Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 20, No. 4, Sep- Oct 2012
Pages: 429-438

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۰ ، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۱
صفحه: ۴۳۸-۴۲۹

نیفدیپین و ایندومتاسین جهت درمان زایمان زودرس

مریم کاشانیان*[۱]، شهره بهاء صدری[۲]، بیتا زلالی[۳]

۱- استاد گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
۲- استادیار گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
۳- رزیدنت گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT138901312624N5

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۵/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۴/۸

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه مقایسه تأثیر دو داروی توکولیتیک نیفدیپین و ایندومتاسین در درمان زایمان زودرس و عوارض آنهاست.

روش بررسی: مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۷۹ خانم باردار صورت گرفت که به علت دردهای زایمانی زودرس در سن حاملگی ۳۳-۲۶ هفته بستری شده بودند. به گروه نیفدیپین (۴۰ نفر)، نیفدیپین خوراکی و به گروه ایندومتاسین (۳۹ نفر)، ایندومتاسین به صورت رکتال تجویز شد.

نتایج: دو گروه از نظر سن مادر، سن حاملگی، وضعیت سرویکس از نظر دیلاتاسیون و افاسمان و قوام با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند. ۲۳ نفر (۵۹٪) از گروه ایندومتاسین و ۱۰ نفر (۲۵٪) در گروه نیفدیپین در ۲ ساعت اول به درمان پاسخ ندادند (p=۰/۰۰۲). از ۱۶ مورد باقیمانده در گروه ایندومتاسین و ۳۰ نفر گروه نیفدیپین، هیچ یک تا ۴۸ ساعت بعد، زایمان نکردند. ۱ نفر (۶/۲۵٪) در گروه ایندومتاسین و ۴ نفر (۱۳/۳٪) در گروه نیفدیپین در فاصله ۴۸ ساعت تا ۷ روز زایمان کردند که اختلاف معنی‌دار نبود. متوسط سن بارداری در موقع زایمان در بیمارانی که به پس از ۲ ساعت تأخیر در زایمان رسیده بودند ۱۹/۴±۲۳۸/۵ روز در گروه نیفدیپین و ۱۵/۴±۲۴۶/۴ روز در گروه ایندومتاسین بود (p=۰/۱۸۲). ۱۷ نفر (۴۲/۵٪) در گروه نیفدیپین و ۱۱ نفر (۲۸/۲٪) در گروه ایندومتاسین عوارض جانبی نشان دادند(p=۰/۱۸۴).

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

واژه‌های کلیدی: زایمان زودرس، نیفدیپین، توکولیز، ایندومتاسین، مهارکننده‌های پروستاگلاندین، تولد زودرس، حاملگی

* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۲۱-۵۵۶۳۳۲۴۴، پست الکترونیکی: maryamkashanian@yahoo.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

مقدمه

زایمان زودرس یکی از مهم‌ترین مشکلات مامایی است، که قسمت عمده مرگ و میر و موربیدیتی نوزادان را حتی در جوامع پیشرفته سبب می‌شود(۱،۲). زایمان زودرس(Preterm labor) 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 درصد تولدهای زودرس را شامل می‌شود(۴) و عامل دو سوم مرگ‌های سال اول زندگی به حساب می‌آید(۴،۵). علاوه بر آن موربیدیتی در نوزادان، که علت عمده آن نارسی 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 خودبخودی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و مطالعات گوناگونی بر روی روش‌های متفاوت درمان برحسب اتیولوژی‌های متفاوت مطرح شده صورت گرفته است(۷). توکولیتیکی که به طور کامل مؤثر باشد و عارضه‌ای نداشته باشد وجود ندارد و داروهای توکولیتیک از نظر قیمت، اختصاصی بودن تأثیر فقط بر روی رحم، عوارض و تأثیر با یکدیگر متفاوت هستند(۸). از درمان‌هایی که برای زایمان زودرس خودبخودی مطرح هستند نیفدیپین و ایندومتاسین می‌باشند.

