Nifedipine Compared with Magnesium Sulfate for Management of Preterm Labor

Dr. Lina Ramadan*

(Received 3 / 2 / 2020. Accepted 8 / 3 / 2020)

□ ABSTRACT □

A Randomized Clinical Trial was Conducted in Tishreen Hospital in Latakia, it Included 100 Pregnant Women with Gestational Age of 42–32 weeks with Preterm Labor.

The Patients were Divided into two Groups; Group A (n=50) Received Oral Nifedipine, and Group B (n=50) Received Intravenous Magnesium Sulfate.

The Success Rate of Nifedipine for Inhibiting Labor During First 48 Hours of Treatment was (86%), While Success Rate of Magnesium Sulfate Therapy was (87%).

The Average Period of Time Until the Disappearance of Uterine Contractions from The Start of Treatment was Lower in Women Treated with Nifedipine than in Women Treated with Magnesium Sulfate.

The Period of Inhibition of Labor was 8,4 Days for Group A (Nifedipine) Compared with 3,8 Days for Group B (Magnesium Sulfate).

The Total Side Effects of Medication Were found to be Lower in Patients Receiving Oral Nifedipine Than those who were receiving Magnesium Sulfate

Key Words : Preterm Labor – Nifedipine – Magnesium Sulfate

*** Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

مقارنة فعالية النيفيدبين وسلفات المغنيزيوم في تدبير المخاض الباكر

د. لينا رمضان*

(تاريخ الإيداع 3 / 2 / 2020. قُبِل للنشر في 8 / 3 / 2020)

□ ملخّص □

أجريت دراسة سريرية عشوائية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، تضمنت الدراسة ١٠٠ سيدة حامل بعمر حملي ٢٤-٣٢ أسبوع حملي راجعن بشكوى مخاض باكر

تم تقسيم المريضات إلى مجموعتين : المجموعة A (n=50) أعطين النيفيدبين بالطريق الفموي، والمجموعة B (n=50) أعطين سلفات المغنيزيوم بالطريق الوريدي.

كانت نسبة نجاح النيفيدبين في إيقاف المخاض لمدة 48 ساعة (86%) مقارنة مع سلفات المغنيزيوم (78%)

وكانت المدة اللازمة لغياب التقلصات بعد بدء العلاج بالنيفيدبين أقل مما هي عليه بعد بدء العلاج بسلفات المغنيزيوم

وكانت مدة تثبيط المخاض ٨,٤ يوم في مجموعة النيفيدبين مقابل ٣,٨ يوم في مجموعة سلفات المغنيزيوم

الآثار الجانبية كانت أقل بشكل عام في مجموعة المريضات اللواتي تلقين العلاج بالنيفيدبين الفموي مقارنة مع مجموعة المريضات اللواتي تلقين العلاج بسلفات المغنيزيوم الوريدي

كلمات مفتاحية : مخاض باكر- نيفيدبين – سلفات المغنزيوم

* **مدرسة – قسم التوليد وأمراض النساء – كلية الطب البشري – جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.**

مقدمة :

يعرف المخاض الباكر (Preterm Labor) بحصول تقلصات رحمية منتظمة تؤدي إلى حصول اتساع وإمحاء في عنق الرحم قبل الأسبوع ٣٧ أسبوع حملي، وقد تؤدي هذه التقلصات إلى ولادة الجنين [١].

يعتمد في تشخيص المخاض الباكر على معايير الكلية الأمريكية للتوليد وأمراض النساء ACOG 1997 سواء كانت الأغشية متمزقة أم لا، وهذه المعايير هي :

- تقلصات رحمية خلال ٢٠ دقيقة أو ٨ تقلصات خلال ٦٠ دقيقة
- عنق رحم آخذ بالاتساع لأكثر من ١ سم
- إمّحاء عنق الرحم بنسبة ٨٠% أو أكثر

وتعرف الولادة الباكرة (Preterm Birth) بحدوث الولادة بين الأسبوع ٢٠-٣٧ حملي، وهي متلازمة متعددة الأسباب [٢]، وتبقى مجهولة السبب في ٥٠% من الحالات، وقد ازدادت نسبتها حالياً إلى حوالي ١٥ مليون حالة بالسنة [٣]، بمعدل ٣-٩% من الولادات، وقد عزيت هذه الزيادة إلى زيادة معدل الحمول المتعددة وزيادة التداخلات التوليدية وتحسن تشخيص المخاض الباكر بدقة واستعمال الأمواج فوق الصوتية للتأكد من عمر الحمل [٤].

