

## Comparative Study between Nifedipine and Isoxsuprine in Suppression of Preterm Labour

Dr. Loai Hasan<sup>\*</sup>  
Dr. Lina Ramadan<sup>\*\*</sup>  
Hazar Khadora<sup>\*\*\*</sup>

(Received 24 / 6 / 2020. Accepted 12 / 7 / 2020)

### □ ABSTRACT □

**Background:** Preterm labor is a cause of high rates of perinatal morbidity and mortality. The use of tocolytics is one of the efforts to handle the risk of preterm labor.

**Aim:** The purpose of the study was to compare the efficacy of nifedipine against isoxsuprine in inhibiting preterm labour and also to evaluate maternal side effects and neonatal outcome.

**Materials and Methods:** This randomized prospective study comprised of 92 patients with preterm labor with a gestational age between 24 – 36 weeks, admitted to Department of Obstetrics and Gynecology, Tishreen university Hospital, Latakia, Syria, during the period of November 2018 to November 2019. The Patients who fullfield the inclusion criteria for the study were divided into 2 groups; the first consisted of 58 patients, treated with Nifedipine for tocolysis, the second consisted of 34 patients, who received isoxsuprine for tocolysis. Patients were monitored throughout the course of treatment and followed until delivery.

**Results:** Baseline characteristics were well matched in both study groups. Mean prolongation of pregnancy was 31.6 days in Nifedipine and 22.9 days in Isoxsuprine group which was statistically significant. Success rate with Nifedipine was found to be 84.5% as compared to Isoxsuprine which was 70.5%. Maternal side effects like tachycardia (38.2%) and hypotension (14.7%) were common in Isoxsuprine group, while headache (51.7%) and facial flushing (56.9%) were common in Nifedipine group. The mean neonatal weight in Isoxsuprine group (2.07kg) was lower than Nifedipine group (2.38kg), with no differences in Apgar score between the two groups. The Cervical dilatation when applying the treatment had shown a significant relationship with the success of tocolysis in both drugs.

**Conclusion:** Nifedipine is a better tolerated, more effective and safe tocolytic agent than Isoxsuprine with few maternal complications.

**Keywords:** preterm labor, tocolysis, Nifedipine, Isoxsuprine.

---

\* Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

\*\* Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

\*\*\* Postgraduate Student (Master), Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

## دراسة مقارنة بين النيفيديبين واليزوكسوبرين في تثبيط المخاض الباكر خبرة قسم التوليد بمشفى تشرين الجامعي

د. لؤي حسن\*

د. لينا رمضان\*\*

هزار خضرة\*\*\*

(تاريخ الإيداع 24 / 6 / 2020. قُبل للنشر في 12 / 7 / 2020)

### □ ملخص □

**الخلفية:** إن المخاض الباكر هو سبب لارتفاع معدلات المراضة والوفيات في الفترة ما حول الولادة. يعدّ استخدام حالات المخاض أحد التدابير للتعامل مع خطر المخاض الباكر.

**الهدف:** كان الهدف من هذه الدراسة هو المقارنة بين فعالية نيفيديبين وإيزوكسوبرين في تثبيط المخاض الباكر وكذلك تقييم الآثار الجانبية الوالدية والنتائج الوليدية.

**المواد والطرق:** شملت هذه الدراسة المستقبلية 92 سيدة حامل بتشخيص مخاض باكر مع عمر حملي ما بين 24-36 أسبوع تم قبولهن في قسم التوليد وأمراض النساء في مستشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، في الفترة الممتدة ما بين تشرين الثاني 2018- تشرين الثاني 2019.

تم تقسيم المريضة اللواتي حققن معايير الدخول في الدراسة إلى مجموعتين، تألفت الأولى من 58 مريضة عولجت بالنيفيديبين من أجل حلّ المخاض، وتألفت المجموعة الثانية من 34 مريضة تلقت إيزوكسوبرين من أجل حلّ المخاض. تمت مراقبتهم طوال فترة العلاج ومتابعتهم حتى نهاية الحمل.

**النتائج:** كانت الخصائص القاعدية بين مجموعتي البحث متطابقة بشكل جيد. بلغ متوسط مدة إطالة الحمل في مجموعة نيفيديبين 31.6 يوم في وفي مجموعة إيزوكسوبرين 22.9 يوم وكان الفرق ذي دلالة إحصائية. كان معدل النجاح في حلّ المخاض مع نيفيديبين (84.5%) أعلى مقارنة بإيزوكسوبرين (70.5%). كانت الآثار الجانبية الوالدية مثل تسرع القلب (38.2%)، هبوط التوتر الشرياني (14.7%) أكثر شيوعاً في مجموعة إيزوكسوبرين، في حين كان الصداع (51.7%) وتوهج الوجه (56.9%) أكثر شيوعاً في مجموعة نيفيديبين. كان متوسط وزن الوليد في مجموعة إيزوكسوبرين (2.07 كغ) أخفض منه بالمقارنة مع مجموعة نيفيديبين (2.38 كغ) دون وجود فروق في مشعر أبعاد بين المجموعتين. أظهر مقدار الاتساع في عنق الرحم عند تطبيق العلاج علاقة هامة مع نجاح حلّ المخاض بكلي الدواءين.

**الخلاصة:** إن نيفيديبين هو دواء حلّ للمخاض أكثر تحملاً وأكثر فعالية وأماناً من إيزوكسوبرين مع عدد قليل من الاختلاطات الوالدية.

