مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکي رفسنجان
دوره یازدهم، مهر و آبان ۱۳۹۱، ۳۱۲-۳۰۱

مقایسه شیاف واژینال پروژسترون و قرص ایزوکسوپرین خوراکی در افزایش زمان نهفته پس از کنترل زایمان زودرس

زهره سالاری[۱]، سکینه میرزایی[۲]، علی راوری[۳]، طیبه میرزایی[۴]

دریافت مقاله: ۹۰/۳/۱۱ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۰/۴/۱۹ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۰/۵/۲۵ پذیرش مقاله: ۹۰/۶/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: زایمان زودرس ۸٪ تا ۱۰٪ حاملگی‌ها را شامل می‌شود. داروهای مختلفی جهت مهار زایمان زودرس و درمان بعد از آن به کار گرفته شده‌اند. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه اثر شیاف واژینال پروژسترون و قرص ایزوکسوپرین خوراکی در افزایش فاز نهفته پس از کنترل زایمان زودرس است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۱۰۰ زن باردار با علایم زایمان زودرس مراجعه‌کننده به بیمارستان افضلی‌پور کرمان، از تاریخ آذر ماه ۱۳۸۸ تا بهمن ماه ۱۳۸۹ انجام شد. زنان پس از کنترل انقباضات رحمی، به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه شیاف واژینال پروژسترون ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه و به گروه دیگر قرص ایزوکسوپرین خوراکی ۱۰ میلی‌گرم سه بار در روز تجویز شد. دو گروه تا زمان زایمان پی‌گیری و از نظر اثربخشی و عوارض دارویی مقایسه شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری مجذور کای و t مستقل تحلیل گردیدند.

یافته‌ها: دو گروه از لحاظ متوسط فاز نهفته تا زایمان، متوسط سن حاملگی زمان زایمان، عود زایمان زودرس، وزن زمان تولد نوزاد، بستری نوزادان در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان و زردی نوزادی یکسان بودند. در گروه پروژسترون هیچ عارضه دارویی مشاهده نشد اما در گروه ایزوکسوپرین ۱۱/۶٪ دچار عوارض دارویی شدند، که این اختلاف در دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، به نظر می‌رسد به علت عوارض مادری کمتر پروژسترون واژینال، این دارو بتواند گزینه مناسب‌تری در درمان نگهدارنده پس از توقف زایمان زودرس باشد.

واژه‌های کلیدی: زایمان زودرس، شیاف واژینال پروژسترون، قرص ایزوکسوپرین، زمان نهفته

[1] (نویسنده مسئول) استادیار گروه آموزشی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
تلفن: ۳۲۲۲۲۵۰-۰۳۴۱، دورنگار: ۳۲۲۲۷۶۳-۰۳۴۱، پست الکترونیک: zohreh_salari@yahoo.com
2- استادیار گروه آموزشی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
3- استادیار گروه آموزشی پرستاری، مرکز تحقیقات محیط کار دانشکده پرستاری و مامایی و پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
4- استادیار گروه آموزشی پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی و پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]

مقدمه

زایمان زودرس به صورت انقباضات منظم رحمی هر پنج تا هشت دقیقه یا کمتر و به طول ۳۰ ثانیه با تغییرات پیش‌رونده سرویکس [۱] و در سن حاملگی ۳۷-۲۰ هفته تعریف می‌شود [۲]. زایمان زودرس ۸٪ تا ۱۰٪ از حاملگی‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد و پس از حذف ناهنجاری‌های ژنتیکی و نقایص آناتومیک ۷۵٪ تا۸۰٪ مرگ و میر و ناتوانی‌های نوزادی را تشکیل می‌دهد [۱]. همچنین در نوزادان نارسی که زنده می‌مانند، شیوع عوارض حاد و طولانی مدت بیشتر است [۳].

در زنانی که دارای نشانه‌ها و علایم زایمان زودرس می‌باشند و پرده‌های آمنیوتیک سالم هستند، زیر بنای اصلی درمان این است که در صورت امکان قبل از هفته ۳۴ از زایمان جلوگیری شود [۴]. در صورتی که روند زایمان زودرس متوقف شود، بیمار همچنان در معرض خطر بالایی برای عود زایمان زودرس و وضع حمل زودهنگام قرار خواهد داشت. درمان توکولیتیک نگهدارنده ممکن است احتمال وضع حمل را در بعضی از موارد کاهش دهد [۲].

