰)	۲-3Cm (cm)
	۱ (۲/۶)	۳ (۷/۵)	>3Cm m±SD
P=0.6	۲۹ (۷۴/۴)	۲۸ (۷۰)	سخت
	۱۰ (۲۵/۶)	۱۲ (۳۰)	نرم قوام سرویکس

شرکت در مطالعه گرفته شده و مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشکده پزشکی تأیید گردید و در Iran registry of clinical (trial IRCT) ثبت گردید. تهیه دارو برای بیماران هزینه‌ای در بر نداشت. در گروه نیفدیپین (۴۲ نفر)، کپسول‌های نیفدیپین ۱۰ mg (یک کپسول) هر ۲۰ دقیقه تا حداکثر چهار دوز و بعد در صورت قطع انقباض، دوز نگاه‌دارنده ۲۰ mg هر ۶ ساعت تا ۲۴ ساعت اول و سپس هر ۸ ساعت دو کپسول خوراکی تا ۲۴ ساعت دوم و پس از آن هر ۸ ساعت یک کپسول در ۲۴ ساعت سوم تجویز می‌گردید. در صورت عدم قطع انقباضات، یا فشار خون کمتر از ۹۰/۵۰ میلی‌متر جیوه دارو قطع می‌گردید (۹). دو نفر به علت کاهش زیاد BP دارو قطع شد و ۴۰ نفر باقیمانده دنبال شدند.

در گروه ایندومتاسین (n=۴۰) شیاف ۱۰۰ mg رکتال ایندومتاسین گذاشته شده و در صورت متوقف نشدن انقباضات، تکرار دوز با فاصله یک ساعت صورت می‌گرفت. حداکثر دوز تجویزی در این مادران ۲۰۰ mg روزانه بود (۴).

در هر دو گروه جهت تسریع بلوغ ریه جنین، بتامتازون ۱۲ mg هر ۲۴ ساعت به مدت ۴۸ ساعت داده شد (۴). فشار خون مادر قبل از تجویز داروها و هر ۱۵ دقیقه به مدت دو ساعت و بعد هر ۴-۶ ساعت بررسی می‌گردید.

انقباضات نیز در ۲ ساعت اول هر ۱۵ دقیقه و در صورت کنترل هر ۴-۶ ساعت چک می‌شد.

اثر بخشی درمان به صورت قطع انقباض در ۲ ساعت اول بعد از شروع درمان سنجیده شده، سپس تا ۴۸ ساعت و تداوم حاملگی تا هفت روز بعد از شروع درمان و بعد تا زمان زایمان بیماران پی‌گیری می‌شدند (از نظر اثر توکولیتیک).

توکولیتیک جواب ندادند متوسط سن بارداری در زمان زایمان در گروه نیفدیپین  $238/5 \pm 19/4$  روز و در گروه ایندومتاسین  $246/4 \pm 15/4$  روز بود که تفاوت آماری معنی داری نداشت ( $P=0/182$ ) (جدول ۲).

به طور کلی ۱۷ نفر در گروه نیفدیپین ( $42/5\%$ ) و ۱۱ نفر ( $28/2\%$ ) در گروه ایندومتاسین دچار عارضه شدند که اختلاف معنی دار نبود ( $P=0/184$ ) (جدول ۳).

عدم تحمل به درمان در دو مورد ( $5\%$ ) از بیماران گروه نیفدیپین به وجود آمد ولی هیچ یک از بیماران در گروه ایندومتاسین عدم تحمل نشان ندادند. دو نفر ( $5/1\%$ ) در گروه ایندومتاسین رکتورژی پیدا کردند و دو مورد مرگ نوزاد در گروه ایندومتاسین ( $5/1\%$ ) بود ولی در گروه نیفدیپین هیچ گونه مرگ نوزاد گزارش نشد. علت مرگ نوزادان پره مچوریتی ذکر گردید.

( $P=0/4$ ) جدول ۳ عوارض جانبی مشاهده شده در بیماران را نشان می دهد. عدم تحمل به درمان فشارخون کمتر از  $90/50$  میلی متر جیوه بود که سبب قطع درمان گردید.

پس از ۲ ساعت از شروع درمان ۲۳ نفر ( $59\%$ ) در گروه ایندومتاسین و ۱۰ نفر ( $25\%$ ) در گروه نیفدیپین به درمان جواب ندادند و انقباضات ادامه یافت ( $P=0/02$ ) و به عنوان عدم پاسخ به درمان در نظر گرفته شدند که به نظر می رسد در درمان حاد و سریع، نیفدیپین مؤثرتر از ایندومتاسین است.