نیفدیپین 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 پره ترم‌لیبر در مطالعات مطرح شده است(۸،۱۰،۱۱). این دارو با کاهش غلظت کلسیم، انقباضات را مهار می‌کند. افت فشار خون، تاکیکاردی و سردرد و سرگیجه از عوارض آن می‌باشد(۴،۹). دارویی ارزان و در دسترس و بدون عارضه جدی غیرقابل کنترل می‌باشد و هم اکنون در بسیاری از مراکز، درمان اولیه زایمان زودرس است(۱۰).

مهارکننده‌های پروستاگلاندین مانند ایندومتاسین نیز در درمان زایمان زودرس مطرح هستند. ایندومتاسین ابتدا در سال ۱۹۷۴ توسط Zuckerman و همکاران، به عنوان توکولیتیک استفاده شد(۱۲). این دارو از طریق مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها تأثیر خود را اعمال می‌کند(۱۳). آنتی‌پروستاگلاندین ایندومتاسین، بیشتر از سایر آنتی‌پروستاگلاندین‌ها به عنوان توکولیتیک مورد بررسی قرار گرفته است، ولی به نظر می‌رسید به علت عوارض آن بر روی نوزاد، که ناشی از استفاده طولانی مدت است، موفقیت محدودی به دست 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 متاآنالیز که به بررسی ایمنی اثر ایندومتاسین بر روی نوزادان پرداخته، افزایش خطر عوارض نوزادی را گزارش نکرده است(۱۶) و حتی استفاده طولانی مدت آن را به ندرت با تنگی مجرای شریانی (داکتوس آرتریوزوس) و الیگوهیدرآمنیوس گزارش کرده‌اند(۱۷).

ایندومتاسین به صورت خوراکی یا رکتال تجویز می‌شود. دوز آن به میزان ۱۰۰mg-۵۰ است که با فواصل ۸ ساعت می‌تواند تکرار شود ولی دوز ۲۴ ساعته از ۲۰۰mg نباید بیشتر شود(۴). غلظت سرمی معمولاً ۲-۱ 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 داروی نیفدیپین و ایندومتاسین را به عنوان داروی انتخابی بر اساس انتخاب بر مبنای قیمت مطرح کرده‌اند(۱۸). علیرغم جستجوی فراوان در منابع معتبر پزشکی متأسفانه مطالعه‌ای که به بررسی مقایسه‌ای این دو دارو در مهار زایمان زودرس پرداخته باشد، یافت نشد. در صورت مزیت هر یک بر دیگری می‌توان آن را به عنوان انتخاب اول پیشنهاد داد.

هدف از مطالعه حاضر بررسی مقایسه‌ای این دو دارو جهت درمان زایمان زودرس و عوارض آنهاست. تا در صورت تأثیر

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

مشابه بتوان از هر کدام در صورت امکان استفاده کرد.

روش بررسی

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی در بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران و در فاصله زمانی خرداد ۱۳۸۷ لغایت اسفند ۱۳۸۸ صورت گرفت. بر اساس میزان عدم پاسخ به درمان توکولیتیک نیفیدیپین (P=٪۵۰) و ایندومتاسین (P=٪۸۰) که در مطالعات مختلف به دست آمده است، با در نظر گرفتن خطای α برابر ۰/۰۵ و توان مطالعه برابر با ۰/۸ ($1-\beta$) ، حداقل ۲۵ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد.

بیماران به طور تصادفی (با استفاده از انتخاب پاکت در بسته توسط بیمار که گروه مطالعه را تعیین می‌کرد) به دو گروه تقسیم شدند و از آنجا که شکل مصرفی داروها با هم کاملاً متفاوت است (نیفدیپین به صورت خوراکی و ایندومتاسین به صورت شیاف رکتال)، مطالعه نمی‌توانست به صورت کور (Blind) انجام شود، ولی تجزیه و تحلیل 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 ۴ بار در ۲۰ دقیقه یا ۸ بار در ۶۰ دقیقه و دیلاتاسیون سرویکس مساوی یا بیشتر از ۱ سانتی‌متر و افاسمان سرویک ۵۰٪ یا بیشتر داشته باشد.