**كلمات مفتاحية:** المخاض الباكر، حلّ المخاض، نيفيديبين، إيزوكسوبرين.

\* أستاذ مساعد - قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\* مدرّس - قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\*\* طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

## مقدمة:

يُشيرُ مصطلحُ المخاض الباكر (preterm labor) (PTL) إلى التقلّصات الرحمية المنتظمة و/أو المؤلمة بمعدّل 4 تقلصات خلال 20 دقيقة أو 8 تقلصات خلال 60 دقيقة بين الأسبوع 20 وقبل تمام الأسبوع 37 من الحمل مؤديّة لتبدلاتٍ في عنق الرحم تتضمن الإمحاء ( $\leq 80\%$ ) والاتساع ( $\leq 2$  سم) [1].

يَسْبِقُ المخاضُ الباكرُ حوالي نصف حالات الولادات الباكِرة (PTB). تحدث الولادات الباكِرة في حوالي 12% من الحمل وهي السببُ الرئيسي للوفيات الوليدية في الولايات المتحدة الأمريكية. بالإضافة إلى ذلك، تمثّل الولادة الباكِرة 70% من المراضة، الوفيات وتكاليف الرعاية الصحية التي تُنفقُ على حديثي الولادة في الولايات المتحدة [1].

يتطلّبُ التخفيضُ الناجحُ للمراضة والوفيات المتعلقة بالخداجة في فترة ما حول الولادة تنفيذَ برامج فعّالة لتحديد المخاطر والتعديل السلوكي للوقاية من المخاض الباكر، وتلك بدورها تتطلب فهماً أفضل لعوامل الخطر النفسية الاجتماعية، المسببات، وآليات المخاض الباكر وبرامجٍ من أجل التحديد الدقيق للنساء الحوامل المعرضات لخطر المخاض الباكر والولادة الباكِرة.

في الواقع، تقترحُ الدلائلُ الحديثةُ أنّ التعرّف المبكر على الحوامل المعرضات للخطر مع الإحالة في الوقت المناسب إلى مراكز الرعاية التوليدية التخصصية قد يساعُدُ في تقليل معدّل الخداجة الشديدة ( $> 32$  أسبوع حمل)، وبالتالي يقلّلُ من المراضة والوفيات، والنفقات المادية المتعلقة بالخداجة [2].

تتمثّل الأهداف العلاجية الرئيسية للمخاض الباكر الحاد بما يلي [3]:

- تأخيرُ الولادة على الأقل لمدّة 48 ساعة عندما يكون ذلك آمناً بهدف منح الوقت للستيروئيدات القشرية التي تُعطى للأُم قبل الولادة لتحقيق تأثيرها الجنيني/الوليدي الأعظمي. يقلل إعطاء بيتامتازون قبل الولادة من خطر الموت الوليدي، متلازمة العسرة التنفسية، النزف داخل البطينات، والتهاب الأمعاء والكولون النخري عند حديثي الولادة.

- توفيرُ الوقت للنقل للآمن للحامل - إذا كان ذلك مستطباً - إلى منشأةٍ صحيّةٍ فيها مستوى أعلى من الرعاية الوليدية.

- إطالةُ الحمل عندما يكون ذلك آمناً في حال وجود حالاتٍ مستبطنةٍ محدّدةٍ لذاتها من شأنها أن تسبب المخاض مثل التهاب الحويضة الكلية أو جراحة بطنية ومن غير المُحتمل أن تسبب نكساً في المخاض الباكر.

على الرغم من أن حالات المخاض (tocolytic agents) آمنةٌ بشكلٍ عامٍ بالجرعات المناسبة والمراقبة السريرية المناسبة، إلا أنّها ذات مراضةٍ مُحتملةٍ ويجبُ استخدامها فقط بعد الأخذ بعين الاعتبار المخاطر والفوائد من استخدامها. لم تُثبت حالات المخاض فعّاليتها في منع الولادة الباكِرة أو التقليل من الوفيات أو المراضة الوليدية.

إنّ الغرض الأساسي من العلاج بحالات المخاض اليوم هو تأخيرُ الولادة لمدة 48 ساعة للسماح بأقصى فائدةٍ للستيروئيدات القشرية في تقليل حدوث متلازمة الضائقة التنفسية (RDS). في حين يمكن أن تكون حالات المخاض ناجحةً لمدة 48 ساعة عندما تكون الأغشية سليمة، فقد أشارت بعض الدراسات السريرية إلى أنّ فعالية حلّ المخاض أفضلٌ بقليلٍ من الراحة في السرير والإماهة، ويملكُ كلاهما تأثيراتٍ ضارةً أقلّ من العلاج الحالّ للمخاض.

يقلّلُ إعطاء الأدوية الحالة للمخاض من قوّة وتواتر التقلّصات الرحمية. أظهر تحليل تولي (meta analysis) لدراساتٍ معشاةٍ أنّ أدوية حلّ المخاض كانت أكثر فعاليةً من السواغ في تأخير الولادة لـ 48 ساعة (75 - 93% مقابل 53%)

ولسبعة أيام (61 - 78% مقابل 39%) ولكن ليس في تأخير الولادة إلى الأسبوع 37 [4]. على مَرِّ السنين، تمَّ استخدام مجموعة متنوعة من الأدوية ذات المبادئ الدوائية المختلفة لتثبيط المخاض الباكر. ومع ذلك، فإن الاختيار بين هذه الأدوية محكومٌ بفعاليتها، سلامتها، وآثارها الجانبية مما يتطلب البحث المستمر عن الأدوية الفعالة مع الحد الأدنى من الآثار الجانبية.