از ۱۶ نفر باقیمانده در گروه ایندومتاسین و ۳۰ نفر باقیمانده در گروه نیفدیپین هیچ یک تا ۴۸ ساعت زایمان نکردند که به نظر می رسد در صورتی که ایندومتاسین و نیفدیپین بتوانند در مرحله حاد موفق شوند انقباضات را مهار کنند این اثر تا ۴۸ ساعت می تواند ادامه یابد و از این نظر تفاوت آماری معنی دار بین دو گروه نبود (تأخیر زایمان تا ۴۸ ساعت) (جدول ۲). یک نفر در گروه ایندومتاسین ( $6/3\%$ ) در فاصله ۴۸ ساعت تا ۷ روز پس از شروع درمان زایمان کردند و در گروه نیفدیپین چهار نفر ( $13/3\%$ ) در فاصله ۴۸ ساعت تا ۷ روز پس از شروع درمان زایمان کردند که تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۲).

با حذف تعداد بیمارانی که طی ۲ ساعت اول به درمان

جدول شماره (۲): پاسخ به درمان در دو گروه

P Value	گروه ایندومتاسین N=39	گروه نیفدیپین N=40	پاسخ و عدم به درمان
P=0.002	۲۳ ( $59\%$ )	۱۰ ( $25\%$ )	عدم پاسخ در ۲ ساعت اول N(%)
P=1	۰ ( $0\%$ )	۰ ( $0\%$ )	زایمان ۲ تا ۴۸ ساعت N(%)
P=0.162	۱ ( $6/3\%$ )	۴ ( $13/3\%$ )	زایمان بین ۴۸ ساعت تا ۷ روز N(%)
P=0.182	$246/4 \pm 15/4$	$238/5 \pm 19/4$	متوسط سن بارداری در موقع زایمان (روز) $m \pm SD$

جدول شماره (۳): عوارض جانبی داروها در بیماران دو گروه

عوارض	گروه نیفدیپین n=40	گروه ایندومتاسین n=39
سردرد	۳ ( $7/5\%$ )	۰
سرگیجه	۲ ( $5\%$ )	۰
هیپوتانسیون	۹ ( $22/5\%$ )	۰
تپش قلب	۳ ( $7/5\%$ )	۰
درد اپیگاستر	۰	۲ ( $5/1\%$ )
تحریک رکتوم	۰	۵ ( $12/8\%$ )
رکتورژی	۰	۲ ( $5/1\%$ )
عدم تحمل به درمان	۲ ( $5\%$ )	۰
جمع کل منهای عدم تحمل به درمان	۱۷ ( $42/5\%$ )	۱۱ ( $28/2\%$ )

سن، سن حاملگی و BMI و دیلاتاسیون سرویکس در گروه پاسخ به درمان و عدم پاسخ به درمان در هر دو گروه نیفدیپین و ایندومتاسین تفاوت معنی‌دار نداشت (جدول ۴).

**جدول شماره (۴):** مشخصات بیماران در گروه پاسخ به درمان و عدم پاسخ به درمان در دو گروه

مشخصات	گروه نیفدیپین	P Value	گروه ایندومتاسین	P Value
سن (سال)	۲۴/۵± ۴/۹	P=0.57	۲۴/۵± ۵/۱	
m±SD	۲۵/۶± ۶/۲		۲۴/۲± ۵/۶	P= 0.907
سن حاملگی (هفته)	۳۰/۸± ۲/۳	P= 0.862	۳۰/۸± ۱/۴	
m±SD	۳۱± ۳/۲		۳۰/۷± ۱/۷	P=0.846
BMI(kg/m2)	۲۷/۵± ۲/۵	P=0.578	۲۷/۹± ۲/۹	
m±SD	۲۷/۱± ۱/۵		۲۶/۲± ۵/۹	P=0.330
دیلاتاسیون سرویکس (cm)	۱/۷± ۰/۶۷	P=0.254	۱/۷۳± ۰/۶۳	
m±SD	۲± ۰/۷۱		۲± ۰/۶۴	P= 0.301

## بحث

در مطالعه حاضر، نیفدیپین برای قطع انقباضات رحمی در ۲ ساعت اول مؤثر تر از ایندومتاسین بوده است، ولی بیمارانی که به ایندومتاسین در ۲ ساعت اول پاسخ دادند، تا ۴۸ ساعت و هفت روز پس از شروع درمان با نیفدیپین، از نظر تأخیر زایمان، تفاوت معنی‌داری را نشان ندادند و نیز متوسط سن حاملگی در موقع زایمان در دو گروه که به درمان در ۲ ساعت اول پاسخ داده بودند نیز تفاوت معنی‌داری نشان نداد و به نظر می‌رسد در صورتی که ایندومتاسین موفق به قطع انقباضات گردد، این عمل می‌تواند ادامه‌دار باشد و بنابراین می‌شود پیشنهاد کرد در بیماران با زایمان زودرس، به دلیل طول مدت درمان کوتاه‌تر ایندومتاسین، اول یک trial برای تجویز ایندومتاسین انجام شود و در صورت عدم پاسخ، نیفدیپین شروع گردد، چون در مجموع عوارض نیفدیپین نیز نسبت به ایندومتاسین بیشتر بوده و طول مدت درمان نیز طولانی‌تر است، و از ایندومتاسین برای تعیین بیمارانی که واقعاً نیاز به استفاده از نیفدیپین یا یک توکولیتیک دیگر دارند استفاده کرد. با این حال لازم است مطالعات بیشتری به این مقایسه بپردازند.

