

مقاله پژوهشی

مقایسه اثر سلکسیب و ایندومتاسین با سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس

نرگس مسلمی زاده^۱، کیوان یوسف نژاد^{۲*}، حسن خانی^۳، مریم رضایی موید^۴، سارا صمدی^۵

^۱ فوق تخصص ناباروری و متخصص بیماری های زنان و زایمان، دانشیار گروه جراحی بیماری های زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
^۲ فوق تخصص بیماری های قلب و عروق، استادیار گروه بیماری های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
^۳ پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی سلامت همگانی و توسعه پایدار، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۴ دستیار گروه جراحی بیماری های زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
^۵ کارشناس ارشد علوم سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات کاربردی سلامت همگانی و توسعه پایدار، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
* نویسنده مسئول: گروه بیماری های قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
پست الکترونیک: kynejad@yahoo.com

وصول: ۱۳۹۰/۱۱/۱۵ اصلاح: ۱۳۹۱/۱/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۱/۳/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: زایمان پیش از موعد به شروع انقباضات رحمی با قدرت و توالی کافی برای ایجاد دیلاتاسیون و افاصلان پیشرونده گردن رحم در هفته های ۲۰ تا ۳۷ بارداری گفته می شود. هدف این مطالعه، تعیین کارایی سلکسیب در توقف زایمان زودرس در مقایسه با ایندومتاسین و سولفات منیزیم است.

مواد و روش کار: این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی دوسوکور است که بر روی ۴۰۰ باردار تک قلو بین ۲۴ تا ۳۴ هفته که با تشخیص دردهای زایمانی زودرس در زایشگاه بیمارستان آموزشی- درمانی امام خمینی (ره) ساری در طول سالهای ۸۹-۱۳۸۸ بستری شده اند، انجام شده است. بیماران به سه گروه دریافت کننده سولفات منیزیم، سلکسیب و ایندومتاسین تقسیم شدند که بطور کامل تصادفی بوده است و ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از شروع درمان جهت تعیین شاخص مایع آمنیوتیک (AFI) سونوگرافی شدند و در صورتیکه ۷۲ ساعت پس از شروع درمان یا ۲۴ ساعت پس از قطع درمان هنوز کاهش AFI یا عبارت دیگر کمتر از ۷ سانتی متر وجود می داشت، سونوگرافی تا زمان نرمال شدن حجم مایع آمنیوتیک روزانه ادامه می یافت.

یافته ها: افراد از نظر سن مادر، سن بارداری، پارتیتی، سابقه زایمان زودرس و میزان دیلاتاسیون سرویکس همسان سازی شدند. در مجموع، ۷۶/۴٪ از نمونه ها در بین گروههای دریافت کننده سلکسیب و ایندومتاسین به توکولیتیک تریای پاسخ دادند. تفاوت آماری معنی داری به نفع سلکسیب بین دو گروه وجود داشت ($P=0/039$). ۷۷/۳٪ نمونه هایی که از ایندومتاسین و منیزیم سولفات به عنوان توکولیز استفاده شده بود به درمان پاسخ دادند، تفاوت آماری معنی داری به نفع سولفات مشاهده شد ($P=0/002$). ۸۷/۹٪ نمونه هایی که از سلکسیب و سولفات منیزیم به عنوان توکولیتیک استفاده شده بود به توکولیز پاسخ دادند و تفاوت آماری معنی داری در استفاده از این داروها مشاهده نگردید ($P=0/24$).

نتیجه گیری: بنظر می رسد سلکسیب می تواند به مانند سولفات منیزیم در درمان زایمان زودرس استفاده شود.

واژه های کلیدی: زایمان زودرس، زنان، سلکسیب، ایندومتاسین، منیزیم سولفات

مقدمه

می شود. میزان بروز عمومی زایمان پیش از موعد حدود ۱۵-۶٪ گزارش شده است [۱]. بطوریکه ۴۰ تا ۵۰ درصد از این موارد به طور خودبخودی و ۲۵٪ موارد پس از پارگی پیش از موعد پرده های جنینی اتفاق می افتد.

زایمان پیش از موعد به شروع انقباضات رحمی با قدرت و توالی کافی برای ایجاد دیلاتاسیون و افاصلان پیشرونده گردن رحم در هفته های ۲۰ تا ۳۷ بارداری گفته