داروهای متعددی به این منظور از طریق کارآزمایی‌های بالینی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند که از آن جمله می‌توان به داروهای مقلد بتا، سولفات منیزیم، مهارکننده آنزیم تولیدکننده پروستاگلاندین و مسدود کننده‌های کانال کلسیم اشاره کرد [۲].

از میان داروهای ذکر شده بیشترین مطالعات بر روی مقلدهای بتا انجام شده است، اما متأسفانه تأثیر هیچ یک از این داروها جهت درمان نگهدارنده زایمان زودرس تأیید نشده است [۲]. از میان مقلدهای بتا، ایزوکسوپرین اولین دارویی بود که در سال ۱۹۶۱ جهت مهار زایمان زودرس استفاده شد. این دارو به صورت خوراکی جهت درمان نگهدارنده زایمان زودرس استفاده می‌شود [۱].

مطالعات متعددی جهت بررسی تأثیر ایزوکسوپرین خوراکی بر زایمان زودرس انجام گرفته است. در یکی از مطالعات، قرص ایزوکسوپرین خوراکی تأثیری برابر با نیفیدیپین داشته است [۱]. در مطالعه دیگر تأثیر ایزوکسوپرین در افزایش سن حاملگی زنان مبتلا به زایمان زودرس کمتر از ریتودرین بوده است [۵]. در یک مطالعه مروری انجام شده نیز مشخص شد مدرکی دال بر تأثیر داروهای مقلد بتای خوراکی در کاهش زایمان زودرس خودبه‌خود، قبل از ۳۷ هفته وجود ندارد [۶]. در مطالعه‌ای دیگر که به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور با دارونما انجام شده بود مشخص شد که ایزوکسوپرین دارای اثر مثبت بر روی زایمان زودرس است [۷].

ایزوکسوپرین دارای اثرات جانبی به صورت کاهش فشارخون، تاکی‌کاردی، درد قفسه سینه، تهوع، استفراغ، سرگیجه، اختلالات شکمی و بثورات جلدی شدید است [۸].

پروژسترون به عنوان یک عامل بالقوه برای جلوگیری از زایمان زودرس در اوایل دهه ۱۹۶۰ مورد توجه قرار گرفت [۹] . میزان پروژسترون پلاسمای مادر، در طول حاملگی افزایش پیدا می‌کند. به همین دلیل، استفاده از پروژسترون برای تثبیت و حفظ حالت آرامش رحم و «مهار» آغاز لیبر، عامل محرک مطالعات مختلفی بوده است. با توجه به نتایج ضد و نقیضی که در مورد کاربرد پروژسترون برای پیش‌گیری از زایمان زودرس وجود دارند، چندین متاآنالیز بر روی مطالعات منتشر شده صورت گرفته است. تمام محققان به شواهدی دست یافته‌اند که به درجاتی، بر منافع پروژسترون در کاستن از

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]

زایمان زودرس در جمعیت‌های خاص دلالت دارد. در عین حال همه محققان ضرورت مطالعات بیشتر را نیز یادآوری می‌کنند و دلیل عمده این مسئله را ناکافی بودن اطلاعات موجود در مورد خطرهای بالقوه این روش می‌دانند [۲-۴].

در مطالعات متعددی تأثیر پروژسترون عضلانی (به صورت ۱۷ هیدروکسی پروژسترون کاپروات) در کاهش بروز زایمان زودرس در زنان دارای سابقه زایمان زودرس قبلی و یا سرویکس کوتاه نشان داده شده است [۱۱-۱۰]. مصرف پروژسترون در زنان با سابقه زایمان زودرس قبلی نیز موجب کاهش مشخصی در میزان زایمان زودرس و وزن پایین جنین هنگام زایمان می‌شود [۱۰]. اما خطرات احتمالی درمان با پروژسترون عضلانی یا خوراکی در پیش‌گیری از زایمان زودرس، استفاده از آن را محدود می‌کند [۱۲].