معیارهای خروج شامل: پارگی کیسه آب، خونریزی واژینال، مرگ جنین یا زجر جنین، IUGR، دیلاتاسیون سرویکس بیش از ۴ سانتیمتر، بیماری‌های سیستمیک مادر، آنومالی‌های شناخته شده رحمی (با تاریخچه یا سونوگرافی)، سابقه مصرف هر گونه دارو غیر از مکمل‌های معمول زمان بارداری، پلی‌هیدرآمنیوس و الیگوهیدرآمنیوس، آنومالی جنینی، شک به عفونت داخل رحمی با توجه به علایم بالینی مادر و FHR جنین، مصرف قبلی توکولیتیک در بارداری اخیر و مادرانی که ادامه بارداری به دلایل طبی برای آنها خطرناک باشد و دارای فشار خون کمتر از ۹۰/۵۰ میلیمتر جیوه قبل از شروع درمان 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 تعداد انقباضات تثبیت شده حداقل ۴ انقباض بالاتر از ۱۵mm Hg وجود داشت که با توکوگرافی مشخص شد. سپس معاینه واژینال و بررسی میزان دیلاتاسیون و افاسمان توسط پژوهشگر صورت گرفت و در صورت دارا بودن شرایط مطالعه، بیمار وارد مطالعه گردید. از کلیه بیماران رضایت‌نامه کتبی جهت شرکت در مطالعه گرفته شده و مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشکده پزشکی تأیید گردید. ضمناً تهیه دارو برای بیماران هزینه‌ای در بر نداشت.

در گروه نیفدیپین (۴۲ نفر)، کپسول نیفدیپین ۱۰mg (زهراوی- تبریز- ایران) هر ۲۰ دقیقه تا حداکثر ۴ دوز و بعد در صورت قطع انقباض، دوز نگاهدارنده ۲۰ mg هر ۶ ساعت تا ۲۴ ساعت اول و سپس هر ۸ ساعت ۲ 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 از مطالعه خارج شدند در نهایت ۴۰ نفر در ادامه روند پژوهش حضور داشتند.

در گروه ایندومتاسین (۴۰ نفر) شیاف ۱۰۰mg رکتال ایندومتاسین (ابوریحان- تهران- ایران) گذاشته شده و در صورت متوقف نشدن انقباضات، تکرار دوز با فاصله ۱ ساعت صورت می‌گرفت. حداکثر دوز تجویزی در این مادران ۲۰۰mg روزانه بود(۴).

در هر دو گروه جهت تسریع بلوغ ریه جنین، بتامتازون ۱۲mg هر ۲۴ ساعت به مدت ۴۸ ساعت داده شد(۴). فشار خون مادر قبل از تجویز داروها و هر ۱۵ دقیقه به مدت ۲ ساعت و بعد هر ۶-۴ ساعت بررسی گردید. انقباضات نیز در ۲ ساعت اول هر ۱۵ دقیقه و در صورت کنترل هر ۶-۴ ساعت چک شد.

اثربخشی درمان به صورت قطع انقباض در ۲ ساعت اول بعد از شروع درمان سنجیده شد، 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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

بیمارانی که پس از ۲ ساعت انقباض نداشتند تا ۴۸ ساعت و تداوم حاملگی تا ۷ روز بعد از شروع درمان و تا زمان زایمان بیماران از نظر اثر توکولیتیک پیگیری می‌شدند.

عوارض دارویی نیز در بیماران هر ۶ ساعت مورد بررسی قرار گرفته و ثبت شد. عوارض دارویی شامل افت فشار خون، تاکیکاردی، راش جلدی، علایم گوارشی، سردرد، سرگیجه و تنگی نفس بودند. سپس اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی ذکر شدند. جهت مقایسه داده‌های کیفی و کمی بین دو گروه در صورت تبعیت از توزیع نرمال از آزمون Chi square برای متغیرهای کیفی و برای متغیرهای کمی از آزمون T test استفاده شد. در صورت عدم تبعیت از توزیع نرمال، از آزمون Mann Whitney استفاده گردید. P.value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۴۲ نفر در گروه نیفدیپین و ۴۰ نفر در گروه ایندومتاسین قرار گرفتند که یک نفر در گروه ایندومتاسین با تمایل شخصی 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 افاسمان اولیه و قوام سرویکس در موقع ورود در مطالعه با یکدیگر تفاوت معنی‌دار نداشتند(جدول ۱).