طبق گزارشات موجود، سابقه قبلی زایمان پیش از موعد نیرومند ترین نشانگر خطر است. بطوریکه برآورد شده است بروز زایمان زودرس متعاقب یک تولد پیش از موعد تا ۱۴/۳٪ و پس از دو تولد پیش از موعد تا ۲۸٪ افزایش می یابد [۳،۴]. سایر نشانگرهای خطر شامل بارداریهای چند قلوئی [۵]، مصرف سیگار، عدم کفایت گردن رحم یا آنومالی های رحمی، اتساع بیش از حد رحم از قبیل پلی هیدرآمیوس، ماکروزومی، فیبروییدها، سابقه جراحی گردن رحم [۶]، استفاده از تنباکوی بدون دود [۷]، خونریزی در ابتدای بارداری [۸]، واژینوز باکتریال، سطوح پایین اجتماعی اقتصادی و یا تحصیلی و سن پایین و یا بالای مادر می باشند. شواهدی در دست است که نشان می دهد بین بیماری شدید دهانی دندان و زایمان زودرس خودبخودی همراهی وجود دارد [۹] و یا فاصله کم بین بارداری های کمتر از ۱۲ ماه خطر بروز زایمان زودرس را افزایش می دهد [۱۰]. اما از سوی دیگر، بسیاری از این نشانگرها، پیش بینی کننده های ضعیفی برای زایمان زودرس هستند؛ بطوریکه این نشانگرها دارای حساسیت ۳۰ تا ۶۵ درصدی و ارزش اخباری مثبت ۱۵ تا ۳۰ درصدی می باشند [۱۱]. توکولیتیک ها عوامل فارماکولوژیکی هستند که میومتریوم رحمی را شل کرده و انقباضات رحمی را مهار می کنند که این خود منجر به محو شدن دردهای زایمانی زودرس می گردد. داروهای زیرگروه توکولیتیک هر یک در سطوح گوناگونی برای مهار انقباضات عمل می کنند. این راهها ممکن است از طریق مکانیسم های خاص زایمانی از قبیل آنتاگونیستهای گیرنده اکسی توسین، مهار کننده های سیکلواکسیژناز و احتمالاً آزاد کننده های نیتریک اکساید و یا از طریق یک مسیر غیر اختصاصی بر روی انقباض سلولی از قبیل داروهای تحریک کننده گیرنده های بتا، سولفات منیزیم و بلوک کننده های کانال کلسیم تأثیر بگذارند [۱۲]. پره ماچوریته شدید با میزان بالای مرگ و میر موربیدیتیه جدی نوزادی همراهی دارد و در نتیجه، دلیل استفاده از هر نوع مداخله ای باید تأثیر آن در بهبود بقای نوزاد بدون ایجاد خطرات فراتر از حد انتظار برای مادر و نوزاد باشد. عقیده بر این است که با به تأخیر انداختن زمان زایمان، به علت افزایش بلوغ جنین بهبودی بیشتر حاصل می گردد.

از سوی دیگر با این تأخیر، زمان کافی برای درمانهای مکمل که به بهبود نتایج بالینی نوزاد می انجامد، در دسترس قرار می گیرد. کالج آمریکایی متخصصین زنان و مامایی در سال ۱۹۹۸ توصیه کرده است در مواردی که انقباضات رحم همراه با دیلاتاسیون و افاسمان سرویکس وجود دارد استفاده از توکولیز می تواند در نظر گرفته شود [۱۳]. امروزه سولفات منیزیم در اغلب مراکز درمانی به عنوان داروی خط اول درمان جهت توقف انقباضات زودرس رحمی مورد استفاده قرار می گیرد. از آنجا که تاکنون هیچ گزارشی در مورد عبور سلکسیب از جفت داده نشده است [۱۴] و در بیمارانی که مشکلات گوارشی دارند این دارو دارای اثرات ضد التهابی انتخالی تری نسبت به سایر داروی های ضد التهابی غیر استروئیدی می باشد و احتمالاً نسبت به ایندومتاسین با اثرات جانبی کمتری در جنین همراه است [۱۵]، بصورت خوراکی که آسانترین راه مصرف دارو است قابل استفاده می باشد، نیمه عمر طولانی تری نسبت به ایندومتاسین در حدود ۱۱ ساعت در مقابل ۴ ساعت دارد و نحوه استفاده از آن نسبت به شیاف ایندومتاسین راحت تر است [۱۵]. بر آن شدیم که با انجام این مطالعه کارآیی سلکسیب در توقف زایمان زودرس را در مقایسه با ایندومتاسین و سولفات منیزیم مورد بررسی قرار دهیم.

روش کار

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی دوسوکور است که بر روی ۴۰۰ بیمار بین ۲۴ تا ۳۴ هفته که با تشخیص دردهای زایمانی زودرس در زایشگاه بیمارستان آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ساری در طول سالهای ۸۹-۱۳۸۸ بستری شده اند، انجام شده است. در این مطالعه بیمارانی وارد شدند که بارداری یک قلو و کیسه آب سالم داشتند، به درمان های اولیه زایمان زودرس از قبیل درمان با هیدراسیون و مسکن پاسخ نداده و دیلاتاسیون و افاسمان سرویکس در آنها رو به پیشرفت بوده است. در ابتدای ورود به مطالعه شرح حال کاملی شامل سن، پاریتی، گراویدیتی، سن بارداری بر اساس LMP، تاریخ تقریبی زایمان، زمان شروع دردهای زایمانی، سابقه زایمان زودرس در بارداری قبلی، تاریخچه طبی بیمار در گذشته

و داروهای مصرفی و نیز حساسیتهای دارویی از بیمار گرفته شد و در پرسشنامه خود ساخته ثبت شد.