در حال حاضر همچنان اختلاف نظر در مورد درمان زایمان زودرس وجود دارد (۱۹). در واقع  $\beta$  میمیتیک‌ها کم‌کم کنار گذاشته می‌شوند و نیفدیپین که از نظر اثر و کمتر بودن عوارض نسبت به آن‌ها ارجح است جایگزین می‌شود (۱۹، ۲). هم‌چنین شواهد برای موثر بودن سولفات منیزیم به عنوان یک توکولیتیک زیر سؤال هستند (۲۰، ۱۹، ۲۰). آتوسیبان که آنتاگونیست اکسی توسین است، نیز درمان دارویی خوبی است (۲، ۱۰) که عوارض کمی هم دارد ولی گران است و تأیید FDA را نیز ندارد و در همه کشورها من‌جمله در ایران نیز موجود نیست (۱۸، ۱۹) و در عین

حال اطلاعات زیادی در مورد تأثیر آن بر روی نوزاد و مورثالیتی و موربیدیته نوزاد وجود ندارد.

مهارکننده‌های پروستاگلاندین از گروه‌های دیگر درمان برای زایمان زودرس به حساب می‌آیند. ایندومتاسین اگرچه ثابت شده که می‌تواند مؤثر باشد (۴، ۲۰، ۲۱)، ولی از نظر سلامت جنین، فقط به صورت کوتاه مدت باید استفاده شود. در مجموع همچنان می‌توان گفت که یک توکولیتیک خط اول واضح وجود ندارد (۳). بر اساس صرف هزینه، نیفدیپین و ایندومتاسین هر دو مقرون به صرفه‌ترین توکولیتیک‌ها هستند و باید انتخاب اول باشند (۱۸). در یک متآنالیز که ۱۹ کارآزمایی بالینی را مورد بررسی قرار داد (۱۸) احتمال عوارض برای تربوتالین ۵۷/۹ درصد، منیزیم سولفات ۲۲ درصد، نیفدیپین ۲۷/۲ درصد و ایندومتاسین ۱/۴ درصد بود که به نظر می‌رسد دو دسته آخر کم‌عارضه‌ترین باشند که با مطالعه حاضر نیز هم‌خوانی دارد. در مطالعات متعدد (۲۱) اثر ایندومتاسین در تأخیر زایمان به مدت ۴۸ ساعت نشان داده شده است. با این حال کم‌عارضه بودن آن بر خلاف مطالعه بالا (۱۸)، همچنان زیر سؤال است. در مطالعه‌ای (۲۲) که در سال ۱۹۹۳ انجام گرفت، مصرف ایندومتاسین برای درمان زایمان زودرس را با افزایش ریسک عوارض جدی نوزادی مرتبط دانست که قبل از هفته ۳۰ حاملگی به دنیا بیاید؛ و در مطالعه دیگری (۲۳)، مطرح می‌سازد که نوزادان پره‌ترم مبتلا به PDA، در صورتی که قبلاً برای مادر ایندومتاسین تجویز شده باشد با احتمال زیادتری نیاز به بستن جراحی Surgical ligation برای PDA دارند. با این حال در مطالعات دیگر (۱۷، ۱۵) گزارش می‌شود که استفاده طولانی مدت ایندومتاسین به ندرت با الیگوهایدرامنیوس و تنگی مجرای شریانی همراه است؛ و مطالعه دیگری (۱۶) در یک متآنالیز، که ۴۶ مطالعه

قطع دارو باشد در این دارو کمتر بوده است، با این حال مطرح می‌سازد که کارآزمایی‌های بالینی بیشتری باید در مورد آن صورت گیرد.

به نظر می‌رسد مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای است که به بررسی مقایسه‌ای ایندومتاسین با نیفیدپین می‌پردازد و لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

در مجموع با توجه به مطالعات ذکر شده ایندومتاسین می‌تواند به عنوان یک داروی ارزان، مؤثر، کم عارضه برای درمان زودرس در نظر گرفته شود.