پروژسترون طبیعی تقریباً همیشه به صورت واژینال مصرف می‌شود و مقدار مصرف آن ۹۰ الی ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه است [۱۳]. در مقایسه با تجویز خوراکی، پروژسترون واژینال چرخه اولیه کبدی را ندارد و بنابراین فراهمی‌زیستی بهتری دارد. تجویز واژینال معمولاً بدون عوارض جانبی مانند خواب‌آلودگی، خستگی و سردرد است که در تجویز خوراکی اتفاق می‌افتد. [۱۵-۱۴] علی‌رغم سطح خونی پایین‌تر در مصرف واژینال، فراهمی‌زیستی دارو در اندومتر بهتر از تجویز عضلانی است [۱۶-۱۵]. این امر ممکن است با انتقال مستقیم پروژسترون از واژن به رحم در ارتباط باشد [۱۷].

از آن‌جا که ایزوکسوپرین هنوز پرمصرف‌ترین دارو در درمان نگهدارنده پس از کنترل زایمان زودرس است و با توجه به عوارض مادری این دارو که تحمل مصرف خوراکی آن را توسط خانم‌های باردار محدود می‌کند، همچنین عدم وجود عوارض جانبی مادری و جنینی در مصرف داروی پروژسترون [۱۸، ۱۵-۱۴] و به دلیل این که پس از کنترل زایمان زودرس زنان در خطر بیشتری جهت وضع حمل زود هنگام قرار خواهند داشت [۲]، مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی بالینی بر روی دو داروی شیاف واژینال پروژسترون و قرص ایزوکسوپرین خوراکی جهت درمان نگهدارنده پس از کنترل زایمان زودرس طراحی شد. تا در صورتی که بر اساس یافته‌های این مطالعه شیاف واژینال پروژسترون تأثیری بهتر یا حتی مشابه ایزوکسوپرین در افزایش زمان نهفته بعد از کنترل زایمان زودرس داشته باشد، با توجه به عوارض جانبی کمتر و تحمل بهتر این دارو جهت درمان نگهدارنده زایمان زودرس توصیه شود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی زنان حامله ۲۰ تا ۳۵ ساله مبتلا به زایمان زودرس، مراجعه‌کننده به بیمارستان افضلی‌پور شهر کرمان از آذر ماه ۱۳۸۸ تا بهمن ۱۳۸۹ انجام شد.

در این مطالعه تعداد ۱۰۰ نفر از زنان حامله در سن حاملگی بین ۲۴ تا ۳۴ هفته با حاملگی تک قلو که با شکایت انقباضات رحمی به بیمارستان افضلی‌پور کرمان مراجعه کرده بودند و در معاینه انقباضات رحمی به تعداد ۴ عدد در ۲۰ دقیقه یا ۸ عدد در ۶۰ دقیقه همراه با تغییر پیش‌رونده در سرویکس داشتند [۴]، به صورت در دسترس انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل دیلاتاسیون بیش از ۳ سانتی‌متر سرویکس، پاره بودن کیسه آب، شواهد دال بر عفونت داخل آمنیون، منع

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]

مصرف داروهای توکولیتیک، علایم واضح پیلونفریت و خون‌ریزی در طول بارداری بود [۱،۱۹].

