

تنشيط المخاض الباكر دراسة مقارنة بين استخدام النيفيديبين والسالبوتامول في تنشيط المخاض الباكر والآثار الجانبية لهما على الأم وحديث الولادة

الدكتور أحمد عبد الرحمن*

الدكتور عصام الدالي**

شادي يونس***

(تاريخ الإيداع 2006/9/10. قبل للنشر في 2006/11/12)

□ الملخص □

تناولت الدراسة ل(102) امرأة حامل بأعمار حملية أقل من 34 أسبوع حملي لديهن تقلصات رحمية (تقلصتين رحميتين عرضيتين على الأقل خلال 10 دقائق وتستمر لأكثر من 60 دقيقة بعد القبول في المشفى). بعد تصنيف الحوامل بشكل عشوائي لاختيار الدواء المستخدم في تنشيط المخاض الباكر إما السالبوتامول وريدياً أو النيفيديبين فمويًا، (55) حامل شكلن مجموعة النيفيديبين و(47) حامل شكلن مجموعة السالبوتامول. تم إجراء مقارنة بين المجموعتين بالعديد من المتغيرات والتي تلعب دور مهم في إمرضية المخاض الباكر. إن الولادة في مجموعة النيفيديبين تم تأخيرها لما بعد 48 ساعة، 7 أيام وحتى 34 أسبوع حملي في 33 (60%)، 26 (47%)، 21 (38%) حالة على التوالي، مقارنة مع 31 (66%)، 21 (45%)، 11 (23%) للنساء في مجموعة السالبوتامول. لم يشاهد فرق إحصائي مهم بين المجموعتين. إن الآثار الجانبية الولدية كانت بشكل واضح أقل شيوعاً في مجموعة النيفيديبين من مجموعة السالبوتامول، إن النتائج عند حديثي الولادة كانت متقاربة في كلا المجموعتين. وبالنتيجة يبدو أن النيفيديبين متساو الفعالية مع السالبوتامول في تنشيط المخاض الباكر ولكنه يترافق مع آثار جانبية أقل.

كلمات مفتاحية:

- مخاض باكر Preterm Labor
- شادات مستقبلات β الأدرينالية Beta adrenergic Receptor Agonists
- حاصرات قنوات الكلس Calcium Channel Blockers

* أستاذ في قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

** أستاذ في قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

*** طالب دراسات عليا في قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

Suppression of Premature Labour (A Comparative Study Using Nifedipine and Salbutamol for the Treatment of Premature Labour, and Their Side Effects on Newborn Babies and Their Mothers)

Dr. Ahmad abd Alrahman^{*}
Dr. Issam Aldali^{}**
Dr. Shadi Ali Younes^{*}**

(Received 1/1/2006. Accepted 12/11/2006)

□ ABSTRACT □

A randomized selection of 102 pregnant women with gestational ages under 34 weeks and had uterine contractions (premature labour) with at least two contractions in 10 minutes for at least 60 minutes after admission. After stratification, women were randomly assigned to receive either Salbutamol intravenously or Nifedipine orally. Fifty-five women were randomized to the Nifedipine group and 47 to the Salbutamol group. As expected, both groups were compared in terms of several entry variables that play an important role in premature labour. Delivery of women in the Nifedipine group was delayed for 48 h, 7 days, and until 34 weeks gestation in 33 (60%), 26 (47%) and 21(38%) cases, respectively, compared with 31 (66%), 21(45%) and 11(23%) women in the Salbutamol group (no significant difference). Maternal side effects were significantly less common in the Nifedipine group than those in the Salbutamol group. Neonatal outcome was similar in the two groups. In conclusion, Nifedipine seems to be as effective as Salbutamol in the treatment of premature labour and is associated with less frequent side effects.

Keywords: Beta adrenergic receptor agonists; Calcium channel blockers; premature labour.

^{*}Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

^{**}Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

^{***}Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

توصف حالات المخاض (Tocolysis) للحوامل اللواتي يتعرضن لمخاض باكر، طالما لا يوجد مضادات استطباب عند الأم والجنين لاستخدامها. في أوروبا خلال العقدين الماضيين كانت الأدوية المقلدة لمستقبلات β الودية (Beta sympatomimetic drugs) هي الخيار العلاجي الأول (First Choice)، حيث أثبت أنها تطيل الحمل في حالات المخاض الباكر إذا أعطيت وريدياً (Intravenously). وحتى الآن لم تشاهد أية آثار مهددة لحياة الجنين ناتجة عن استخدام هذه الأدوية، وإن أهم الآثار الجانبية عند الأم هي الخفقان (Palpitation)، رجفان (Tremor)، توهج (Flashes)، غثيان (Nausea)، وإقياء (Vomitus). وهناك آثار جانبية خطيرة تهدد الجهاز القلبي الوعائي والجهاز الرئوي مثل تغيرات في الضغط الدموي، عدم انتظام في دقات القلب، وذمة رئوية، والبعض منها يسبب الوفاة (Lethal) [1,2].