### تقدیر و تشکر

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایران در قالب طرح تحقیقاتی با شماره طرح ۸۲۵ انجام گردیده است که بدین وسیله نویسندگان مقاله تقدیر و تشکر خود را از مسئولین آن مرکز ابراز می‌دارند.

در مورد عوارض ایندومتاسین را بررسی کرده است، مطرح می‌سازد که در مجموع مطالعات افزایش ریسک مهمی را برای عوارض جانبی ایندومتاسین نشان نمی‌دهند، ولی باید مطالعات وسیع‌تر و قوی‌تر کارآزمایی بالینی برای بررسی عوارض نوزادی ایندومتاسین صورت گیرد. در مطالعه حاضر نیز عوارض ایندومتاسین زیاد و جدی نبوده است.

ایندومتاسین به عنوان پیشگیری از تولد زودرس در افرادی که دیلاتاسیون سرویکس در تریمستر دوم حاملگی دارند مؤثر نبوده است (۲۴) و نیز تجویز آن در افرادی که با تأیید سونوگرافی نیاز به سرکلژ سرویکس داشته‌اند، زایمان زودرس خودبخودی را کم نکرده است (۲۵)، بنابراین برای پیشگیری از زایمان زودرس خودبخودی کمک دهنده نیست. در یک مطالعه که به بررسی ۱۰ مطالعه (۲۶) بر روی تأثیر ایندومتاسین در درمان زایمان زودرس می‌پردازد، مطرح می‌کند که مهارکننده سیکلواکسیژناز (COX) ایندومتاسین، سبب کم شدن میزان تولد قبل از هفته ۳۷، افزایش سن حاملگی و وزن زمان تولد شده و عوارض مادری که منجر به

### References:

- Louden JA, Groom KM, Bennett RR. Prostaglandin inhibitors in preterm labor. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17 (5): 731-44.
- Kam KY, Lament RF. Developments in the pharmacotherapeutic management of spontaneous preterm labor. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (7): 1153-68.
- Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a systematic review. *Singapore Med J* 2006; 47 (5):361-6.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams's obstetrics*. 23<sup>rd</sup> Ed. New York: Mc Graw Hill; 2010. P. 804-32.
- Mathews TJ, Mac Dorman MF. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/ infant death data set: National Vital Statistics Reports. New York: National Center for Health Statistics; 2008.
- Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcome of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358:1700
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD. Preterm birth: epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75
- Lyndrup J, Lamont RF. The choice of a tocolytic for the treatment of preterm labor: a critical evaluation of nifedipin versus atosiban. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16 (6): 843-53
- King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbo B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor, a systematic review of the evidence and protocol for administration of nifedipin. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2003; 43 (3): 192-8.
- Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzade M. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91 (1): 10-4.
- Coomarasamy A, Knox EM, Geo H, Soug F, Khan F. Effectiveness of nifedipin versus atosiban for tocolysis in preterm labor: A meta- analysis

- with indirect comparison of randomized trials. *BJOG* 2003; 110 (12): 1045-9
12. Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indemethacin. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 787.
  13. Vermillion ST, Robinson CJ. Anti prostaglandin drugs. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32 (3): 501-17.
  14. Vermillion ST, Landen CN. Prostaglandin inhibitors as tocolytic agents. *Semin Perinatol* 2001; 25 (4): 256-62.
  15. Sandruck JC, Grobman WA, Gerber SE. The effect of short- term indemethcin therapy on amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (5): 1443-5.
  16. Loe SM, Sanchez- Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta- analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (1): 173-9.
  17. Savage AH, Anderson BL, Simhan HN. The safety of prolonged indomethacin therapy. *Am J Perinatol* 2007; 24 (4): 207-13.
  18. Hayes E, Moroz L, Pizzi L, Baxter J. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (4): 383. e1-6.
  19. King JF. Tocolysis and preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16 (6): 459-63.
  20. Caritis s. Adverse effects of tocolytic therapy. *BJOG* 2005; 112 (suppl 1):74-8
  21. Macones GA, Marder SJ, Clothier B, Stamillio DM. The controversy surrounding indemethacin for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184 (3): 264-72.
  22. Noton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993; 329 (22): 1602-7.
  23. Soraisham AS, Dagleish S, Singhal N. Antenatal indomethacin tocolysis is associated with an increased need for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Obstet gynacol Can* 2010; 32 (5): 435-42.
  24. Berghella V, Prasertcharoensuk W, Cotter A, Rasanen J, Mittal S, Chaithongwongwathana S, et al. Does indemethacin prevent preterm birth in women with cervical dilatation in the second trimester. *Am J Perinatol* 2009; 26 (1): 13-9.
  25. Visintine J, Airoidi J, Berghella V. Indomethacin administration at the time of ultrasound- indicated cerclage: is there an association with a reduction in spontaneous preterm brith? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (6): 643.
  26. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD001992.