قبل از انجام معاینه فیزیکی، یک نمونه ادرار بصورت Clean Catch از طریق سونداژ بیمار برای آزمایش کامل ادرار و کشت ادرار و یک نمونه خون جهت شمارش لکوسیتها و پلاکت به آزمایشگاه فرستاده شد و مشخصات بالینی بیمار شامل: نبض، فشار خون، درجه حرارت، ضربان قلب جنین، تعداد انقباضات رحمی در ساعت و مدت هر انقباض توسط دستیار زنان ثبت و سپس یک معاینه فیزیکی کامل شامل: معاینه واژینال با اسپکولوم در شرایط استریل انجام شد و در صورت عدم پارگی کیسه آب و با استناد به محل جفت در آخرین سونوگرافی انجام شده، معاینه واژینال با دست جهت تعیین میزان دیلاتاسیون، پرزنتاسیون و نیز Station انجام گرفت. همچنین یک سونوگرافی کامل بارداری جهت تعیین ایندکس مایع آمنیوتیک، تعیین محل جفت و بررسی میزان رشد جنین از نظر وجود اختلال رشد درون رحمی (IUGR) و نیز بررسی جنین از نظر وجود آنومالی های جنینی توسط رادیولوژیست انجام شد. معیارهای خروج شامل این موارد بودند: دیلاتاسیون سرویکس بیشتر مساوی از ۴ سانتی متر، اندیکاسیون زایمان فوری مثل دیسترس جنینی و کوریوآمنیونیت، آنومالی واضح جنینی، جفت سر راهی، اولیگوهایدرآمنیوس و یا IUGR بر اساس یافته های سونوگرافی، پره اکلامپسی، سابقه حساسیت به سلکسیب و داروهای غیر استروئیدی ضد التهابی (NSAIDs)، ابتلا به دیابت، نارسایی کبدی کلیوی، فشار خون بالا و زخم معده، سابقه نارسایی قلب، جراحی قلب، بیماریهای پیشرفته ریوی و اختلالات عصبی عضلانی مانند میاستنی گراویس و ابتلا به عفونت حاد مانند پیلونفریت و آپاندیسیت. بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند پس از آگاهی از اهداف مطالعه و رویت و امضای رضایت نامه، تا حد امکان بر اساس سن مادر، سن بارداری، پاریتی، سابقه زایمان زودرس و میزان دیلاتاسیون سرویکس همسان سازی شدند. بیماران به سه گروه دریافت کننده سولفات منیزیم، سلکسیب و ایندومتاسین تقسیم شدند که بطور کامل تصادفی بوده است. به گروه اول به عنوان گروه کنترل، سولفات منیزیم (ساخت

انستیتو پاستور ایران) با طول اثر نیم ساعته و با دوز ۴ گرم (Loading Dose) و به دنبال آن ۲ گرم در ساعت بصورت وریدی داده شد. در صورتی که از شدت و تعداد انقباضات پس از یک ساعت کاسته نمی شد دوز دارو به ۳ گرم در ساعت افزایش می یافت. همزمان شیاف پلاسبو بجای ایندومتاسین و کپسول پلاسبو بجای سلکسیب داده شد. به گروه دوم شیاف ایندومتاسین (ساخت شرکت دارویی ابوریحان کشور ایران) با دوز ۱۰۰ میلی گرم در آغاز و سپس ۵۰ میلی گرم رکتال هر ۸ ساعت با نیمه عمر ۴ ساعت داده شد بطوریکه دوز تام ۲۴ ساعته به بیش از ۲۰۰ میلی گرم نمی رسید. همزمان در این گروه پلاسبوی سولفات منیزیم (آب مقطر) و کپسول پلاسبوی سلکسیب داده شد. به گروه سوم یک کپسول سلکسیب ۱۰۰ میلی گرمی (ساخت شرکت عبیدی کشور ایران) داده شد و پس از آن انقباضات رحمی چک شد. این دارو هر ۱۲ ساعت تکرار شد و در صورت داشتن پاسخ مناسب مصرف آن تا ۴۸ ساعت ادامه یافت. نیمه عمر متوسط سلکسیب ۱۱ ساعت و پیک اثر آن ۳ ساعت بعد از شروع مصرف دارو است. همزمان شیاف پلاسبوی ایندومتاسین و پلاسبوی سولفات منیزیم داده شد. بیماران هر یک ساعت از لحاظ انقباضات رحمی چک می شدند. اولین زمانی که شدت دردهای زایمانی کاهش می یافتند به عنوان زمان شروع اثر دارو در نظر گرفته می شد. نمونه های مورد مطالعه ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از شروع درمان جهت تعیین ایندکس مایع آمنیوتیک (AFI) سونوگرافی شدند و در صورتی که ۷۲ ساعت پس از شروع درمان یا ۲۴ ساعت پس از قطع درمان هنوز کاهش AFI یا به عبارت دیگر کمتر از ۷ سانتی متر وجود می داشت، سونوگرافی تا زمان نرمال شدن حجم مایع آمنیوتیک روزانه ادامه می یافت. برای بررسی اثر هر یک از داروها بر تعداد پلاکت، شمارش پلاکتها از شروع درمان و ۶ تا ۲۴ ساعت پس از شروع درمان انجام گرفت. در حین درمان نمونه ها از نظر ضربان قلب جنین، تداوم انقباضات رحمی، وجود سردرد، تهوع، اسهال، راش پوستی، گر گرفتگی و فشار خون، تعداد تنفس مادر، رفلکس تاندونی عمقی میزان برون ده ادرار کمتر از ۲۵۰ سی سی در ۸ ساعت به عنوان کاهش حجم ادرار در نظر گرفته می شد، مورد بررسی قرار گرفته