جدول ۱: مشخصات بیماران در دو گروه

مشخصات	گروه نیفدیپین۴۰=n	گروه ایندومتاسین ۳۹=n	Pvalue
میانگین سن (سال)	۲۴/۷ ±۵/۲	۲۴/۴ ±۵/۳	۰/۷
میانگین BMI (kg/m2)	۲۷/۴± ۲/۳	۲۶/۹ ±۶/۳	۰/۴
میانگین سن حاملگی (هفته)	۳۰/۸±۲/۵	۲۹/۵±۳/۷	۰/۰۶
میانگین دیلاتاسیون سرویکس ۱-۲Cm	۲۹ (٪۷۲/۵)	۲۸ (٪۷۱/۸)	
میانگین دیلاتاسیون سرویکس ۲-۳Cm	۸ (٪۲۰)	۱۰ (۲۵/۶)	۰/۶
میانگین دیلاتاسیون سرویکس ۳Cm<	۳ (٪۷/۵)	۱ (٪۲/۶)	
قوام سرویکس سخت	۲۸ (٪۷۰)	۲۹ (٪۷۴/۴)	۰/۶
قوام سرویکس نرم	۱۲ (٪۳۰)	۱۰ (٪۲۵/۶)	
افاسمان سرویکس (٪)	۵۳/۲۵±۵/۷	۵۳/۲۵±۶/۱	۰/۹

پس از ۲ ساعت از شروع درمان ۲۳ نفر (٪۵۹) در گروه ایندومتاسین و ۱۰ نفر (٪۲۵) در گروه نیفدیپین به درمان جواب ندادند و انقباضات ادامه یافت (p=۰/۰۰۲) و به عنوان عدم پاسخ به درمان در نظر گرفته شدند که به نظر می‌رسد 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 می‌رسد در صورتی که ایندومتاسین و نیفدیپین بتوانند در مرحله حاد موفق شوند انقباضات را مهار کنند این اثر تا ۴۸ ساعت می‌تواند ادامه یابد و از این نظر تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه نبود (تأخیر زایمان تا ۴۸ ساعت) (جدول ۲). ۱ نفر در گروه ایندومتاسین (٪۶/۳) در فاصله ۴۸ ساعت تا ۷ روز پس از شروع درمان زایمان کردند و در گروه نیفدیپین ۴ نفر (٪۱۳/۳) در فاصله ۴۸ ساعت تا ۷ روز پس از شروع درمان زایمان کردند که تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

با حذف تعداد بیمارانی که طی ۲ ساعت اول به درمان توکولیتیک جواب ندادند، متوسط سن بارداری در زمان زایمان در گروه نیفدیپین ۱۹/۴± ۲۳۸/۵ روز و در گروه ایندومتاسین ۱۵/۴±۲۴۶/۴ روز بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (p=۰/۱۸۲) (جدول ۲).

به طور کلی ۱۷ نفر در گروه نیفدیپین (۴۲/۵٪) و ۱۱ نفر (۲۸/۲٪) در گروه ایندومتاسین دچار عارضه شدند که اختلاف معنی‌دار نبود (p=۰/۱۸۴) (جدول ۳).

عدم تحمل به درمان در ۲ مورد (۵٪) از بیماران گروه نیفدیپین به وجود آمد، ولی هیچ یک از بیماران در گروه ایندومتاسین عدم تحمل نشان ندادند. ۲ نفر (۵/۱٪) در گروه ایندومتاسین رکتوراژی پیدا کردند و ۲ مورد مرگ نوزاد در گروه ایندومتاسین (۵/۱٪) بود ولی در گروه نیفدیپین هیچگونه مرگ نوزاد گزارش نشد. علت مرگ نوزادان پره مچوریتی ذکر گردید (p=۰/۴).