في الوقت الحالي، تعتبر مقلّدات بيتا الأدرينالية (إيزوكسوبرين) أكثر حالات المخاض شيوعاً. ومع ذلك، قاد حدوث آثار جانبية مزعجة وفعاليتها المحدودة إلى البحث المستمر عن بدائل. هناك مجموعة متزايدة من الأدلة على أن نيفيديبين (Nifedipine)، وهو حاصر قنوات كالسيوم، هو دواءٌ حالٌّ للمخاض فعّالٌ وأكثرُ أماناً وتحملاً مع عدم وجود آثار جانبية جنينية معروفة.

في سوريا، هنالك قلةٌ في الدراسات السابقة التي قارنت بين النيفيديبين وإيزوكسوبرين كدوائين حاليين للمخاض في تثبيط المخاض الباكر من حيث الفعالية والأمان.

### أهمية البحث وأهدافه:

#### أهداف البحث:

مقارنة بين نيفيديبين وإيزوكسوبرين كدوائين لحلّ المخاض الباكر من خلال تقييم:

- الفعالية في تثبيط المخاض
- الآثار الجانبية
- النتائج الوليدية

#### عينة البحث:

المريضات المراجعات لقسم التوليد وأمراض النساء في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية مع تشخيص مخاض باكر.

#### معايير الإدخال في الدراسة:

- عمر حملي بين بداية الأسبوع 24 ونهاية الأسبوع 36 من الحمل اعتماداً على تاريخ آخر دورة طمثية و/أو الموجودات الصدوية.
- تغييرات في عنق الرحم اعتماداً على الفحص النسائي: اتساع بين 2-4 سم، أمحاء  $\leq 80\%$  مع سلامة جيب المياه.

#### معايير الاستبعاد من الدراسة:

- إصابة الأم بمرض يعيق استمرار الحمل (مرض قلبي شديد، قصور كلوي، فقر دم شديد)
- هبوط ضغط أقل من 80/50 مم زئبقي
- اختلاطات حملية (ما قبل إرجاج شديد، إنتان أمنيوسي، انفكاك مشيمة باكر)
- اختلاطات جنينية (تشوهات خلقية، نقص نمو داخل الرحم، استسقاء أمنيوسي)
- مضادات استنطاب لإعطاء أي من الدوائين بالحمل الحالي
- المريضات اللواتي استعملن حالات المخاض خلال اليومين السابقين لدخول المشفى
- الحمل المتعدد.

## طرائق البحث ومواده:

- تصميم البحث: دراسة رصدية وصفية (case series)
  - مكان البحث: قسم التوليد وأمراض النساء في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.
  - مدة البحث: تشرين الثاني 2018 – تشرين الثاني 2019.
- كانت جميع المريضات في هذه الدراسة على دراية تامة بالإجراء وقد تم أخذ موافقتهن الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية. لم تواجه هذه الدراسة تحديات أخلاقية خطيرة حيث أن استخدام كل من نيفيديبين وإيزوكسوبرين معمول به لحل المخاض. خضعت جميع المشاركات في هذه الدراسة لتقييم سريري، مخبري وتصوير صدوي.

**التقييم السريري:** تم أخذ قصة مرضية وتوثيق المعلومات المتعلقة بما يلي:

- العمر الوالدي
- السوابق الولادية
- العمر الحلمي عند القبول

تم اجراء الفحص النسائي الذي يتضمن تحديد حجم الرحم، نمط المجيء، اتساع وامحاء عنق الرحم.

**التقييم المخبري:** خضاب، هيماوكريت، سكر دم، فحص بول وراسب.

**التقييم الصدوي:** تم الاستعانة بالتصوير الصدوي لتأكيد عدد وحجم الأجنة، نوع المجيء والعمر الحلمي.

تم تقسيم السيدات المشاركات في البحث إلى مجموعتين:

- 1- السيدات اللواتي تلقين نيفيديبين: الجرعة البدئية هي 10مغ فموياً كل 20 دقيقة وحتى ثلاث جرعات، جرعة الصيانة هي 10-20 مغ كل 4-6 ساعات عن طريق الفم.
  - 2- السيدات اللواتي تلقين إيزوكسوبرين: جرعة فموية 10مغ كل 8 ساعات.
- تمت مراقبة التقلصات الرحمية عند المريضات قبل وبعد أخذ الدواء.

**لتقييم فعالية الدواء:**

- نجاح العلاج: إيقاف التقلصات الرحمية لمدة 48 ساعة أو أكثر، عدم ترقي في اتساع العنق، عدم عودة التقلصات بعد 48 ساعة من إيقاف العلاج وبدون ظهور آثار جانبية شديدة تؤدي لإيقاف العلاج.
- الفشل في العلاج: بقاء التقلصات الرحمية رغم استعمال الجرعة القصوى من العلاج أو ظهور تأثيرات جانبية خطيرة تؤدي لإيقاف العلاج.
- الآثار الجانبية الشائعة للنيفيديبين هي (الصداع، التوهج، الخفقان، هبوط الضغط) أما بالنسبة للإيزوكسوبرين فأشيع الآثار هي (الخفقة أو الرجفان، التوهج، تسرع قلب الجنين)، ويجب إيقاف الجرعة إذا أصبح نبض الأم أكثر من 120 نبضة/د، أو انخفض الضغط أقل من 80/50 مم زئبقي.