و اطلاعات حاصله ثبت شدند. اگر تا ۶ ساعت پس از شروع درمان انقباضات رحمی کاهش نمی یافت و دیلاتاسیون و افاسمان بیمار رو به پیشرفت داشت دارو قطع و سولفات منیزیم به روش روتین برای نمونه های مورد مطالعه ادامه می یافت و شکست درمان ثبت می شد. در صورت موفقیت درمان، دارو تا ۴۸ ساعت ادامه یافته و سپس قطع می شد. در هنگام ترخیص به شرکت کنندگان توصیه می شد که از مصرف هر گونه دارو غیر از آهن و ویتامین های ضروری خودداری نموده و در صورت بروز درد سریعاً مراجعه نمایند. کلیه نمونه ها تا زمان زایمان پیگیری شدند. پس از تولد، نوزاد از نظر وجود عوارض احتمالی مثل لوکومالاسی و خونریزی داخل بطنی بررسی و سونوگرافی از جمجمه انجام شد و نیز اکوکاردیوگرافی برای بررسی عوارض قلبی انجام گرفت. داده های این مطالعه بعد از ثبت و جمع آوری در پرسشنامه های تحقیقاتی، در نرم افزار نرم افزار آماری SPSS16 وارد گردیدند و سپس مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. همچنین آنالیز داده ها با استفاده از آزمونهای آماری اندازه های مکرر ANOVA، کای دو و من ویتنی انجام گرفت.

یافته ها

در این مطالعه ۴۰۰ زن باردار با دردهای زایمانی پیش از موعد بین هفته های ۳۴-۲۴ شرکت داشتند. میانگین سنی شرکت کنندگان در مطالعه $26/1 \pm 4/6$ سال بوده است. جوانترین فرد ۱۸ سال و مسن ترین فرد در این مطالعه ۳۹ سال داشتند. میانگین سنی گروه استفاده کننده از سلکسیب $25/7 \pm 4/4$ سال، گروه استفاده کننده از ایندومتاسین $26/6 \pm 5/2$ سال و گروه استفاده کننده از منیزیم سولفات $26/1 \pm 4/3$ سال بوده است، بطوریکه تفاوت آماری معنی داری بین متغیر سن سه گروه وجود نداشته است ($P=0/32$). از نظر شغلی ۱۸۷ نفر از نمونه ها ($46/5\%$) خانه دار، ۱۸ نفر ($4/5\%$) معلم، ۶ نفر ($1/7\%$) کارمند و ۱۴۶ نفر ($36/9\%$) دارای سایر مشاغل بودند. ۱۳۲ نفر از نمونه های مورد مطالعه به سؤال در مورد سطح تحصیلات خود پاسخ دادند که از این میان ۱۰۸ نفر ($81/8\%$) دیپلم و یا پایین تر و ۲۴ نفر ($18/2\%$) دارای مدرک کاردانی بودند. ۲۶٪ از شرکت کنندگان در مطالعه سابقه زایمان زودرس را در بارداری قبلی داشتند و

۷۴٪ چنین سابقه ای نداشتند ($P=0/82$) در ۹۷٪ نمونه های مورد مطالعه پرنزاسیون سر جنین سفالیک و ۳٪ موارد بریچ بوده است ($P=0/99$). از میان ۴۰۰ شرکت کننده ۱۳۸ نمونه ($34/5\%$) سلکسیب، ۱۳۳ نمونه ($33/3\%$) ایندومتاسین و ۱۲۹ نمونه ($32/3\%$) نیز منیزیم سولفات دریافت کردند. جدول ۱ میانگین برخی از علایم حیاتی و ویژگیهای بالینی و دموگرافیک نمونه های مورد مطالعه در طرح را پیش از تجویز توکولیتیک نشان می دهد که بجز در موارد مدت ایستادن در روز، نبض و تعداد پلاکت به ترتیب $P=0/042$ ، $P=0/011$ و $P=0/001$ در هیچیک از موارد دیگر، تفاوت آماری معنی داری بین گروههای سه گانه درمانی دیده نمی شود. در مجموع در ۵۵ نمونه در درمان با سلکسیب یا ایندومتاسین با شکست روبرو شدند که نتایج آنها در قالب طرح تحقیقاتی مزبور ثبت گردید اما با توجه به مسائل مربوط به اخلاق پزشکی، بیماران مذکور وارد پروسه درمان به منیزیم سولفات شدند که از این میان ۴۳ مورد ($78/2\%$) تغییر از ایندومتاسین به منیزیم سولفات و ۱۲ مورد ($21/8\%$) تغییر از سلکسیب به منیزیم سولفات بوده است که این تفاوت بطور آماری معنی دار ($P=0/0001$) بوده است. در ۱۶۱ نمونه زایمان به روش سزارین و در ۲۳۹ نمونه زایمان به روش طبیعی انجام شد. رابطه معنی داری بین نوع داروی مصرفی و شیوه زایمان دیده نشد ($P=0/17$). در ۲۹۹ نفر از شرکت کنندگان در مطالعه وزن تولد نوزاد بیشتر از ۲۵۰۰ گرم و در ۹۱ مورد وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم بوده است، تفاوت آماری مشخصی بین گروههای درمانی از نظر وزن تولد نوزاد دیده شد ($P=0/017$). در ۱۱۱ شرکت کننده دیسترس تنفسی در بدو تولد وجود داشت که تفاوت معنی داری در میان گروههای درمانی دیده می شود ($P=0/0001$). عارضه لوکومالاسی پری و نتریکولار در ۱۰ نوزاد وجود داشت که البته تفاوت آماری معنی داری بین گروههای درمانی ایجاد نکرد ($P=0/68$). ۵۷ نوزاد متولد شده معادل ($14/6\%$) نیاز به بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان پیدا کردند، تفاوت آماری معنی داری از این لحاظ بین گروهها وجود داشت ($P=0/0001$). جدول شماره ۲ شایع ترین