العديد من الدراسات تم إجراؤها من أجل اكتشاف طرق علاجية أخرى مثل المقارنة بين المعالجة الفموي والوريدي. جرعات مختلفة من الدواء واستخدام مقلدات بيتا مشاركة مع أدوية أخرى [3,4,5]، فضلاً عن ذلك فإن فعالية وأضرار الأدوية الأخرى تمّ مقارنتها مع تلك المقلدة ل B الودية السلبوتامول (Salbutamol) [4,5,6,7,8,9].

وُجِدَ أن النيفيديبين (Nifedipine) - دواء حاصر لدخول شوارد الكالسيوم ضمن الليف العضلي - عبارة عن خيار علاجي ممتاز حيث إنه لا يحصر تدفق (Influx) شوارد الكالسيوم الخارج خلوية عند غشاء خلية الليف العضلي الرحمي فقط، كذلك فإنه يتداخل في عمله مع البروتينات الرابطة للكالسيوم. حيث إن التقلصات الرحمية كما في أي ليف عضلي أملس يعتمد على الكالسيوم الحر في السيتوبلازما. النيفيديبين يرخي بشكل مباشر الليف العضلي الرحمي وبذلك يثبط التقلصات الرحمية.

العديد من الدراسات غير العشوائية والعشوائية تقترح أن استخدام النيفيديبين في تثبيط المخاض الباكر ذو فعالية ممتازة وله آثار جانبية أقل على الأم و الجنين [5,6,10,12]. على كل حال، في جميع الدراسات كانت أعداد المريصات صغيرة جداً لكي تثبت الفعالية المتساوية بين النيفيديبين والأدوية المقلدة للودي "السالبوتامول"، حيث أقمنا دراسة عشوائية لمقارنة فعالية وأمان كلاً من النيفيديبين والسالبوتامول وتقييم الآثار الجانبية على الأم وعلى الوليد (Neonatal outcome).

أهمية البحث:

تحدث الولادات الباكرا بنسبة 7-9% من جميع الولادات، وحتى أنها قد تزايدت في السنوات الأخيرة. أكثر من ذلك تعد الولادات الباكرا أكثر الحالات المترافقة مع حدوث نسبة مراضة و وفيات مرتفعة لدى حديثي الولادة عندما نستثني التشوهات الخلقية. إن حديثي الولادة بأعمار أقل من 31 أسبوع حملي معرضين أكثر من غيرهم إلى حدوث الضرر الحسي والعصبي. على الرغم من التقدم في طب الأطفال لحديثي الولادة والخدج إلا إنه ما يزال بعيداً عن النجاح الكامل وذلك بسبب تعدد الأمراض البيولوجية والسلوكية والاجتماعية.

هدف البحث:

هو مقارنة فعالية استخدام كل من النيفيديبين (Nifedipine) والسالبوتامول (Salbutamol) في تثبيط المخاض الباكر، والآثار الجانبية على الأم و على الوليد.

طريقة البحث ومواده:

بين عام 2004 ومنتصف عام 2006، (102) حامل لديهن مخاض باكر بين عمر حملي 24 ونهاية 34 أسبوع، تم قبولهن في قسم النسائية والتوليد - مشفى الأسد الجامعي - جامعة تشرين.

المخاض الباكر:

عُرف بأنه وجود تقلصتين رحميتين على الأقل خلال 10 دقائق وتستمر لأكثر من 60 دقيقة من زمن قبولها في القسم.

في هذه الدراسة تم شمل الحوامل التوأمية ومريضات انبثاق الأغشية الباكر وكذلك تم استبعاد الحوامل اللواتي يوجد لديهن:

- 1- توسع لعنق الرحم $< 5 \text{ cm}$.
- 2- استسقاء أمينوسي.
- 3- تشوهات جنينية.
- 4- علامات لشدة جنينية . (Fetal Distress)
- 5- الشك بوجود إنتان داخل الرحم أو وجود نقص نمو جنيني داخل الرحم (Intra Uterine Growth Retardation)

أو أي حالة مرضية تشكل مضاد استنطاب Contraindication لاستخدام أي من الدوائين مثل (إنتان داخل الرحم - نظم قلب الجنين غير الطبيعي Fetal Heart rate - استسقاء أمينوسي Poly Hydramnios - أو لديهن نزف دموي شديد) .