تمت متابعة المريضات إلى وقت الولادة وتوثيق المعلومات التالية:

1- مدة إطالة الحمل (بالساعات أو الأيام)

2- العمر الحلمي عند الولادة

3- وزن الوليد

## الطرق الإحصائية المتبعة:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart). للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية: اختبار ت ستودنت (t-student test) والتعبير عنه بـ "t" لمقارنة المتغيرات المتواصلة. اختبار كاي مربع (chi-square) والتعبير عنه بـ "X<sup>2</sup>" لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزيع الطبيعي.

## النتائج والمناقشة:

شملت هذه الدراسة 92 سيدة حامل بتشخيص مخاض باكر. تلقت 58 مريضة نيفديين و 34 مريضة إيزوكسوبرين من أجل تثبيط المخاض. يوضح الجدول (1) والجدول (2) مقارنة في الخصائص السريرية بين مجموعتي البحث.

الجدول (1): مقارنة متوسط العمر الوالدي والعمر الحولي عند القبول بين مجموعتي البحث

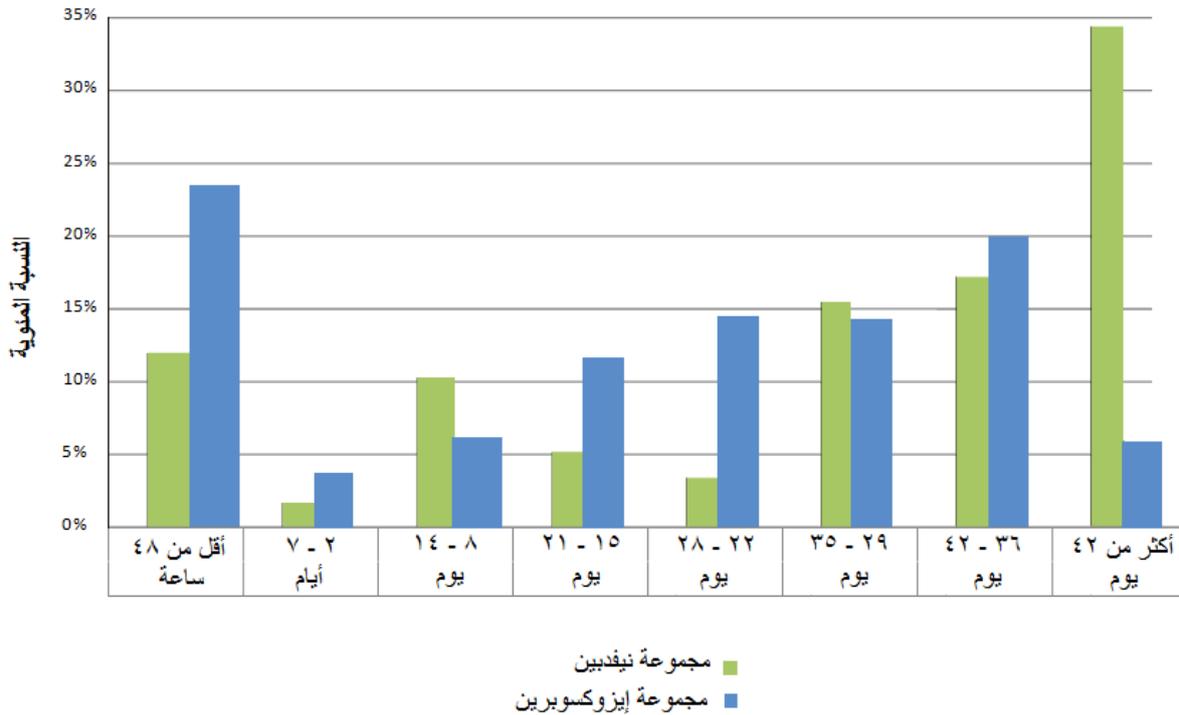
المتغير	مجموعة نيفديين (مريضة 58)	مجموعة إيزوكسوبرين (مريضة 34)	t- test	P-value
متوسط العمر الوالدي (سنة)	5.38 ± 27.7	5.8 ± 28.2	0.418	0.676
متوسط العمر الحولي عند القبول (أسبوع)	2.03 ± 31.13	2.07 ± 31.2	0.384	0.701

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط العمر الوالدي أو متوسط العمر الحولي عند القبول بين مجموعتي البحث.

الجدول (2): توزع مريضات البحث وفقاً للخصائص العمرية والولادية

العمر الوالدي	مجموعة نيفديين (مريضة 58)	مجموعة إيزوكسوبرين (مريضة 34)	X <sup>2</sup> - test	P- value
العمر الوالدي	23 (39.7%)	13 (38.2%)	1.097	0.77
	20 (34.5%)	9 (26.5%)		
	10 (17.3%)	8 (23.5%)		
	5 (8.5%)	4 (11.8%)		
السوابق الولادية	22 (38%)	8 (23.5%)	2.023	0.154
	36 (62%)	26 (76.5%)		
العمر الحولي عند القبول	7 (12%)	4 (11.7%)	0.494	0.78
	30 (51.7%)	20 (58.8%)		
	21 (36.3%)	10 (29.5%)		