آماري خاصی بين گروهها وجود نداشت ($P=0/75$). عدد آپگار دقيق اول و پنجم در گروههای درمانی تفاوت آماری معنی داری را بين این گروهها ایجاد نکرد (به ترتیب $P=0/87$ و $P=0/06$). در مجموع، $4/76\%$ از نمونه های مورد مطالعه در بين گروههای دریافت کننده سلکسیب و ایندومتاسین به توکولیتیک تراپی پاسخ دادند که به عبارت دیگر از زایمان زودرس جلوگیری بعمل آمد. تفاوت آماری معنی داری به نفع سلکسیب بين دو گروه وجود داشت ($P=0/039$). $3/77\%$ نمونه هایی که از ایندومتاسین و منیزیم سولفات به عنوان توکولیز استفاده کردند به درمان پاسخ دادند، تفاوت آماری معنی داری به نفع سولفات مشاهده شد ($P=0/002$) (جدول ۱).

عوارض درمان را در مادران و نوزادان نشان می دهد. جدول شماره ۳ برخی از ویژگیهای آزمایشگاهی، مامایی و دارویی نمونه های شرکت کننده در مطالعه را به تفکیک گروههای درمانی نشان می دهد. در مجموع، $1/21\%$ ۸ مورد مرگ در نوزادان گزارش شد که ۲ مورد در گروه سلکسیب، ۴ مورد در گروه منیزیم سولفات و ۲ مورد در گروه تغییر یافته از ایندومتاسین به منیزیم سولفات روی داد ($P=0/33$). یافته های اکوکاردیوگرافی تنها در $1/41\%$ ۱۶ نوزاد غیر طبیعی بود که در هر یک از گروههای دریافت کننده سلکسیب و ایندومتاسین ۴ مورد و منیزیم سولفات ۸ نوزاد را شامل می شد و به این ترتیب تفاوت

جدول ۱: میانگین برخی از علایم حیاتی و ویژگیهای بالینی و دموگرافیک شرکت کنندگان در مطالعه

P-value	انحراف معیار		میانگین				داروی مصرفی
	منیزیم سولفات	ایندومتاسین	سلکسیب	منیزیم سولفات	ایندومتاسین	سلکسیب	
0/04	0/9	0/6	0/5	1/7	1/5	1/5	مدت ایستادن (ساعت)
0/93	0/8	0/9	1/0	3/6	3/6	3/6	ساعت کار
0/83	2/1	2/7	2/3	29/8	29/5	29/5	سن حاملگی (هفته)
0/01	5/7	6/3	6/1	86/8	87/8	89/1	نبض
0/82	6/3	14/8	13/8	109/6	109/4	108/2	Sys. BP فشارخون سیستولی
0/35	5/8	7/9	6/5	70/3	71/3	69/5	Dias. BP فشارخون دیاستولی
0/45	0/1	0/1	0/1	36/9	36/9	36/9	T درجه حرارت
0/52	2/4	3/8	27/6	31/9	21/6	25	مدت انقباضات (ثانیه)
0/68	4/4	1/5	6/6	7/1	6/8	7/5	فواصل انقباضات
0/60	2/1	2/4	2/1	8/7	9/1	9/2	تعداد انقباضات (در ساعت)
0/81	0/6	3/1	0/6	2	1/8	2	دیلاتاسیون
0/49	2188/3	2092/7	14412/9	9848/4	10246	11855/2	WBC
0/46	0/0	0/5	0/1	0/7	1/8	0/7	Cr
0/001	53926	46295	58315/5	252484	230375	228057	PLT
0/51	2/6	1/2	7/5	12/7	12/2	13/2	AFI

جدول ۲: فراوانی بروز عوارض ناشی از درمان در مادر و نوزاد

عوارض	ایندومتاسین به سولفات	سلکسیب به سولفات	منیزیم سولفات	ایندومتاسین	سلکسیب	مجموع
گر گرفتگی	۳۷	۱۲	۸۴	۲	۱۰	۱۴۵
تهوع	۸	۲	۱۲	۸	۴	۳۴
سردرد	۱۴	۴	۴۴	۴	۰	۶۶
تنگی نفس	۱۶	۸	۴۵	۲	۴	۷۵
راش	۴	۲	۸	۱۰	۱۶	۴۰
دیسترس تنفسی	۱۵	۰	۲۸	۴۸	۲۰	۱۱۱
خونریزی داخل بطنی	۱۱	۰	۱۲	۲۲	۲	۴۷
بستری در NICU	۱۱	۰	۲۰	۲۲	۴	۵۷