وتعد الولادة الباكرة من أهم أسباب المراضة والوفيات للولدان حول الولادة، حيث تشكل حوالي ٧٠-٨٠% من وفيات الولدان وغالباً بسبب متلازمة الكرب التنفسي الحاد والنزف داخل البطينات [٥].

لذلك كان لا بد من إيجاد أفضل السبل لتثبيط المخاض الباكر وتحسين النتائج التوليدية، وإن التدخل الأكثر فعالية لتحسين النتائج التوليدية عند سيدة في حالة مخاض باكر هو إعطاء الستيروئيدات القشرية وتأجيل الولادة ٤٨ ساعة إذا أمكن بهدف إنضاج رئة الجنين وتجنب متلازمة الكرب التنفسي الحاد عند الوليد [٦-٧]، ومن أجل توفير تلك الفترة الزمنية اجتهدت الدراسات لإيجاد الدواء الفعال الذي يوقف المخاض وتقصي الآثار الجانبية الناجمة عن التطبيق.

منذ مطلع الثمانينات استعملت مقلدات بيتا كعلاج أساسي [٨] واعتبرت من العوامل الوحيدة المرخصة لعلاج المخاض الباكر في العديد من البلدان، لكن بسبب آثارها الجانبية سواء على الحامل أو الجنين والحاجة للمراقبة الدقيقة ولا سيما أثناء التسريب الوريدي، اتجهت الدراسات الحديثة لاستعمال أدوية أسهل استعمالاً وأكثر فعالية وأقل آثاراً جانبية، ومنها حاصرات الكالسيوم وسلفات المغنيزيوم.

النيفيديبين : Nifedipine

هو حاصر لقنوات الكالسيوم حيث يمنع دخول الكالسيوم إلى العضلة الرحمية الملساء فيخفف التقلصات الرحمية، وله دلالة جيدة على تأثيراته الجيدة حل المخاض أثناء الطور الفعال للمخاض الباكر وفي إطالة عمر الحمل.

آثاره الجانبية قليلة وناتجة عن التوسع الوعائي المحيطي وتتضمن : (الصداع – التوهج – هبوط الضغط الخفيف – الدوار – الوذمة المحيطية)، وهو سهل الاستعمال يعطى فموياً وقد يسبب نقص أكسجة مؤقت لدى الجنين موافق لهبوط الضغط لدى الأم [٩].

سلفات المغنيزيوم : Magnesium Sulfate

يقوم المغنيزيوم بإرخاء العضلات الرحمية الملساء حيث يحل محل الكالسيوم وقد ينقص أيضاً من كمية الكالسيوم الخلوي بفرط استقطاب غشاء الخلية، وهو شائع الاستخدام في أمريكا ولكنه نادر الاستخدام في بريطانيا.

تركيزه المصلي قليل وقد يسبب السمية بمستويات متعددة لدى مختلف النساء،ويعطى عن طريق التسريب الوريدي، ويتطلب إعطاؤه مراقبة دقيقة للإدرار البولي والضغط الشرياني والمنعكسات الوترية العميقة والتنفس.

وهو يجتاز المشيمة بسرعة وقد يؤدي لنفس التأثيرات السمية على الجنين [١٠].

ولذلك يبقى اختيار الدواء المثالي لحل المخاض موضع نقاش. وهدف الدراسات حالياً إيجاد الدواء الحال للمخاض الأكثر أماناً وفعالية والأقل آثار جانبية وكلفة مادية.

أهمية البحث وأهدافه :

أهمية البحث : كثرة انتشار حالات المخاض الباكر بين المريضات المراجعات لقسم التوليد، وعدم وجود خطة واضحة لاستخدام حالّات المخاض بسبب قلة الدراسات.