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزع مريضات البحث وفقاً للعمر الوالدي، أو السوابق الولادية أو التوزع حسب فئات العمر الحولي عند القبول. بلغ معدّل نجاح العلاج (إيقاف التقلصات الرحمية لمدة  $\leq 48$  ساعة، عدم الترقّي في اتّساع العنق، عدم عودة التقلصات بعد 48 ساعة من إيقاف العلاج وبدون ظهور آثار جانبية شديدة تؤدي لإيقاف العلاج) في مجموعة نيفيديبين 84.5% (58/49 مريضة) وكان أكبر من معدّل نجاح العلاج في مجموعة إيزوكسوبرين (70.5%) (34/24 مريضة) دون فرق هام من الناحية الإحصائية ( $P > 0.05$ ). كان متوسط مدة إطالة الحمل في مجموعة نيفيديبين ( $17 \pm 31.6$  يوم) وبفارق هام من الناحية الإحصائية مقارنةً بمتوسط مدة إطالة الحمل في مجموعة إيزوكسوبرين ( $14.8 \pm 22.9$  يوم) ( $t = 2.482$  .  $P = 0.014$ ). يوضّح الشكل (1) توزع مريضات البحث حسب فئات مدة إطالة الحمل



الشكل (1): توزع مريضات البحث حسب فئات مدة إطالة الحمل

يوضّح الجدول (3) التأثيرات الجانبية الدوائية وتوزعها في مجموعتي البحث

الجدول (3): توزع التأثيرات الجانبية الدوائية بين مجموعتي البحث

P- value	X <sup>2</sup> - test	مجموعة إيزوكسوبرين (34 مريضة)	مجموعة نيفيديبين (58 مريضة)	التأثيرات
0.024	5.039	13 (38.2%)	10 (17.2%)	تسرّع قلب ( $\leq 110$ دقيقة)
0.037	4.342	10 (29.4%)	30 (51.7%)	صداع
0.22	1.48	6 (17.6%)	4 (7%)	غثيان
0.045	4.003	12 (35.3%)	33 (56.9%)	توهّج
0.014	5.925	5 (14.7%)	1 (1.7%)	هبوط ضغط
0.061	3.48	2 (5.9%)	0 (0%)	زلة تنفسية

0.44	0.593	0 (%)	1 (1.7%)	دوار
------	-------	-------	----------	------

عانت المريضات في مجموعة إيزوكسوبرين من تسرع قلب، وهبوط ضغط الدم أكثر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة نيفيديين ( $P < 0.05$ )، عانت المريضات في مجموعة نيفيديين من صداع وتوهج أكثر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة إيزوكسوبرين ( $P < 0.05$ ). في حين لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في حدوث الغثيان، الزلة التنفسية أو الدوار بين المجموعتين ( $P > 0.05$ ).

كان متوسط العمر الحولي عند الولادة في مجموعة نيفيديين ( $2.4 \pm 37.3$  أسبوع) أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة إيزوكسوبرين ( $2.7 \pm 36.5$  أسبوع) ( $t=2.025, P=0.045$ ).  
يوضح الجدول (4) توزع مريضات البحث وفقاً للعمر الحولي عند الولادة

الجدول (4): توزع مريضات البحث وفقاً للعمر الحولي عند الولادة

P- value	X <sup>2</sup> – test	مجموعة إيزوكسوبرين (34 مريضة)	مجموعة نيفيديين (58 مريضة)	العمر الحولي
0.044	4.019	19 (55.9%)	20 (34.5%)	> 37 أسبوع
		15 (44.1%)	38 (65.5%)	≤ 37 أسبوع

كان عدد المريضات اللواتي وضعن بعمر حولي  $\leq 37$  أسبوع في مجموعة نيفيديين أكبر وبفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة إيزوكسوبرين ( $P < 0.05$ ).

كان متوسط وزن الوليد في مجموعة النيفيديين ( $0.4 \pm 2.38$  كغ) أكبر منه في مجموعة إيزوكسوبرين ( $\pm 2.07$  كغ) بفارق هام من الناحية الإحصائية ( $t=3.9, P=.001$ ).  
يوضح الجدول (5) مقارنةً بين مجموعتي البحث وفقاً لمشعر أبغار في الدقيقة الأولى والدقيقة الخامسة.

الجدول (5): توزع مريضات البحث وفقاً لمشعر أبغار

P- value	X <sup>2</sup> – test	مجموعة إيزوكسوبرين (34 مريضة)	مجموعة نيفيديين (58 مريضة)	مشعر أبغار
0.058	3.571	11 (32.4%)	9 (15.5%)	> 7
		23 (67.6%)	49 (84.5%)	≤ 7
0.109	2.557	6 (17.6%)	4 (6.9%)	> 7
		28 (82.4%)	54 (93.1%)	≤ 7

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزع مريضات البحث وفقاً لمشعر أبغار في الدقيقة الأولى أو الدقيقة الخامسة ( $P > 0.05$ ).

يوضح الجدول (6) العلاقة بين حالة عنق الرحم (الاتساع) قبل تطبيق العلاج من جهة ونجاح أو فشل العلاج.

الجدول (6): تأثير حالة عنق الرحم عند تطبيق العلاج على نجاح العلاج الدوائي

P-value	CI 95%	نسبة الأرجحية (Odds ratio)	فشل	نجاح	اتساع عنق الرحم (سم)	
0.017	1.6 – 119	-	1 (4.5%)	21 (95.5%)	2 >	مجموعة نيفيديبين
		13.7	8 (30.8%)	18 (69.2%)	4 – 2	
0.006	1.9 – 72	-	2 (10%)	18 (90%)	2 >	مجموعة إيزوكسوبيرين
		12	8 (57.2%)	6 (42.8%)	4 – 2	

أظهر التحليل الإحصائي أنه مع ازدياد اتساع عنق الرحم عند تطبيق العلاج يزداد احتمال فشل حلّ المخاض في كلّ من مجموعة نيفيديبين ومجموعة إيزوكسوبيرين.

#### المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية:

تحدث الولادات البكرة في حوالي 12% من الحمل وهي السبب الرئيسي للوفيات الوليدية في الولايات المتحدة الأمريكية. بالإضافة إلى ذلك، تمثل الولادة البكرة 70% من المراضة، الوفيات وتكاليف الرعاية الصحية التي تُنفق على حديثي الولادة [1]. يسبب المخاض الباكر حوالي نصف حالات الولادات البكرة. على مرّ السنين، تمّ استخدام مجموعة متنوعة من الأدوية ذات المبادئ الدوائية المختلفة لتثبيط المخاض الباكر. ومع ذلك، فإن الاختيار بين هذه الأدوية محكومٌ بفعاليتها، سلامتها، وآثارها الجانبية مما يتطلب البحث المستمر عن الأدوية الفعالة مع الحد الأدنى من الآثار الجانبية.

تمّ تصميم هذه الدراسة المستقبلية للمقارنة بين نيفيديبين وإيزوكسوبيرين كدوائين لحلّ المخاض الباكر من خلال تقييم الفعالية في تثبيط المخاض، الآثار الجانبية، والنتائج الوليدية.

تاريخياً، كان (إيزوكسوبيرين) Isoxsuprine أول دواء مقلد بيتا يُستخدم لحلّ المخاض الباكر في عام 1961 [5]. وقد أظهرت العديد من الدراسات أن له قيمة علاجية محدودة في ضوء الآثار الجانبية والفعالية غير المرضية. تمّ استخدام نيفيديبين (Nifedipine) وهو حاصر قنوات كالسيوم لأول مرة سريريّاً كدواءٍ حالٍ للمخاض من قبل (Ulmsten et al) [6] في عام 1980. ومنذ ذلك الحين برز كحالٍ للمخاض فعالٍ وآمن.

شملت دراستنا هذه 92 سيّدة حامل مع مخاضٍ باكرٍ، تمّ اعتيانهنّ بشكلٍ عشوائي لتلقي نيفيديبين فموياً (58 سيّدة) وإيزوكسوبيرين فموياً (34 سيّدة). لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من ناحية متوسط العمر، السوابق الولادية، أو متوسط العمر الحولي عند القبول.

بلغ معدّل نجاح العلاج (إيقاف التقلصات الرحمية لمدة  $\leq 48$  ساعة، عدم الترقّي في اتساع العنق، عدم عودة التقلصات بعد 48 ساعة من إيقاف العلاج وبدون ظهور آثار جانبية شديدة تؤدي لإيقاف العلاج) في مجموعة نيفيديبين 84.5% وكان أكبر من معدّل نجاح العلاج في مجموعة إيزوكسوبيرين (70.5%) دون فارق هام من الناحية الإحصائية ( $P > 0.05$ ).

منذ ثمانينات القرن الماضي وحتى اليوم لا تزال الدراسات قائمة لمقارنة حاصرا قنوات الكالسيوم ومقلدات بيتا من ناحية الفعالية والأمان لحلّ المخاض.

في عام 1986، أجرى (Read et al) [7]، في انكلترا أول دراسة للمقارنة بين نيفديين مع ريتودرين شملت 40 سيدة حامل مع مخاضٍ باكراً، وقد كان معدّل نجاح تثبيط المخاض باستخدام نيفديين 75%، وباستخدام ريتودرين 45%. في عام 2001، أجرى (Tsatsaris et al) [8] تحليل تلوي (meta-analysis) في أوروبا شمل 10 دراسات (بمجموع 679 مريضة) قارنت بين نيفديين ومقلدات بيتا من عام 1986 وحتى عام 1998. خلص هذا التحليل إلى أنّ نيفديين أكثر فعاليةً من حاصرات بيتا في تطويل الحمل، كذلك أظهر نيفديين أنه أكثر تحملاً من حاصرات بيتا وترافق نيفديين مع معدّل أقلّ لحدوث متلازمة الشدة التنفسية ودخول حديثي الولادة إلى العناية المشددة. وكانت التوصيات باعتماد نيفديين كخط أول لحلّ المخاض.

في السنوات الأخيرة أجريت العديد من الدراسات في العديد من البلدان لمقارنة فعالية وأمان نيفديين مقابل إيزوكسوبرين: في دراسة (Kundu et al) [9] عام 2018 وهي دراسة استقبلية شملت 50 سيدة حامل مع مخاضٍ باكراً، كان معدّل نجاح العلاج الحالّ للمخاض باستخدام نيفديين أكبر منه باستخدام إيزوكسوبرين.

في دراسة (Vanremmawii et al) [10] عام 2018 وهي دراسة استقبلية معشاة شملت 100 سيدة حامل مع مخاضٍ باكراً، كان معدّل نجاح العلاج الحالّ للمخاض باستخدام نيفديين (77.1%) أكبر منه باستخدام إيزوكسوبرين (67%).

في دراسة (Shah et al) [11] عام 2020، وهي دراسة استقبلية شملت 100 سيدة حامل مع مخاضٍ باكراً، كان معدّل نجاح العلاج الحالّ للمخاض باستخدام نيفديين (84%) أكبر منه باستخدام إيزوكسوبرين (72%). في دراستنا، كان متوسط مدة إطالة الحمل في مجموعة نيفديين ( $17 \pm 31.6$  يوم) أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة إيزوكسوبرين ( $14.8 \pm 22.9$  يوم) ( $P < 0.05$ ).