بعد أن سُخِّص المخاض الباكر تمّ تصنيف الحوامل بالشكل الآتي:

- 1- قبل أو بعد 30 أسبوع حملي.
 - 2- حوامل مع غشاء أمينوسي سليم أو مبنوق.
 - 3- حمل مفرد أو توأمي.
 - 4- هل تلقّت علاج مثبط للتقلصات (خاصةً مقلدات β) مسبقاً أم لا.
- كل مجموعة سابقة كان لها تأثير في خطورة المخاض الباكر.
- تمّ إجراء تخطيط قلب الجنين الكهربائي Electro Cardiac Gram (ECG) لكل حامل في أثناء القبول وبعد 24 ساعة من العلاج.
 - معدل ضربات قلب الجنين والفعالية التقلصية للرحم تم تسجيلها بشكل متواصل باستخدام (ECG) بشكل متواصل أول ساعتين من العلاج وبشكل يومي فيما بعد.
 - تمّ أخذ عينة للزرع من عنق الرحم والبول لكشف المجموعات الحاملة للعقديات مجموعة β .
 - تمّ مراقبة ضغط الدم والنبض عند بدء العلاج وكل 15 دقيقة حتى ساعتين ثم كل 8 ساعة فيما بعد.
 - تمّ قياس تعداد كامل للدم (Complete Blood Count) - البروتين الإرتكاسي C (CRP) - شوارد المصل - الغلوكوز - ووظائف الكبد والكلية. عند كل حامل مقبولة في الدراسة، تمّ أخذ عينات الدم للتحليل قبل العلاج، بعد 24 ساعة من العلاج، ثم بعد 7 أيام.
 - تمّ إجراء تصويراً بالأموح فوق الصوتية قبل البدء بالعلاج.

- الحوامل في مجموعة النيفيديبين تلقين جرعة بدئية 10 مغ فموي تكرر كل 15 دقيقة 4 مرات، ثم جرعة صيانة 20 مغ كل 6 ساعات، ثم التوقف عن الاستمرار في المعالجة في حال عدم حدوث تقلصات رحمية لمدة 24 ساعة.
- الحوامل اللواتي تلقين العلاج بالسالبوتامول كان البروتوكول العلاجي المطبق على الشكل الآتي: نذاب أمبولتين سالبوتامول (4 مغ) في ليتر سيروم ملحي أي بتركيز (4 مكغ/مل) ويبدأ التسريب بمعدل 15 نقطة /د (3 مكغ/د) على أن تزداد 4 نقطة/د (0.8 مكغ/د) كل 15-20 دقيقة حتى تتوقف التقلصات الرحمية حيث يحافظ على عدد النقط/الدقيقة والتي توقف عندها المخاض ويستمر التسريب الوريدي بعدها 24 ساعة، ولا يوقف التسريب الوريدي قبل الانتقال إلى المعالجة الفموية قبل 30 دقيقة من إيقاف التسريب الوريدي.
- تعرف الاستجابة البدئية (Intial Response) بأن يتم تثبيط للتقلصات الرحمية خلال ساعتين من العلاج وإلا يعتبر أن العلاج قد فشل وتتلقى الحامل الدواء الموصى به للمجموعة المقارنة الأخرى مشاركة، وإذا كان الدواء المضاف الثاني غير فعال فإن الحامل يتم استثنائها من الدراسة وعندها نضيف دواء جديد "خط علاجي ثالث" مثل الإندوميناسين بجرعة 50 مغ كل 8 ساعات.
- جميع المريضات في كلا المجموعتين تم إعطائهن الديكساميتازون (Dexametazon) 12 مغ عضلي على أن تعاد بعد 24 ساعة وذلك من أجل إنضاج رئتي الجنين، وفيما بعد تعاد هذه الجرعة بعد أسبوع وهكذا حتى نهاية 34 أسبوع حملي.
- إن حاملات الزمرة الجرثومية العقديات β (Streptococcus β) أعطوا الصادات الحيوية المناسبة قبل البدء بالعلاج
- بشكل عام العلاج الدوائي المثبط للمخاض يوقف بعد نهاية الـ 34 أسبوع حملي وبشكل مبكر في حال توقف للمخاض الباكر لمدة 24 ساعة من دون أي تقلصة رحمية حيث يبدأ العلاج عند زمرة السالبوتامول (4 مغ) ثلاث مرات يومياً، وتخفيض جرعة النيفيديبين إلى 20 مغ ثلاث مرات يومياً.
- تم عيار وتحديد شدة الآثار الجانبية بمقياس من 0 إلى 5 بعد 2 ساعة، 24 ساعة، 7 أيام من العلاج، وباستخدام قائمة قياسية.
- إن نتائج المعطيات من هذه الدراسة كانت تشمل عدة نواحي:
 - * نجاح الفعل الحال للتقلصات الرحمية (Successful Tocolysis) لأكثر من 48 ساعة، 7 أيام، وحتى نهاية 34 أسبوع من الحمل.
 - * الآثار الجانبية للأدوية المستخدمة على الأم الحامل.
 - * معلومات عن وزن حديث الولادة - مشعر أبغار (Apgar Scores) - ونسبة الوفيات عند حديثي الولادة. وقورنت تلك المعطيات في كلا المجموعتين:
- إن البيانات المستمدة المأخوذة من المريضات من كلا المجموعتين تم تحليلها حسب اختبار ستودنت (t) (Student's t- test).
- وفرضية العدم تم فحصها باستخدام اختبار χ^2 أو Fisher's exact test وأن القيمة الإحصائية (Statistical Significance) وضعت عند $P > 0.05$.