أهداف البحث : مقارنة فعالية الآثار الجانبية للاستخدام الفموي للنيفيديبين مع الاستخدام الوريدي لسلفات المغنيزيوم في تدبير المخاض الباكر بعمر حملي (٢٤-٣٢) أسبوع حملي.

طرائق البحث ومواده :

أجريت الدراسة على ١٠٠ سيدة حامل بعمر حملي (٢٤-٣٢) أسبوع، مشخص لديهن مخاض باكر من مراجعات قسم التوليد في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية في الفترة بين (آب ٢٠١٧ – آب ٢٠١٨)

طرق البحث :

دراسة مريضات المخاض الباكر المراجعات لقسم التوليد وأمراض النساء بعمر حملي (٢٤-٣٢) أسبوع بـ :

- تشخيص حالة المخاض الباكر وفق ACOG 1997
- تحديد العمر الحملي حسب موعد آخر دورة طمثية، وارتفاع قعر الرحم والتصوير الصدوي
- مراقبة التقلصات الرحمية خلال ٢٠ دقيقة ونبض الجنين بواسطة Cardio Tocograph
- تقييم تبدلات عنق الرحم (الاتساع والإمّحاء)

معايير اختيار المرضى :

- تقلصات رحمية بمعدل ٢ تقلصة خلال ١٠ دقائق تستمر ٣٠ ثانية على الأقل.
- اتساع عنق الرحم < ٤-٥ سم.
- إمّحاء عنق الرحم < ٥٠-٦٠ % مع قوام ليّن.

معايير استبعاد المرضى :

- انبثاق أغشية باكر.
- وجود نزف مهبلي.
- اتساع عنق الرحم > ٥ سم
- إمّحاء > ٦٠ %.
- عدم انتظام ضربات قلب الجنين وحالات تألم الجنين.
- هبوط الضغط الشرياني لأقل من ٩٠ ملمز.
- المصابات بأمراض قلبية.

تم تقسيم الحوامل إلى مجموعتين :

المجموعة الأولى : ٥٠ مريضة يطبق لديهن النيفيدبين جرعة بدئية ٢٠ ملغ (مضغ أو طحن لتحسين الامتصاص) ثم ٢٠ ملغ بعد ٣٠ دقيقة في حال استمرار التقلصات ثم ٢٠ ملغ كل ٦ ساعات لمدة ٤٨ ساعة (جرعة قصوى ١٦٠ ملغ خلال ٢٤ ساعة)، مع مراقبة الضغط والنبض قبل إعطاء الجرعة والاستمرار بالمراقبة كل ساعة.

المجموعة الثانية : ٥٠ مريضة يطبق لديهن سلفات المغنيزيوم بجرعة تحميل ٤ غ تسريب وريدي مع المحافظة على جرعة ٢غ / ساعة حتى تتوقف التقلصات الرحمية مع مراقبة الإدرار البولي والضغط الشرياني والمنعكسات والتنفس.

مع مراعاة ما يلي في المجموعتين :

- إعطاء كل من المجموعتين ١٢ ملغ ديكساميثازون عضلي مع إعادة الجرعة بعد ٢٤ ساعة في حال توقف المخاض.
- مراقبة نبض الجنين كل نصف ساعة وإجراء NST كل ٦ ساعات.
- تقييم الاستجابة البدئية للمعالجة بانخفاض عدد التقلصات الرحمية أو زوالها خلال ٢ ساعة من بدء العلاج، وإلا تعد المعالجة فاشلة بالطريقين.