تتفق نتائج دراستنا مع معظم الدراسات العالمية، ففي دراسة (Kundu et al) [9]، كان متوسط مدة إطالة الحمل في مجموعة نيفديين ( $8 \pm 24.2$  يوم) أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة إيزوكسوبرين ( $5.8 \pm 14.9$  يوم) ( $P < 0.05$ ).

في دراسة (Vanremmawii et al) [10]، أطل نيفديين الحمل بمتوسط  $12 \pm 15.4$  يوم، بينما أطل إيزوكسوبرين الحمل بمتوسط  $13 \pm 13.3$  يوم.

في دراسة (Shah et al) [11]، كان متوسط مدة إطالة الحمل في مجموعة نيفديين ( $20 \pm 32.1$  يوم) أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة إيزوكسوبرين ( $18 \pm 24.3$  يوم) ( $P < 0.05$ ).

من ناحية التأثيرات الجانبية، عانت المريضات في مجموعة إيزوكسوبرين من تسرع قلب، وهبوط ضغط الدم أكثر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة نيفديين ( $P < 0.05$ )، عانت المريضات في مجموعة نيفديين من صداع وتوهج أكثر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة إيزوكسوبرين ( $P < 0.05$ ). في حين لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في حدوث الغثيان، الزلة التنفسية أو الدوار بين المجموعتين ( $P > 0.05$ ).

كان متوسط العمر الحولي عند الولادة في مجموعة نيفديين ( $2.4 \pm 37.3$  أسبوع) أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة إيزوكسوبرين ( $2.7 \pm 36.5$  أسبوع) ( $P < 0.05$ ).

من ناحية النتائج الوليدية، كان متوسط وزن الوليد في مجموعة النيفيديين ( $0.4 \pm 2.38$  كغ) أكبر منه في مجموعة إيزوكسوبرين ( $0.46 \pm 2.07$  كغ) بفارق هام من الناحية الإحصائية ( $P < 0.05$ ). لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزع مريضات البحث وفقاً لمشعر أبغار في الدقيقة الأولى أو الدقيقة الخامسة ( $P > 0.05$ ). أظهرت دراستنا أنه مع ازدياد اتساع عنق الرحم عند تطبيق العلاج يزداد احتمال فشل حلّ المخاض في كلّ من مجموعة نيفيديين ومجموعة إيزوكسوبرين.

في دراسة (Vanremmawii et al) [10]، لم يكن هنالك فرق بين الدوائين في حدوث هبوط الضغط، الغثيان، الإقياء أو التوهج، بينما عانت السيدات اللواتي تمّ علاجهن بالإيزوكسوبرين من تسرع في القلب وصداح أكثر بفارق هام إحصائياً من السيدات اللواتي تمّ علاجهن بالنيفيديين. كان متوسط وزن الوليد في مجموعة النيفيديين ( $0.6 \pm 1.99$  كغ) أكبر منه في مجموعة إيزوكسوبرين ( $0.52 \pm 1.89$  كغ) دون فرق هام من الناحية الإحصائية. لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزع مريضات البحث وفقاً لمشعر أبغار في الدقيقة الأولى أو الدقيقة الخامسة ( $P > 0.05$ ).

في دراسة (Kundu et al) [9]، كان هبوط الضغط وتسرع القلب أكثر شيوعاً في مجموعة إيزوكسوبرين، حدث التوهج في بعض حالات العلاج بالنيفيديين. شوهدت متلازمة العسرة التنفسية الخفيفة في بعض حديثي الولادة من مجموعة إيزوكسوبرين. كان متوسط وزن الوليد في مجموعة النيفيديين ( $0.5 \pm 2.36$  كغ) أكبر منه في مجموعة إيزوكسوبرين ( $0.45 \pm 2.28$  كغ) بفارق هام من الناحية الإحصائية ( $P < 0.05$ ). لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزع مريضات البحث وفقاً لمشعر أبغار في الدقيقة الأولى أو الدقيقة الخامسة ( $P > 0.05$ ).

في دراسة (Shah et al) [11]، كان متوسط وزن الوليد في مجموعة النيفيديين ( $0.38 \pm 2.17$  كغ) أكبر منه في مجموعة إيزوكسوبرين ( $0.36 \pm 2.02$  كغ) بفارق هام من الناحية الإحصائية ( $P < 0.05$ ).

في دراسة (Jain et al) [12] في عام 2016 وهي دراسة استقبالية شملت 150 سيدة حامل مع مخاضٍ باكرٍ، كان معدّل نجاح العلاج الحالّ للمخاض باستخدام نيفيديين (90%) أكبر منه باستخدام إيزوكسوبرين (76%). أطال نيفيديين الحمل بمتوسط  $15.6 \pm 22.4$  يوم، بينما أطال إيزوكسوبرين الحمل بمتوسط  $14.5 \pm 16.5$  يوم. كان تسرع القلب أشيع في مجموعة نيفيديين (76%) مقابل 50% في مجموعة إيزوكسوبرين. حدث هبوط الضغط، الغثيان و/أو الإقياء أكثر في مجموعة إيزوكسوبرين.

يلخص الجدول (7) مقارنةً بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية.