جدول ۳ عوارض جانبی مشاهده شده در بیماران را نشان می‌دهد. عدم تحمل به درمان فشارخون کمتر از ۹۰/۵۰ میلیمتر جیوه بود که سبب قطع درمان گردید.

جدول ۲: پاسخ به درمان در دو گروه

پاسخ به درمان و عدم پاسخ	گرووه نیفدیپین n=۴۰		گروه ایندومتاسین n=۳۹		Pvalue
عدم پاسخ در ۲ ساعت اول	(٪۲۵)	۱۰	(٪۵۹)	۲۳	۰/۰۰۲
زایمان ۲ تا ۴۸ ساعت	(٪۰)	۰	(٪۰)	۰	۱
زایمان بین ۴۸ ساعت تا ۷ روز	(٪۱۳/۳)	۴	(٪۶/۳)	۱	۰/۱۶۲
متوسط سن بارداری در موقع زایمان (روز)	۱۹/۴± ۲۳۸/۵		۱۵/۴±) ۲۴۶/۴		۰/۱۸۲

جدول ۳: عوارض جانبی داروها در بیماران دو گروه

عوارض	گروه نیفدیپین		گروه ایندومتاسین		Pvalue
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
سردرد	(۷/۵)	۳	۰	۰	۰/۱۶۲
سرگیجه	(۵)	۲	۰	۰	۰/۱۱۳
هیپوتانسیون	(۲۲/۵)	۹	۰	۰	۰/۶۶۵
تاکیکاردی	(۷/۵)	۳	۰	۰	۰/۱۶۲
درد اپیگاستر	۰	۰	(۵/۱)	۲	۰/۱۱۳
تحریک رکتوم	۰	۰	(۱۲/۸)	۵	۰/۴۱۲
رکتوراژی	۰	۰	(۵/۱)	۲	۰/۱۱۳
عدم تحمل به درمان	۵	۲	۰	۰	۰/۱۱۳
جمع کل منهای عدم تحمل به درمان	۴۲/۵	۱۷	(۲۸/۲)	۱۱	۰/۰۹۲
تعداد کل	(۱۰۰)	۴۰	(۱۰۰)	۳۹	

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

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

جدول 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
	پاسخ	عدم پاسخ		پاسخ	عدم پاسخ	
میانگین سن (سال)	۲۴/۵± ۴/۹	۲۵/۶± ۶/۲	۰/۵۷	۲۴/۵± ۵/۱	۲۴/۲ ± ۵/۶	۰/۹۰۷
میانگین سن حاملگی (هفته)	۳۰/۸± ۲/۳	۳۱± ۳/۲	۰/۸۶۲	۳۰/۸ ± ۱/۴	۳۰/۷± ۱/۷	۰/۸۴۶
میانگین BMI(kg/m2)	۲۷/۵± ۲/۵	۲۷/۱± ۱/۵	۰/۵۷۸	۲۷/۹± ۲/۹	۲۶/۲ ± ۵/۹	۰/۳۳۰
میانگین دیلاتاسیون سرویکس(cm)	۱/۷± ۰/۶۷	۲± ۰/۷۱	۰/۲۵۴	۱/۷۳± ۰/۶۳	۲± ۰/۶۴	۰/۳۰۱