تم إجراء دراسة إحصائية باستخدام الاختبارات الاحصائية التالية :

- اختبار Chi-square لمقارنة النسب المئوية بين المجموعتين المدروستين.
- اختبار Two Sample T لمقارنة متوسط المتغيرات بين مجموعتي الدراسة.
- الفروق عند عتبة الدلالة P Value ≤ ٠,٠٥ اعتبرت هامة إحصائياً.
- تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Stata (Version 6.0)

(١-١) مقارنة توزع عمر السيدات وعمر الحمل وخصائص عنق الرحم من حيث الاتساع والإمّحاء بين مجموعتي الدراسة:

الجدول (١) مقارنة توزع عمر الحامل وعمر الحمل وحالة عنق الرحم بين مجموعتي الدراسة

		الدواء المستخدم				
		سلفات المغنيزيوم		النيفيدبين		
		Mean	SD	Mean	SD	P Value
العمر	سنة	26.78	5.20	27.78	5.13	0.3351
عمر الحمل	أسبوع	28.40	2.50	28.26	2.39	0.7752
اتساع عنق الرحم	سم	3.25	0.57	3.07	0.67	0.157
إمّحاء عنق الرحم	%	0.34	0.07	0.34	0.07	0.8346

من الجدول (١) لم نلاحظ وجود فروق هامة من الناحية الاحصائية فيما يتعلق بتوزيع كل من عمر السيدات والعمر الحملي وحالة عنق الرحم بين المجموعتين المدروستين (درجة الأهمية الاحصائية > ٥ %)

(١-٢) مقارنة توزع عدد الحمول وعدد التقلصات الرحمية خلال ٢٠ دقيقة بين مجموعتي الدراسة :

الجدول (٢) مقارنة توزع عدد الحمول وعدد التقلصات الرحمية خلال ٢٠ دقيقة بين مجموعتي الدراسة

		الدواء المستخدم				
		سلفات المغنيزيوم		النيفيدبين		
		n	%	n	%	P value
الحامل	خروس	18	36	17	34	0.834
	ولود	32	64	33	66	
التقلصات الرحمية خلال ٢٠ دقيقة	٣	42	84	47	94	0.237
	٤	7	14	3	6	
	٥	1	2			

يظهر في الجدول (٢) التشابه بين مجموعتي الدراسة من خلال نسبة الخروسات والولودات وكذلك التشابه بعدد التقلصات الرحمية

(١-٣) مقارنة نتائج العلاج في تثبيط المخاض بين كل من مجموعتي الدراسة :

الجدول (٣) مقارنة نتائج العلاج في تثبيط المخاض بين مجموعتي الدراسة

		الدواء المستخدم				
		سلفات المغنيزيوم		النيفيدبين		
		n	%	n	%	P Value
تثبيط المخاض	نعم	39	78	43	86	0.298
	لا	11	22	7	14	

يظهر في الجدول (٣) أن نسبة تثبيط المخاض قد بلغت ٨٦ % في مجموعة النيفيدبين مقابل ٧٨ % في مجموعة سلفات المغنيزيوم، ولكن هذا الفرق لم يكن هاماً من الناحية الإحصائية (P=0.289)

(١-٤) مقارنة الزمن المستغرق لزوال التقلصات الرحمية بين مجموعتي الدراسة :

الجدول (٤) مقارنة الزمن المستغرق لزوال التقلصات الرحمية

		الدواء المستخدم				
		سلفات المغنيزيوم		النيفيدبين		
		mean	SD	mean	SD	P Value
الفترة الزمنية منذ بدء العلاج حتى زوال التقلصات الرحمية	دقيقة	56.9	17.2	43.4	14.5	0.0002

يظهر في الجدول (٤) أن متوسط الفترة الزمنية منذ بدء العلاج حتى زوال التقلصات الرحمية كانت أقل عند السيدات المعالجات بالنيفيدبين منه عند المعالجات بالمغنيزيوم وكان هذا الفرق هام من الناحية الاحصائية (P=0.0002)

(١-٥) دراسة تثبيط المخاض لأكثر من ٤٨ ساعة بين مجموعتي الدراسة :

الجدول (٥) دراسة تثبيط المخاض لأكثر من ٤٨ ساعة

		الدواء المستخدم				
		سلفات المغنيزيوم		النيفيدبين		
تثبيط المخاض لأكثر من ٤٨ ساعة		mean	SD	mean	SD	P Value
	يوم	3.8	2.5	8.4	2.49	0.01

يظهر في الجدول (٥) أنه قد تم تثبيط المخاض لمدة ٨.٤ يوم في مجموعة النيفيدبين مقارنة مع ٣.٨ يوم في مجموعة المغنيزيوم مع فارق هام إحصائياً (P=0.01)