الجدول (7): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

المتغيرات	دراستنا 2020	(Jain et al) 2016 [12]	(Kundu et al) 2018 [9]	(Vanremmawii et al) 2018 [10]	(Shah et al) 2020 [11]
طريقة الدراسة وحجم العينة	رصدية وصفية 92 سيدة	استقبلية 150 سيدة	استقبلية 50 سيدة	استقبلية 100 سيدة	استقبلية 100 سيدة
معدل نجاح نيفديين	%84.5	%90	-	%77.1	%84
معدل نجاح إيزوكسوبرين	%70.5	%76	-	%67	%72
متوسط مدة إطالة الحمل مع نيفديين	17 ± 31.6 يوم	± 22.4 15.6 يوم	8 ± 24.2 يوم	12 ± 15.4 يوم	20 ± 32.1 يوم
متوسط مدة إطالة الحمل مع إيزوكسوبرين	± 22.9 14.8 يوم	± 16.5 14.5 يوم	5.8 ± 14.9 يوم	13 ± 13.3 يوم	18 ± 24.3 يوم
التأثيرات الجانبية الوالدية	أكثر في مجموعة إيزوكسوبرين				
وزن الوليد في مجموعة نيفديين	0.4 ± 2.38 كغ	-	0.5 ± 2.36 كغ	0.6 ± 1.99 كغ	± 2.17 0.38 كغ
وزن الوليد في مجموعة إيزوكسوبرين	± 2.07 0.46 غرام	-	0.45 ± 2.28 غرام	0.52 ± 1.89 كغ	± 2.02 0.36 كغ
مشعر أبعاد	لا فرق بين المجموعتين	-	لا فرق بين المجموعتين	لا فرق بين المجموعتين	-

## الاستنتاجات والتوصيات:

## الاستنتاجات:

- 1- أظهر نيفديين أنه دواء حال للمخاض أكثر فعالية وأماناً من إيزوكسوبرين.
- 2- تبلغ نسبة نجاح نيفديين في حلّ المخاض 84.5% في حين تبلغ نسبة النجاح في إيزوكسوبرين 70.5%.

- 3- يبلغ متوسط مدة إطالة الحمل في مجموعة نيفيديبين  $31.6 \pm 17$  يوم وهو أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنة بمجموعة إيزوكسوبرين  $22.9 \pm 14.8$  يوم.
- 4- كان متوسط العمر الحملي عند الولادة في مجموعة نيفيديبين ( $37.3 \pm 2.4$  أسبوع) أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنة بمجموعة إيزوكسوبرين ( $36.5 \pm 2.7$  أسبوع).
- 5- من ناحية التأثيرات الجانبية، عانت المريضات في مجموعة إيزوكسوبرين من تسرع قلب، وهبوط ضغط الدم أكثر بفارق هام إحصائياً مقارنة بمجموعة نيفيديبين ( $P < 0.05$ )، عانت المريضات في مجموعة نيفيديبين من صداع وتوهج أكثر بفارق هام إحصائياً مقارنة بمجموعة إيزوكسوبرين ( $P < 0.05$ ). في حين لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في حدوث الغثيان، الزلة التنفسية أو الدوار بين المجموعتين ( $P > 0.05$ ).
- 6- إن متوسط وزن الوليد في مجموعة النيفيديبين ( $2.38 \pm 0.4$  غرام) أكبر منه في مجموعة إيزوكسوبرين ( $2.07 \pm 0.46$  غرام) بفارق هام من الناحية الإحصائية. لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزع مريضات البحث وفقاً لمشعر أبلغار في الدقيقة الأولى أو الدقيقة الخامسة ( $P > 0.05$ ).
- 7- أظهرت دراستنا أنه مع ازدياد اتساع عنق الرحم عند تطبيق العلاج يزداد احتمال فشل حلّ المخاض في كلٍّ من مجموعة نيفيديبين ومجموعة إيزوكسوبرين.

#### التوصيات:

- 1- انطلاقاً من نتائج دراستنا التي أظهرت أنّ نيفيديبين أكثر فعاليةً وأماناً في حلّ المخاض من إيزوكسوبرين لعلاج المخاض الباكر، نوصي باعتماد نيفيديبين كخط علاج أول لحلّ المخاض.
- 2- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تقارن بين فعالية نيفيديبين وبقية مجموعات الأدوية الحالية للمخاض.

#### References:

1. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. Number 43, May 2003. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Jul. 82(1):127-35.
2. Eden RD, Penka A, Britt DW, Landsberger EJ, Evans MI. Re-evaluating the role of the MFM specialist: lead, follow, or get out of the way. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Oct. 18(4):253-8.
3. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, et al. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD006169.
4. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113:585.
5. Bishop EH, Wouterz TB. Isoxsuprine, a myometrial relaxant. *J Obstet Gynaecol India* 1961;24:266-269.
6. Ulmsten U, Andersson KE, Wingernp L: Treatment of preterm labour with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol* 1980; 229: 1-5.
7. Read MD, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:933-7.
8. Vassilis Tsatsaris, Dimitri Papatsonis, Francois Goffinet, Gus Dekker, and Bruno Carbonne, Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: A meta-analysis. [Obstetrics & Gynecology](#) 2001; 97(5): 840 – 847.

9. Kundu MK, Saha MK, Das K. A non-randomised controlled trial study between nifedipine and isoxsuprine as tocolytics for pre-term labour. *J. Evolution Med. Dent. Sci.* 2018;7(40):4336-4339.
10. Vanremmawii, Lalrinfela. Comparative Study of Isoxsuprine and Nifedipine in the Management of Preterm Labour. *Ann. Int. Med. Den. Res.* 2018; 4(4):OG19-OG22.
11. Bipinchandra R Shah, Parikshit Savalia and Himani B Shah. Study to compare safety and efficacy of nifedipine and isoxsuprine in suppression of preterm labour. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2020; 4(2): 213-215.
12. Jain P et al. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016 Nov;5(11):3754-3757.