النتائج:

(55) حامل تم اختيارهن بشكل عشوائي لاستخدام النيفيديبين كدواء مثبت للمخاض و (47) حامل استخدمن الساليوتامول.

كان متوسط العمر الحملي عند مجموعة النيفيديبين (29.4) أسبوع حملي، وعند مجموعة الساليوتامول (28.4) أسبوع حملي وهناك مجموعة من العوامل الالدية التي تؤثر في نتائج العلاج بحالات المخاض سواء النيفيديبين أو الساليوتامول، توزعت بشكل متساوي تقريباً في كلتا المجموعتين وهذه العوامل تم إيضاحها بشكل مفصل في الجدول رقم (1).

الجدول رقم (1) الصفات الالدية للمريضات المختارات بشكل عشوائي لتلقي العلاج بالنيفيديبين أو الساليوتامول

التصنيف	النيفيديبين n=55	الساليوتامول n=47
العمر "سنة" (mean. (S.D)) *	4.8 ± 29.8	4.9 ± 29.3
العمر الحملي عند القبول (n.(%)) ما بين 24-28 أسبوع حملي ما بين 28-30 أسبوع حملي ما بين 30-34 أسبوع حملي	15 25 % 19 34 % 21 38 %	16 34 % 13 28 % 18 38 %
السوابق الالدية (n.(%)) عدد الخروسات عدد الولادات	23 42 % 32 58 %	21 45 % 26 55 %
انبتاق الأغشية الباكر (n.(%))	22 40 %	22 47 %
استخدام أدوية حالة للمخاض سابقاً (n.(%))	23 42 %	22 47 %
اتساع عنق الرحم > 2 سم (n.(%))	48 87 %	40 85 %
اتساع عنق الرحم < 2 سم (n.(%))	7 13 %	7 15 %
حمل توأمي (n.(%))	12 22 %	12 26 %

* (mean. (S.D)) = (المتوسط. (الإنحراف المعياري))

حيث إن النجاح في حل المخاض لأكثر من 48 ساعة تم الحصول عليه عند 60% (33/ 55) من مريضات مجموعة النيفيديبين، وعند 66% (31/ 47) من مريضات مجموعة الساليوتامول.

وتأخير الولادة إلى ما بعد 7 أيام 47 % (26/ 55) من مريضات مجموعة النيفيديين، و 45 % (21/ 47) من مريضات مجموعة السالبتامول، وتأخير الولادة إلى ما بعد 34 أسبوع تم الحصول عليه عند 38 % (21/ 55) عند مريضات مجموعة النيفيديين و 23 % (11/ 47) عند مريضات مجموعة السالبتامول وهذا موضح في الجدول رقم (2).

الجدول رقم (2) إطالة مدة الحمل لدى جميع المريضات بالنسبة لمجموعة العلاج "النيفيديين - السالبتامول"

P*	النسبة المئوية	السالبتامول n=47	النسبة المئوية	النيفيديين n=55	مدة إطالة الحمل
Ns**	% 66	31	% 60	33	< 48 ساعة
ns	% 45	21	% 47	26	< 7 أيام
ns	% 23	11	% 38	21	< 34 أسبوع

** ns: غير مهم إحصائياً

: P * مستوى الأهمية

كذلك تم تقييم التأثير الحال للمخاض للمجموعات الفرعية التي وضعت اعتماداً على الخصائص الوالدية التي تؤثر على الفعل الحال للمخاض كما هو موضح في الجدول رقم (1) وكانت النتائج جميعها تدل على عدم وجود اختلاف مهم .

وبالنسبة للمجموعة الفرعية التي تضم المريضات ذوات الحمل التوأمي جدول رقم (3) حيث وجد أن التأثير المؤجل للولادة للنيفيديين لما بعد 34 أسبوع يمثل ثلاثة أضعاف مثيله لدى مجموعة السالبتامول.