جدول ۳: میانگین زمان لازم برای اثر توکولیتیک (به دقیقه) در نمونه های مورد مطالعه

P-value	ایندومتاسین به سولفات	سلکسیب به سولفات	منیزیم سولفات	ایندومتاسین	سلکسیب	
						زمان لازم برای اثر توکولیتیک (به دقیقه)
۰/۰۰۰۱	۱۷۱/۵±۵۴/۰	۱۶۳/۳±۳۹/۳	۱۴۴/۳±۴۰/۴	۲۰۹/۶±۳۹/۲	۱۵۶/۳±۳۸/۷	Mean±SD
						میانگین زمان لازم برای تسکین درد (به دقیقه)
۰/۰۰۰۱	۳۰۶/۳±۶۷/۴	۲۷۵/۰±۶۵/۰	۲۸۶/۶±۸۲/۶	۳۵۰/۳±۶۵/۱	۲۷۶/۵±۴۷/۵	Mean±SD
						میانگین شمارش پلاکت پس از توکولیز
۰/۰۹۵	۲۲۶۶۳۱±۵۱۳۶۰	۲۲۷۸۳۳±۲۶۳۸۲	۲۴۶۸۷۰±۴۸۵۸۱	۲۱۶۶۸۱±۴۹۳۰۸	۲۲۰۶۹۸±۴۵۸۹۲	Mean±SD
						میانگین ایندکس مایع آمنیوتیک پس از توکولیز
۰/۰۱۹	۱۱/۷±۱/۴	۱۲/۶±۰/۵	۱۲/۴±۱/۷	۱۱/۳±۱/۶	۱۲/۲±۱/۶	Mean±SD
						میانگین زمان بین توقف درد و شروع زایمان (به هفته)
۰/۰۹۱	۶/۱±۳/۲	۸/۸±۳/۸	۶/۰±۱/۹	۵/۶±۲/۸	۵/۹±۲/۱	Mean±SD
						میانگین زمان بین توقف درد و شروع زایمان (به هفته)
۰/۴۵	۳۵/۹±۱/۵	۳۶/۸±۱/۶	۳۶/۰±۱/۵	۳۵/۰±۲/۱	۳۵/۴±۴/۱	Mean±SD

بحث

در طی زایمان، پروستاگلندینها روند انقباض میومتر را تسهیل می کنند. همین مسئله باعث شد که مهار کننده های پروستاگلندین در دهه ۱۹۷۰ به عنوان توکولیتیک مورد استفاده قرار گیرند. از آنجا که این داروها از جفت عبور می کنند، می توانند تولید پروستاگلندین را در بافتهای جنینی مهار کرده و نگرانی هایی در مورد جنین و نوزاد ایجاد نمایند [۱۶، ۱۷]. نتایج مطالعه ما نشان داد که بیشتر موارد شکست توکولیز در مواقع استفاده از ایندومتاسین روی داده است و سلکسیب و منیزیم سولفات اثرات با قابلیت اتکا بیشتری در درمان زایمان زودرس داشته اند. بیشترین عوارضی که در بین نمونه های شرکت کننده در این مطالعه دیده شد عبارت بودند از: گرفتگی، کاهش مایع آمنیوتیک، سردرد، اسهال و تنگی نفس که سه عارضه نخست بیشتر در بیماران استفاده کننده از منیزیم سولفات گزارش شد و مابقی عوارض بیشتر در ارتباط با ایندومتاسین تفاوت های آماری معنی داری ایجاد کردند. بدین ترتیب، سلکسیب از کمترین عوارض دوران بارداری در این مطالعه برخوردار بوده است. پس از زایمان و در ارتباط با نوزادان متولد شده، در تمام مواردی که عوارض ایجاد شده با تفاوت های آماری معنی دار همراه بودند (بستری در NICU، خونریزی داخل بطنی و دیسترس تنفسی) ایندومتاسین عوارض جانبی کمی برای مادران داشته است ولی نگرانی ها از بابت عوارض آن بر روی جنین مصرف آن را با محدودیت روبرو می سازد. مطالعات مختلفی همراهی آن را با عوارضی همچون انقباض مجرای شریانی، اولیگوهایدرآمنیوس، انتروکولیت نکرروزان و خونریزی داخل بطنی مغزی گزارش کرده اند [۱۲]. نتایج مطالعه دیگری مطرح می سازد که سودمندی حاصل از استفاده از ایندومتاسین در سنین بارداری کمتر از ۳۲ هفته بر خطرات بالقوه ناشی از آن برتری دارد. برخی مطالعات مشاهده ای و موردی از سودمندی داروهای مهار کننده COX-2 نظیر سلکسیب سخن گفته اند ولی البته نگرانی خود را از عوارض بالقوه جنینی آنها پنهان نساخته اند. مطالعه ای در مورد تأثیر سلکسیب در زنان با علایم زایمان زودرس ایمنی آن را پس از مصرف کوتاه مدت تأیید کرده است [۱۲]. ایندومتاسین در حال