(١-٦) دراسة الآثار الجانبية للأدوية المستخدمة

الجدول (٦) دراسة الآثار الجانبية للأدوية المستخدمة

		الدواء المستخدم				
		سلفات المغنيزيوم		النيفيدبين		
		n	%	n	%	P Value
الأثار الجانبية	غثيان	2	4	10	20	
	زلة تنفسية	0	0	2	4	
	إقياء	0	0	1	2	
	صداع	0	0	5	10	
	غياب منعكس الداغصة	10	20	0	0	
	تثبيط تنفس	6	12	0	0	
	توهج	33	66	1	2	
	هبوط الضغط < ٨٠ ملمز	7	14	14	28	
عدد الأثار الجانبية	0	9	18	20	40	0.128
	1	24	48	19	38	
	2	13	26	9	18	
	3	3	6	2	4	
	4	1	2			

يظهر في الجدول (٦) اختلافاً واضحاً بالآثار الجانبية بين الدوائين المستخدمين فيما كان التوهج هو الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً عند مجموعة المغنيزيوم (٦٦%) وكان هبوط الضغط لأقل من ٨٠ ملمز هو الأكثر شيوعاً عند مجموعة النيفيدبين (٢٨%) ولم يختلف عدد الآثار الجانبية الأخرى بشكل هام إحصائياً بين المجموعتين.

النتائج :

١- بلغت نسبة تثبيط المخاض ٨٦% عند السيدات المعالجات بالنيفيدبين مقابل ٧٨% عند السيدات المعالجات بسلفات المغنيزيوم ولكن لم يكن هذا الفرق هاماً من الناحية الإحصائية.

٢- متوسط الفترة الزمنية منذ بدء العلاج وحتى زوال التقلصات كانت أقل عند السيدات المعالجات بالنيفيدبين (٤٣.٤ دقيقة) منه عند السيدات المعالجات بسلفات المغنيزيوم (٥٦.٩ دقيقة) وكان هذا الفرق هام من الناحية الاحصائية.

٣- بلغ متوسط فترة تثبيط المخاض لأكثر من ٤٨ ساعة ٨.٤ يوماً عند السيدات المعالجات بالنيفيدبين مقابل ٣.٨ يوم عند السيدات المعالجات بسلفات المغنيزيوم بفارق إحصائي هام (P=0.01)

٤- كان التوهج هو الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً عند السيدات المعالجات بسلفات المغنيزيوم (٦٦%) وكان هبوط الضغط هو الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً عند المعالجات بالنيفيدبين (٢٨%) ولم يختلف عدد الآثار الجانبية الأخرى بشكل هام إحصائياً بين المجموعتين.

٥- النيفيدبين كحال للمخاض أكثر فعالية وأسهل استعمالاً وأسرع تأثيراً وأقل آثاراً جانبية من سلفات المغنيزيوم.

مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات المحلية والعالمية :

١- في دراسة Ezmailzadeh et al [١١] في إيران ٢٠١٧ كانت نسبة تثبيط المخاض أكثر في مجموعة سلفات المغنيزيوم ٧٦% مقابل مجموعة النيفيدبين ٦٥% وهذا لا يتوافق مع نتائج دراستنا أما الآثار الجانبية فكانت أقل في مجموعة النيفيدبين

٢- في دراسة Roshan et al [١٢] في إيران ٢٠١٤ كانت النتائج متشابهة بين المجموعتين من حيث تثبيط المخاض واستمرار التأثير لمدة ٧ أيام بالإضافة إلى أن الآثار الجانبية كانت متماثلة بين المجموعتين ولكن أوصت الدراسة باستخدام النيفيدبين لسهولة استخدامه.