الجدول رقم (3) مدة إطالة الحمل لدى مريضات الحمل التوأمي

p	النسبة المئوية	السالبتامول n=12	النسبة المئوية	النيفيديين n=12	مدة إطالة الحمل
ns	% 58	7	% 58	7	< 48 ساعة
ns	% 58	7	% 50	6	< 7 أيام
ns	% 8	1	% 20	3	< 34 أسبوع

وبالنسبة للحمول المفردة جدول رقم (4) فكانت القيم متقاربة جداً ولا يوجد فرق إحصائي مهم.

الجدول رقم (4) مدة إطالة الحمل لدى الحمل المفرد

p	النسبة المئوية	السالبتامول n=22	النسبة المئوية	النيفيديين n=43	مدة إطالة الحمل
ns	% 68	15	% 50	11	< 48 ساعة
ns	% 36	8	% 27	6	< 7 أيام
ns	% 14	3	% 9	2	< 34 أسبوع

وبالنسبة لمريضات انبثاق الأغشية الباكر جدول رقم (5) فهناك تفوق بسيط لدواء الساليبوتامول عن دواء النيفيديين في إطالة مدة الحمل سواء لما بعد 48 ساعة، 7 أيام، ولما بعد الـ 34 أسبوع حملي.

الجدول رقم (5) مدة إطالة الحمل لدى الحوامل اللواتي لديهن انبثاق الأغشية الباكر عند قبولهن في المشفى

P	النسبة المئوية	الساليبوتامول n=22	النسبة المئوية	النيفيديين n=22	مدة إطالة الحمل
ns	% 68	15	% 50	11	<48 ساعة
ns	% 36	8	% 27	6	<7 أيام
ns	% 14	3	% 9	2	<34 أسبوع

وبالنسبة للمريضات اللواتي تتناولن (Beta Sympathomimetic Drugs) قبل قبولهن المشفى جدول رقم (6) فإن هناك تفوق واضح لدواء النيفيديين على دواء الساليبوتامول في إطالة مدة الحمل لما بعد الـ 34 أسبوع حملي، حيث $p=0.07$.

الجدول رقم (6) مدة إطالة الحمل عند الحوامل المتناولات لأدوية مقلدة لـ β الأدرينالية قبل قبولهن في المشفى

P	النسبة المئوية	الساليبوتامول n=22	النسبة المئوية	النيفيديين n=23	مدة إطالة الحمل
ns	% 59	13	% 70	16	<48 ساعة
ns	% 41	9	% 57	13	<7 أيام
0.07	% 9	2	% 35	8	<34 أسبوع

أما الحوامل اللواتي لم يتناولن أدوية مقلدة لـ β الودية عند قبولهن في المشفى جدول رقم (7) كذلك لم يشاهد فرق مهم.

الجدول رقم (7) مدة إطالة الحمل عند الحوامل غير المتناولات لأدوية مقلدة لـ β الأدرينالية عند قبولهن في المشفى

P	النسبة المئوية	الساليبوتامول n=25	النسبة المئوية	النيفيديين n=32	مدة إطالة الحمل
ns	% 72	18	% 53	17	<48 ساعة
ns	% 48	48	% 41	13	<7 أيام
ns	% 36	36	% 41	13	<34 أسبوع

الحوامل بأعمار حملية > 28 أسبوع حملي جدول رقم (8) لم يشاهد فرق مهم بين الدوائين.

الجدول رقم (8) مدة إطالة الحمل عند الحوامل بأعمار حملية أقل من 28 أسبوع حملي

P	النسبة المئوية	الساليبوتامول n=34	النسبة المئوية	النيفيديين n=15	مدة إطالة الحمل
ns	% 69	11	% 53	8	<48 ساعة
ns	% 50	8	% 40	6	<7 أيام
ns	% 12	2	% 40	6	<34 أسبوع

الحوامل بأعمار حملية > 30 أسبوع حملي جدول رقم (9) لم يشاهد فرق مهم بين الدوائين.
الجدول رقم (9) مدة إطالة الحمل عند الحوامل بأعمار حملية أقل من 30 أسبوع حملي

P	النسبة المئوية	الساليوتامول n=29	النسبة المئوية	النيفيديبين n=34	مدة إطالة الحمل
ns	% 66	19	% 62	21	<48 ساعة
ns	% 45	13	% 44	15	<7 أيام
ns	% 17	5	% 32	11	<34 أسبوع

أما بالنسبة للآثار الجانبية الناتجة عن استخدام الدوائين في علاج المخاض الباكر، فقد تم تسجيل 35 حالة بنسبة (74.4%) معالجة بالساليوتامول وتعرضت لأثر جانبي واحد أو أكثر، حيث سجل تسارع النبض كأعلى نسبة للآثار الجانبية عند هؤلاء الحوامل (70.2%) وتسارع النبض الشديد (<120 نبضة/د) في حوالي (19.1%) من الحالات. ومن الآثار الجانبية الأخرى الرجفان والغثيان التي شوهدت في (12.7% و 8.5%) من الحالات على التوالي، وبالمقابل هناك معدل منخفض من الآثار الجانبية عند الحوامل المستخدمات للنيفيديبين (20%، $P > 0.001$) حيث شوهد الصداع عند حوالي (10.9%) من الحالات والغثيان وتسرع النبض عند (5.6%، 5.5%) من الحالات على التوالي.