حاضر شایعترین داروی NSAID مورد مصرف در درمان زایمان زودرس است. کینگ در یک مطالعه مروری، ۱۳ کارآزمایی را مورد بازبینی قرار داد و نشان داد که استفاده از ایندومتاسین در مقایسه با پلاسبو و منیزیم سولفات میزان زایمان های زودرس را بیشتر کاهش می دهد [۱۸، ۱۹]. متآنالیزی که توسط آمین و همکاران انجام شده است همراهی این دارو را با لوکومالاسی پری و نتریکولار و انتروکولیت نکرروزان نشان داده است [۲۰]. ایندکس مایع آمنیوتیک با استفاده از منیزیم سولفات و سلکسیب تقریباً مساوی بود و نسبت به ایندومتاسین بالاتر بوده است. استیکا^۱ و همکاران نیز در سال ۲۰۰۲ در ایالات متحده به مقایسه ایمنی مصرف سلکسیب و ایندومتاسین در درمان زایمان زودرس پرداختند. ۲۴ زن باردار بین هفته های ۳۴-۲۴ بارداری به مدت ۴۸ ساعت هر دو دارو را دریافت کردند. نتایج نشان داد که سرعت متوسط جریان خون مجرای شریانی در نمونه های استفاده کننده از ایندومتاسین پس از ۲۴ ساعت بطور معنی داری با $(P=0/02)$ از سطح پایه افزایش یافت درحالیکه چنین وضعیتی پس از مصرف سلکسیب مشاهده نشد. هر دو دارو با کاهش گذرای حجم مایع آمنیوتیک همراه بودند که البته در مورد داروی ایندومتاسین بیشتر بوده است. هر دو دارو در ایجاد یک سطح نگهدارنده توکولیز دارای اثرات مشابه بودند و عوارض جانبی مادری یا نوزادی وجود نداشت [۲۱]. نتایج نشان داد منیزیم سولفات در زمان کوتاهتری اثرات توکولیتیک خود را القا کرده است. البته تفاوت زیادی بین سلکسیب و منیزیم سولفات در این مورد وجود نداشته است ولی در مقایسه با ایندومتاسین تفاوت چشمگیر بود. میانگین زمان لازم برای تسکین دردهای زایمانی در گروه استفاده کننده از سلکسیب کمترین مقدار بود که البته تفاوت بسیار کمی با منیزیم سولفات نشان می داد. باز هم ایندومتاسین نسبت به این دو دارو اختلاف زیادی داشت. کارلان و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که Sulindac که یک مهار کننده اختصاصی COX-2 است دارای اثرات مشابه ایندومتاسین می باشد ولی در مقایسه با ایندومتاسین اثرات کاهش دهنده کمتری بر حجم مایع آمنیوتیک و نیز

مجرای شریانی دارد [۲۲]. لوئیس^۲ و همکاران نیز طی مطالعه ای بر روی ۴۴ زن باردار با علایم زایمان زودرس به مقایسه تأثیر ترکیب ایندومتاسین و منیزیم سولفات با منیزیم سولفات به تنهایی در به تعویق انداختن زایمان پرداختند. تمام نمونه های مورد مطالعه دارای دیلاتاسیون بیشتر از ۳ سانتی متر بودند. نتایج نشان داد در نمونه هایی که از توکولیز ترکیبی استفاده کرده بودند زایمان به مدت ۳۶۸ ساعت و در شرکت کنندگانی که از منیزیم سولفات به تنهایی استفاده کرده بودند تنها ۷۱ ساعت با $P \leq 0.05$ به تعویق افتاد [۲۳].

نتیجه گیری

در مجموع، مطالعه ما نشان داد که سلکسیب و منیزیم سولفات دارای اثرات توکولیتیک بهتر و عوارض جانبی کمتری نسبت به ایندومتاسین بوده، همچنین اثرات

مشابهی نسبت به یکدیگر القا می کنند؛ ضمن اینکه سلکسیب از عوارض جانبی بالقوه کمتری نسبت به منیزیم سولفات، هم بر روی مادر و هم بر روی نوزاد، برخوردار است. در اکثر مطالعات مشابهی که در نقاط دیگر دنیا انجام شده است تعداد نمونه ها بطور متوسط بین ۲۰۰ تا ۳۰۰ مورد بوده است. در مطالعه ما تعداد نمونه ها حدود ۴۰۰ مورد بوده که خود می تواند باعث افزایش اعتبار و قابلیت اطمینان نسبت به نتایج بدست آمده گردد. ضمن اینکه نوع مطالعه ما که بصورت دو سو کور بوده است نیز به روایی نتایج حاصله می افزاید.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از کلیه همکاران و نمونه های مورد مطالعه که در اجرای هر چه بهتر این پروژه صمیمانه همکاری نمودند، تشکر و قدر دانی می کنند.