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، نیفدیپین برای قطع انقباضات رحمی در ۲ ساعت اول مؤثرتر از ایندومتاسین بوده است، ولی از نظر تأخیر زایمان، بیمارانی که به ایندومتاسین در ۲ ساعت اول پاسخ دادند، تا ۴۸ ساعت و ۷ روز پس از شروع درمان با نیفدیپین 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 تداوم داشته باشد و بنابراین می‌توان پیشنهاد نمود در بیماران با زایمان زودرس، به دلیل کوتاه‌تر بودن مدت درمان ایندومتاسین، ابتدا یک trial جهت تجویز ایندومتاسین انجام شود و در صورت عدم پاسخ، نیفدیپین شروع گردد، زیرا در مجموع عوارض نیفدیپین نیز نسبت به ایندومتاسین بیشتر بوده و طول مدت درمان نیز طولانی‌تر است و از ایندومتاسین می‌توان جهت 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 به تدریج β میمتیک‌ها 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 مؤثر بودن سولفات منیزیم به عنوان یک توکولیتیک زیر سؤال هستند(۲،۱۹،۲۰). آتوسیبان که آنتاگونیست اکسی توسین می‌باشد، نیز درمان دارویی خوبی است(۲،۱۰) که عوارض کمی نیز دارد ولی گران است و تأیید FDA را دارا نیست و در همه کشورها از جمله در ایران موجود نیست(۱۹،۱۸) و در عین حال اطلاعات زیادی در مورد تأثیر آن بر روی نوزاد و مرگ و میر و موربیدیتی نوزاد وجود ندارد.

مهارکننده‌های پروستاگلاندین از دیگر گروه‌های درمان جهت زایمان زودرس به حساب می‌آیند. ایندومتاسین اگرچه ثابت شده که می‌تـواند مؤثر باشد(۲۰،۴،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 توکولیتیک ها هستند و باید انتخاب اول باشند(۱۸). در یک متاآنالیز که ۱۹ کارآزمایی بالینی را مورد بررسی قرار داد(۱۸) احتمال عوارض برای تربوتالین ۵۷/۹٪، منیزیم سولفات ۲۲٪، نیفدیپین ۲۷/۲٪ و ایندومتاسین ۱۱/۴٪ بود. به نظر می‌رسد دو دسته آخر کم عارضه‌ترین باشند که با مطالعه حاضر نیز همخوانی دارد. در مطالعات متعدد اثر ایندومتاسین در تأخیر زایمان به مدت ۴۸ ساعت نشان داده شده است(۲۱). با این حال کم عارضه بودن آن برخلاف مطالعه بالا، همچنان زیر سؤال است(۱۸). در مطالعه‌ای توسط Noton و همکاران که در سال ۱۹۹۳ میلادی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

انجام گرفت، مصرف ایندومتاسین جهت درمان زایمان زودرس را با افزایش خطر عوارض جدی نوزادی مرتبط دانست که قبل از هفته ۳۰ حاملگی به دنیا بیاید(۲۲). Soraisham و همکاران بیان نموده است 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(۲۳). با این حال در مطالعات دیگر گزارش شده که استفاده طولانی مدت ایندومتاسین به ندرت با الیگوهیدرامنیوس و تنگی مجرای شریانی همراه است(۱۵،۱۷). Loe و همکاران که در یک متاآنالیز عوارض ایندومتاسین را بررسی کرده بودند، بیان نمودند در مجموع، مطالعات افزایش خطر مهمی را برای عوارض جانبی ایندومتاسین نشان نمی‌دهند، ولی باید مطالعات وسیع‌تر و قوی‌تر کارآزمایی بالینی جهت بررسی عوارض نوزادی ایندومتاسین صورت گیرد(۱۶). 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 سرکلاژ سرویکس داشته‌اند، زایمان زودرس خودبخودی را کم نکرده است(۲۵)، بنابراین جهت پیشگیری از زایمان زودرس خودبخودی کمک دهنده نیست. در یک مطالعه به بررسی تأثیر ایندومتاسین در درمان زایمان زودرس می‌پردازد، مطرح می‌کند 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 قطع دارو باشد در این دارو کمتر بوده است، با این حال مطرح می‌سازد که کارآزمایی‌های بالینی بیشتری باید در مورد آن صورت گیرد(۲۶).

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

نتیجه‌گیری

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

محدودیت‌های پژوهش

تعیین وضعیت سرویکس از نظر بیشاپ اسکور اگرچه توسط یک فرد انجام شده ممکن است در دفعات با هم تفاوت داشته باشد که یک محدودیت پژوهش است و از عهده پژوهشگر خارج می‌باشد.