الجدول رقم (10) الآثار الجانبية المشاهدة عند استخدام النيفيديبين والساليوتامول

الساليوتامول N(%) n=47		النيفيديبين n(%) n=55		الآثار الجانبية
(70.2)	33	(5.5)	3	تسرع نبض (<100 ن/د)
(51.1)	24	(5.5)	3	معتدل (100-120 ن/د)
(19.1)	9	-	0	شديد <120 ن/د
(12.7)	7	-	-	رجفان
(4.3)	2	(10.9)	6	صداع
(8.5)	4	(5.6)	3	غثيان
(4.3)	2	-	-	زلة تنفسية
(21.3)	10	-	-	قلق
(2.1)	1	-	-	ألم صدري
(74.4)*	35	(20%)*	11	واحد أو أكثر من الأعراض الجانبية

حيث * $P > 0.001$

إن الآثار السلبية على محصول الحمل ماحول الولادة (Perinatal outcome) كانت متشابهة تقريباً، حيث لم يشاهد اختلاطات في مرحلة الوليد خطيرة جداً مثل إنتان دم وليدي Neonatal Sepsis، التهاب كولون وأمعاء نخري Necrotising Enter colitis، أو درجة III أو VI من النزف داخل البطينات.

في مجموعة النيفيديين كان هناك 4 وفيات ما حول الولادة إحداهما وفاة مفاجئة ضمن الرحم بعمر 32 أسبوع حملي، ووفاة وليدية بسبب نقص تنسج رئوي (Pulmonary Hypoplasia) بسبب حدوث انبثاق أغشية باكر طويل المدة، ووفاة أخرى بسبب التعرض لمتلازمة الشدة التنفسية (RDS)(Respiratory Distress Syndrome)، ووفاة أخيرة بسبب وجود عيب قلبي خلقي (Congenital Heart Defect).

بينما كان هناك خمسة وفيات ما حول الولادة في مجموعة الساليوتامول، إحداهما بسبب وفاة مفاجئة ضمن الرحم بعمر 26 أسبوع حملي، وهناك وفاتين بسبب قصور تنفسي لإصابتهما بـRDS، ووفاة أخرى بسبب الخداجة الشديدة (Extreme Prematurity)، ووفاة خامسة بسبب عسرة التنسج الرئوي مع انبثاق أغشية باكر طويل المدة.

جدول رقم (11) نسبة المراضة والوفيات عند حديثي الولادة حسب مجموعة المعالجة (النيفيديين - الساليوتامول)

P	الساليوتامول n=47	النيفيديين n=55	
ns	36.1 (2.4)	36.2 (2.4)	العمر الحملي عند الولادة (يوم.أسبوع)(S.D).M)
ns	2722 (676)	2870 (475)	وزن الولادة (غرام) (S.D).M)
ns	14 (29.8)	12 (21.8)	وزن الولادة >2500 غرام (n(%))
ns	3 (604)	2 (306)	مشعر أبقار >7 بعد 5 دقائق (n(%))
ns	3 (604)	2 (306)	متلازمة الشدة التنفسية RDS (n(%))
ns	5 (1.06)	4 (7.2)	الوفيات ما حول الولادة (n(%))
ns	1 (2.1)	1 (1.8)	وفيات جنينية (n(%))
ns	4 (8.5)	3 (5.5)	وفيات عند حديثي الولادة (n(%))

((S.D).M) = (المتوسط. (الإنحراف المعياري))

الدراسات المقارنة:

في دراسة ل (Vicenc Cararach & Montse Palacio) في جامعة برشلونة، حول المقارنة بين استخدام النيفيديين و الساليوتامول. كانت أبرز النتائج حول فعالية كلا الوائين موضحة في الجول رقم (12). حيث كان عدد المريضا في كل مجموعة (40).

لجدول رقم (12) فعالية كل من النفيدبين و السالبوتامول في دراسة فيسينك ومونتسي

P	النفيدبين N=40	السالبوتامول N=40	الخصائص
ns	(2,4)36,2	(2,4)36,1	العمر الحملي عند الولادة (اسبوع، يوم) (المتوسط(الإنحراف المعياري))
ns	(25,1)29,4	(21,6)28	مدة اطالة الحمل (يوم) (المتوسط(الإنحراف المعياري))
ns	(475)2870	(676)2722	وزن الولادة (غرام) (المتوسط(الإنحراف المعياري))
ns	(5,1)2	(7,7)3	نتجة أبعاد حديث الولادة >7 خلال 5 دقائق (n%)

وأهم الآثار الجانبية في نفس الدراسة السابقة موضحة في الجدول رقم (13).