References

1. Slattery MM, Morrison JJ, Preterm Delivery, *Lancet* 2002; 360: 1489-97.
2. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, "et al", Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996, NICHD Neonatal Research Network, *Pediatrics* 2001; 107: E1.
3. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D, Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *BMJ* 1999; 319:1093-7.
4. Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE, The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births, *BMJ* 1979; 135:1086-103.
5. Kaltreider DF, Kohl S, Epidemiology of preterm labor, *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23:17-30.
6. Sadler L, Saftlas A, Wang W," et al", Treatment of cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery, *JAMA* 2004; 291:2100-6.
7. Gupta PC, Sreevidya S, Smokeless tobacco use, birth weight and gestational age: population based prospective study of 1217 women in Mumbai, India, *BMJ* 2004; 328(7455): 1538.
8. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA ,"et al", Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth, *Am J Epidemiol* 2004; 160:118-125.
9. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW ,"et al", Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth, *Obstet Gynecol* 2004; 104:777-83.
10. Krymko H, Bashiri A, Smolin A," et al", Risk factors for recurrent preterm delivery, *Eur J Obstet Gynecol* 2004; 113:160-3.
11. Shiono PH, Klebanoff MA, A review of risk scoring system for prediction of preterm births, *Clin Perinatol* 1983; 10:107.
12. Groom KM, Bennett PR, Tocolysis for the treatment of preterm labour – a clinically based review, *The Obstetrician & Gynaecologist* 2004; 6:1.
13. Cunningham FC, Leveno KJ, William's Obstetrics, 22th edition, United States, Mc Graw-Hill 2005.
14. Product information, Celebrex, G.D. Searle. 1999.
15. Olson DM, Mijovic JE, Sadowsky DW, Control of human parturition [review], *Semin perinatal* 1995; 19: 52-63.
16. Cordero L, Nankervis CA, Gardner D, Giannone PJ, The effects of indomethacin tocolysis on the postnatal response of the ductus arteriosus to indomethacin in extremely low birth weight infants, *Journal of Perinatology* (2007) 27, 22-27.
17. Loe S, Sanchez-Ramos L, Kaunitz A, Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis, *Obstet Gynecol* 2005; 106: 173-179.
18. FUNG TY, The Use of Tocolytic Therapy in the Prevention of Preterm Labour, *Drug Review* 2009; 14(3): 26-29.
19. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S , Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2):2005.
20. Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC, Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes, *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:486.e1-10.
21. Stika CS, Gross GA, Leguizamon G, Gerber S, Levy R, Mathur A, "et al", A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor, *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:653-60.
22. Carlan S, O'Brien W, O'Leary, "et al", Randomized comparative trial of indomethacin and sulindac for the treatment of refractory preterm labor, *Obstet Gynecol* 1992; 79:223.
23. Lewis DF, Grimshaw A, Garybrooks G, "et al ", A comparison of magnesium sulfate and indomethacin to magnesium sulfate only for tocolysis in preterm labor with advanced cervical dilation, *Southern Medical Journal* 1995; 88(7): 737-740.

Original Article

Efficacy of celecoxib, indomethacin and magnesium sulfate to stop preterm labor

Moslemizadeh N¹, Yosofnejad K^{*2}, Khani H³, Rezaee M.M⁴, Samadi S⁵

¹Associated Professor of Obstetrics and Gynecology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor of cardiology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Iranian Applied Research Center for Public Health and Sustainable Development, IRCPHD, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁴ Specialist of Obstetrics and Gynecology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Iranian Applied Research Center for Public Health and Sustainable Development, IRCPHD, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

***Corresponding Author:**
Department of Cardiovascular,
Mazandaran University of
Medical Sciences, School of
Medicine, Sari, Iran
Email: kynejad@yahoo.com

Abstract

Background & Objectives: In human preterm birth refers to the birth of a baby with less than 37 weeks gestational age. Preterm labor is defined as the initiation of uterine contractions of sufficient frequency and intensity leading to progressive effacement and dilation of the cervix every time between 20 and 37 wk gestational age. The purpose of this study was to determine the celecoxib effectiveness on stopping preterm labor compared to indomethacin and magnesium sulfate.

Materials & Methods: This study is a double-blind clinical trial on 400 patients between 24 to 34 weeks with a diagnosis of preterm labor in the Imam Khomeini hospital in Sari during 2009-10. This was a randomized study of patients who had twin pregnancy and intact amniotic membrane, do not responding to treatment with hydration and analgesics and cervical dilatation and effacement was on the rise. patients were divided into three groups receiving magnesium sulfate, indomethacin and celecoxib. In order to measure the Amniotic Fluid Index (AFI), Ultrasonography was carried out at 24, 48, and 72 hours after beginning of the treatment.

Results: 400 patients mean age 26.1 ± 4.6 years completed the trial. A significant statistical difference in favor of celecoxib was observed between these groups. Totally, 87.9% of patients used celecoxib and magnesium sulfate were respond to tocolysis.

Conclusion: Celecoxib is as effective as magnesium sulfate for primary tocolysis.

Key words: Preterm Labor, Women, Celecoxib, Indomethacin, Magnesium Sulfate

Submitted: 2012 Feb 4

Revised: 2012 Apr 9

Accepted: 2012 Jun 7