سپاسگزاری

از پرسنل اطاق زایمان بیمارستان شهید اکبر آبادی که صمیمانه ما را در اجرای این تحقیق یاری کردند سپاسگزاری می‌گردد.

لازم به ذکر است که این پژوهش با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفته است که بدینوسیله از آنها سپاسگزاری می‌گردد.

References:

1- Louden JA, Groom KM, Bennett RR. ***Prostaglandin inhibitors in preterm labor.*** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17 (5): 731-44.

2- Kam KY, Lament RF. ***Developments in the pharmacotherapeutic management of spontaneous preterm labor.*** Expert Opin Pharmacother 2008; 9(7): 1153-68.

3- Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK. ***Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review.*** Singapore Med J 2006; 47(5): 361-6.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

4- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. ***Williams obstetrics***. 23rd ed, New York: Mc Graw Hill; 2010.p. 804-32.

5- Mathews TJ, Mac Dorman MF. ***Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/ infant death data set.*** National Vital Statistics Reports 2008; 57(2). Available from: www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr57/ nvsr57-02.pdf

6- Eichenwald EC, Stark AR. ***Management and outcome of very low birth weight.*** N Engl J Med 2008; 358(16): 1700-11.

7- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. ***Epidemiology and causes of preterm birth.*** Lancet 2008; 371(9606): 75-84.

8- 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.

9- King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbone 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.

10- Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzade M. ***Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor.*** Int J Gynaecol Obstet 2005; 91(1): 10-4.

11- Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS***. 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(6): 787-92.

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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

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, Dalgleish 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, Chaithongwongwathhana 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, Airoldi 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.e1-3.

26- King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. ***Cyclo- oxygenase(COX) inhibitors for treating preterm labor.*** Cochrane Database Syst Rev 2005; (2): CD001992.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

A Comparison Between Nifedipin and Indemethacin for the Treatment of Preterm Labor and Their Side Effects

Kashanian M(MD)*[1], Bahasadri SH(MD)[2], Zolali B(MD)[3]

[1,2,3]*Department of Obstetrics & Gynecology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Received: 16 Aug 2011 ***Accepted:*** 29 Jun 2012

Abstract

Introduction: This study aimed to compare the efficacy of 2 tocolytic agents of nifedipin and indomethacin for treatment of preterm labor and their complications.

Methods: The study was conducted as a randomized clinical trial on 79 pregnant women who were admitted for labor pain at 26-33 weeks of gestation. In the nifidipin group (40 cases), oral nifedipin and in the indomethacin group(39 cases), indomethacin were prescribed rectally.

Results: The two groups did not have any significant difference in regard to maternal age, gestational age, cervical dilatation, effacement and consistency. 23 cases (59%) of indomethacin group, and 10 cases(25%) of nifedipin group did not respond to treatment(P=0.002). Non of the 16 remaining women of indomethacin group and 30 cases of nifedipin group delivered during 48 hours. 1 women(6.25%) in the indomethacin group and 4 cases(13.3%) of nifedipin group delivered between 48 hours-7 days which no significant difference was observed. Mean gestational age at the time of delivery(for the women who responded to treatment during the first 2 hours) was 238.5± 19.4 days and 246. 4± 15.4 days in the nifedipin and indomethacin groups respectively(P=0.182). 17 cases(42.5) in the nifedipin group and 11 cases(28.2%) in the indomethacin group showed adverse effects(P=0.184).

Conclusion: Indomethacin is less effective than nifedipin for the fast treatment of preterm labor, though in women who respond to treatment during 2 hours, delaying of delivery is similar to nifedipin.

Keywords: Preterm labor; Nifedipin; Tocolysis; Indomethacin; Prostaglandin Inhibitors; Preterm Delivery; Pregnancy; Preterm Birth

This paper should be cited as:

Kashanian M, Bahasadri SH, Zolali B.***A comparison between nifedipin and indemethacin for the treatment of preterm labor and their side effects***. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2012; 20(4): 429-38.

****Corresponding author: Tel: +98 21 55633244, Email: maryamkashanian@yahoo.com***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]