الجدول رقم (13) اهم الآثار الجانبية في دراسة فيسينك ومونتسي

النفيدبين N=40	السالبوتامول N=40	الآثار الجانبية
(5,1) 2	(71,8) 28	تسرع القلب
(5,1) 2	(51,3) 20	خفيف
–	(20,5) 8	شديد
(5,1)2	(15,4) 6	الغثيان
–	(15,1) 6	القلق
–	(5,1) 2	عسرة التنفس
–	(2,1) 1	ألم صدري
* (20,5) 8	* (76,9) 30	واحد أو أكثر من الآثار الجانبية

* 0.001>P

مناقشة النتائج:

في هذه الدراسة لم يوجد اختلاف مهم في التأثير المثبط للتقلصات الرحمية بين النيفيديين والسالبوتامول يمكن اعتباره إحصائياً، ولكن النيفيديين يسبب آثار جانبية أقل وتغيرات أقل مقارنة بالسالبوتامول.

في دراسة ل Ulmsten وزملائه عام 1980 حتى عام 1984 [5،11]، حيث كان أول من عالج المخاض الباكر باستخدام النيفيديين، وجميع الحمول كانت مفردة وبأعمار حملية ما بين 28 و 33 أسبوع حملي مع أغشية أمينوسية سليمة، في حوالي 80-100 % من الحالات كان هناك تأخير في الولادة لأكثر من 72 ساعة. وأظهرت الدراسات العشوائية السابقة تأثير حال للمخاض ناجحاً لفترات زمنية مختلفة [6 و 7 و 8 و 9 و 12]. حيث تم تأخير الولادة لمدة 48 ساعة و 72 ساعة في حوالي 56-84 % و 68 % من الحالات على التوالي في مجموعة النيفيديين ومقارنة ب(42-77 %) و 69 % في مجموعة الأدوية المقلدة لبيتا الودية Beta Sympathic Memietic Drugs ولفترات طويلة مثل 7 أيام وحتى 36 أسبوع حملي، فإن البيانات في مجموعة النيفيديين كانت (63-70 %) و (41-50 %) على التوالي، مقارنة مع مجموعة الأدوية المقلدة لبيتا الودية (63-72 %) و (43-52 %) على التوالي، وكانت أرقام الحوامل في هذه الدراسات تتفاوت ما بين 42 حامل إلى 185 حامل. بعض الدراسات شملت الحوامل مع انبثاق أغشية باكر [10] وحمول توأمية [8] ولكن العديد من تلك الدراسات لم تشمل تلك الحوامل [8، 12، 13].

قام Glock و Morales [14] بدراسة لتحديد فعالية وأمان استخدام النيفيديين مقارنة مع سلفات المغنيزيوم في تثبيط المخاض الباكر، كلا الدوائين كانا متساويي الفعالية في تثبيط المخاض الباكر وتأخير الولادة لأكثر من 48 ساعة، (92 %) في مجموعة النيفيديين مقارنة مع (93 %) في مجموعة سلفات المغنيزيوم. أظهرت دراستنا نسب منخفضة في تأجيل الولادة لأكثر من 48 ساعة و 7 أيام أو حتى بعد 34 أسبوع حملي. على كل حال، فإن دراستنا كانت تشمل الحوامل مع انبثاق أغشية باكر والحمول التوأمية حيث الدراسات السابقة أغلبها لم تشمل مثل أولئك الحوامل، كذلك شملت الدراسة الحوامل اللواتي تناولن أدوية مقلدة لبيتا الودية قبل تطبيق البروتوكول العلاجي لديهن.

كذلك العديد من الدراسات أظهرت نتائج مختلفة بسبب المعايير القاسية والمختلفة المتبعة في تعريف المخاض الباكر ومن هن اللواتي تشملهن تلك المعايير، وجميعها أظهرت أن النيفيديين كمثبط للمخاض الباكر مكافئ في الفعالية للسالبوتامول، وفي دراسة ل Higby وزملائه عام 1993 استنتجت أن الأدوية المقلدة لبيتا الودية يمكنها أن توقف التقلصات الرحمية المبكرة لمدة من 24 إلى 48 ساعة، حيث إن المبدأ الأساسي في تثبيط المخاض الباكر هو تأخير حدوث الولادة لعدة أيام حتى يتم تحفيز نضج الرئتين للجنين.