٣- في دراسة قام بها Klauser [١٣] في نيويورك عام ٢٠١٣ قام بمقارنة فعالية سلفات المغنيزيوم والنيفيدبين والإندوميثاسين في تثبيط المخاض لمدة ٤٨ ساعة أو لمدة أسبوع ولم يكن هناك فارق هام إحصائياً بالنسبة للأدوية الثلاثة (P=0.1999) وهذا مشابه لدراستنا بالنسبة لسلفات المغنيزيوم والنيفيدبين (P=0.289)

٤- في دراسة Lyell et al [١٤] في كاليفورنيا عام ٢٠٠٧ كانت تأثيرات النيفيدبين وسلفات المغنيزيوم في تثبيط المخاض – وفترة حصول الولادة وحالة الولدان- متشابهة بين المجموعتين ولكن التأثيرات الجانبية كانت أقل في مجموعة النيفيدبين وهذا مشابه لدراستنا.

الاستنتاجات والتوصيات :

<u>الاستنتاجات :</u>

١- يملك كلاً من النيفيدبين وسلفات المغنيزيوم فعالية جيدة في تثبيط المخاض الباكر.

٢- كان النيفيدبين أفضل من حيث زمن بدء التأثير في إيقاف المخاض وطول فترة التأثير.

٣- الآثار الجانبية للنيفيدبين كانت أقل.

<u>التوصيات :</u>

١- استخدام النيفيدبين كحال للمخاض في حالات المخاض الباكر (٢٤-٣٢) أسبوع حملي لسهولة استخدامه وفعاليته الجيدة وقلة آثاره الجانبية.

٢- إجراء دراسات مستقبلية لمعرفة تأثيرات النيفيدبين وآثاره الجانبية على الولادة وعلى الولدان.

References:

1- Williams Obstetrics 25th edition 2018. Cunnigham; Gory et al, ch 42-pp. 803-834, 2018.

2- R.Romero, S.K. Dey, and S.J, Fisher, "preterm labor; one syndrome, many causes", science, vol. 345,no. 6198,pp-760-765, 2014.

3- G.Daskalakis, M. Goya,V.Perglalotis et al, "Prevention of spontaneous preterm birth", Archives of Gynecology and Obstetrics, vol. 299, no.5 pp. 1261-1273, 2019.

4- Flenady V, wojcieszek AM, papatsonis DN, stock OM, Murray L, Jardine LA et al. Calcium Channel blockers for inhibiting preterm labor and birth. Cohrane Database syst Rev. 2014 pab2.(psb Med. 24901312)

5- De Heus R, Muider EJ, Visser, HA Management of preterm labor; atosiban or Nifedipine. J womens Health 2010. 124 (PMC free article)(PubMed)(google scholar)

6- Simhan HN, Caritis SN."Prevention of preterm Delivery". N Engl J Med, 2017; 357- 477.

7- Haas DM, Cald well DM, Kirkpatrik P, Melntosh JJ, welton NJ, Tocolytic thyrapy for preterm delivery syatematic; review and network meta-analysis. BMJ 2012. 345;e6226.

8- King J, Flenady V, Papatsonis DNM DEKKER GA, carbbone B. calcium ckanell blockers for inhibitingpreterm labor, a systymatic review of the evidence and a protocol for administration of Nifedipine. Aust NZJ Obstet et Gynecol. 2003, 43; 192-198.

9- RANZCOG collrge statement; the use of Nifedipine in obstetrics. Avilable from http://www.ranzcog.edu.statement.com

10- Srividya Nemani, mary manjula Dasari vasmi MudadlaSadharani Balal. Role of magnesium sulfate for the suppression of preterm labor Caspian J Repord Med 2017,3(!) 25-30.

11- Esmailadeh et al. Nifedipine Versus magnesium sulfate for the suppression of preterm labor Caspian J Repord med 2017 3(1)

12-Roshan Nikbakht, Mahin Taheri Maghadam Homa Ghane, Iran Med 2014 Febi 12(@) 145-150.

13-Klauser CK, Breiry CM, Martin RW, Langston L, Magann EF, Morrison JC. A Comparsion of three tocolytics for preterm labor journal of maternal fetal and neonatal medicine 2014

14- Lyll et al. Magnesium Sulfat compared with Nifedipine for acute Tocolysis of preterm Labor, copyright © American college of Obstetrics and Gynecologists, vol 110, no.1, July 2007.