إن الآثار الجانبية الوالدية كانت أقل بشكل واضح ومهم في مجموعة النيفيديين مقارنة مع مجموعة السالبوتامول وهذا مطابق للنتائج المأخوذة من الدراسات السابقة [6، 7، 8، 9، 12]. وعلى الرغم من أنه في بعض الدراسات كانت التوهج والصداع أكثر شيوعاً في مجموعة النيفيديين [13]، ويسبب ميل الأدوية الحاصرة للكلس أن يكون لها تأثير موسع وعائي وكذلك تأثير سلبي في القوة العضلية القلبية، ولذلك فإن التأثيرات الجانبية الهيموديناميكية يجب أن تُقِيم

بشكل دقيق، حيث معظم الدراسات أظهرت إن هناك انخفاض في الضغط الانبساطي والضغط الانقباضي بعد التطبيق الفموي للنيفيديبين [5، 6، 8، 10، 12، 13]. وعلى كل حال تلك التأثيرات لم يكن لها أهمية سريرية أو إحصائية تذكر.

إن الدراسات السريرية السابقة لم تُظهر أي تأثيرات جانبية سلبية خطيرة في الولدين حديثي الولادة تُنسب إلى النيفيديبين، وأربع دراسات لم تشاهد اختلاف مهم على نتائج محصول الحمل في كلا المجموعتين المدروستين [6، 7، 13]، وفي دراستنا لم نشاهد أي اختلاف مهم في وزن الولدان في كلتا المجموعتين.

الاستنتاجات:

- 1- أظهرت دراستنا بعض الأدلة بأن النيفيديبين ذو فعالية مكافئة للسالبوتامول في علاج المخاض الباكر.
- 2- إن الآثار الجانبية الوالدية هي أقل شدة عند المريضات المستخدمات للنيفيديبين من المريضات المستخدمات للسالبوتامول.
- 3- لم نشاهد أي اختلاف مهم على نتائج محصول الحمل في كلا الدوائين المستخدمين في هذه الدراسة.

التوصيات:

يفضل استخدام دواء النيفيديبين فمويا كخط علاجي أول في تثبيط المخاض الباكر لسهولة استخدامه وفعاليتيه والأهم من ذلك آثاره الجانبية الأقل حدوثا لدى الأم الحامل من الأدوية المقلدة ل B الودية وخاصة السالبوتامول.

المراجع:

1. HAWKER, F.C. - *Pulmonary oedema associated with betasympathomimetic treatment of premature labor*. Anaesth Intensive Care. Vol.12, 1984, pp. 143–151.
2. BENEDETTI, T.J. - *Maternal complications of parenteral betasympathomimetic therapy for premature labor*. Am J Obstet Gynecol. Vol.145,1983, pp. 1–6.
3. HIGBY, K.; XENAKIS, E.M. -*Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety*. Am J Obstet Gynecol. Vol.168,1993, pp132-136.
4. HILL, W.C. -*Risks and complications of tocolysis*. Clin Obstet Gynecol. Vol. 38, 1995, pp. 725–745.
5. ULMSTEN, U. -*Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist*. Arch Gynecol. Vol. 236,1984, pp. 69–72.
6. KUPFERMINE, M. ; LESSING, J.B.; YARON, Y. - *Nifedipine versus Salbutamol for suppression of preterm labour*. Br J Obstet Gynecol. Vol. 100, 1993, pp. 1090–1094.
7. FERGUSON, D.E.; DYASON, D. - *A comparison of tocolysis with nifedipine or salbutamol: Analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome*. Am J Obstet Gynecol. Vol. 163,1990, pp. 105–111.
8. MEYER, W.R.; RANADALL, H.W.; GRAVES, W.L. - *Nifedipine versus Salbutamol for suppressing preterm labour*. J Reprod Med. Vol. 35,1990, pp. 649–653.
9. BRACERO, L.A.; LEIKIN, E. - *Comparison of nifedipine and salbutamol for the treatment of preterm labor*. Am J Perinatol. Vol. 86,1991, pp. 365–369.
10. FERGUSON, J.E.; DYSON, D.C. - *Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and salbutamol tocolysis*. Am J Obstet Gynecol. Vol. 161, 1989, pp. 788–795
11. ULMSTEN, U.; ANDERSSON, K.; WINGERUP, L. -*Treatment of premature labour with the calcium antagonist nifedipine*. Arch Gynecol. Vol. 229,1980, pp. 1–5.
12. READ, M.D.; WELBY, D.E. - *The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour*. Br J Obstet Gynecol. Vol. 93,1986, pp. 933–937.
13. GLOCK, J.L.; MORALES, W.J. - *Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomised study*. Am J Obstet Gynecol. Vol. 169,1993, pp. 960–964