پس از گرفتن شرح حال و معاینه اولیه و تشخیص زایمان زودرس، بیماران در بخش اورژانس مامایی بستری و تحت درمان با توکولیتیک تزریقی (سولفات منیزیم، ۴ گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر رینگر لاکتات به صورت دوز بارگیری و سپس ۲ گرم در ساعت به صورت وریدی به عنوان درمان نگهدارنده)، آمپی‌سیلین وریدی ۲ گرم هر ۶ ساعت جهت پروفیلاکسی استرپتوکوک گروه B و بتامتازون ۱۲ میلی‌گرم عضلانی قرار می‌گرفتند [۴]. در بدو مراجعه آزمایش کامل و کشت ادرار جهت تمام بیماران انجام می‌شد و در صورت مثبت بودن کشت از مطالعه خارج می‌شدند. بیماران تا زمان کنترل انقباضات در بخش اورژانس مامایی تحت مراقبت ویژه قرار می‌گرفتند. در صورت موفقیت‌آمیز بودن درمان اولیه و کنترل انقباضات توسط سولفات منیزیم، بیماران به بخش مامایی منتقل می‌شدند و به مدت ۲۴ ساعت دیگر تحت درمان با سولفات وریدی قرار می‌گرفتند (حداکثر ۴۸ ساعت). پس از قطع سولفات منیزیم وریدی بیماران جهت تجویز درمان نگهدارنده به صورت تصادفی به دو گروه درمان با پروژسترون و درمان با ایزوکسوپرین تقسیم می‌شدند. بدین صورت که بر اساس ترتیب مراجعه به صورت یک در میان در دو گروه پروژسترون و ایزوکسوپرین قرار می‌گرفتند. سپس توضیحات کاملی در مورد فواید طرح، طریقه مصرف و عوارض داروها و محرمانه بودن اطلاعات بیماران داده می‌شد و پس از گرفتن رضایت آگاهانه از بیماران، ابتدا چک‌لیستی شامل ۶ بخش از جمله اطلاعات دموگرافیک بیمار، سن حاملگی بیمار در حال حاضر، سونوگرافی‌های قبلی بیمار (جهت تعیین سن دقیق حاملگی)، معاینه بیمار، سابقه حاملگی‌های قبلی و سابقه بیماری‌های مادر، توسط محقق تکمیل می‌شد. سپس به یک گروه شیاف واژینال پروژسترون، ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه و به گروه دیگر قرص ایزوکسوپرین ۱۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز به صورت خوراکی تجویز می‌شد و طبق روتین بخش، بیماران به مدت ۲۴ ساعت پس از تجویز درمان خوراکی یا واژینال جهت بررسی عوارض احتمالی یا بازگشت علایم زایمان زودرس تحت نظر گرفته می‌شدند. پس از ترخیص بیماران از بیمارستان، هر هفته با بیماران تماس تلفنی گرفته می‌شد و در مورد ادامه مصرف داروها، مشکلات و عوارض احتمالی سؤال می‌شد و توصیه می‌گردید در صورت هر گونه احساس درد شکم یا علایم خطر دیگر (لکه بینی یا آب‌ریزی) به درمانگاه مامایی مراجعه کنند. داروی مورد نظر تا سن حاملگی ۳۷ هفته تجویز می‌شد. در سیر پی‌گیری در صورتی که بیمار مجدداً علایم زایمان زودرس را پیدا می‌کرد، بستری شده و تحت درمان با سولفات وریدی قرار می‌گرفت و به عنوان عود زایمان زودرس در نظر گرفته می‌شد. پس از زایمان اطلاعات زایمانی و اطلاعات نوزاد بیمار اخذ می‌شد. در مدت پی‌گیری، ۲۰ خانم به دلایل مختلف از جمله عدم پاسخ به تماس‌های تلفنی، عدم تمایل به مصرف داروی تجویز شده و عدم تمایل به ادامه شرکت در مطالعه، از مطالعه حذف شدند. در نهایت دو گروه از لحاظ طول مرحله نهفته پس از کنترل انقباضات تا زمان زایمان، علت زایمان، نوع زایمان، وزن نوزاد متولد شده، آپگار نوزاد، نیاز نوزاد به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان (Neonatal Intensiv Care Unit) و سایر پیامدهای نوزادی از قبیل انتروکولیت نکروزان، سندرم زجر تنفسی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]

نوزاد، خونریزی داخل بطنی، سپسیس نوزادی، زردی نوزادی و مرگ نوزاد مقایسه شدند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۵، پس از تعیین شاخص‌های مرکزی و پراکندگی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مقایسه متغیرهای کمی و کیفی در دو گروه به ترتیب از آزمون‌های t مستقل و مجذورکای استفاده گردید. α=۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در تمام آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۴۳ نفر (۵۳/۸٪) از افراد شرکت‌کننده در گروه درمان با ایزوکسوپرین و ۳۷ نفر (۴۶/۳٪) در گروه درمان با پروژسترون قرار گرفتند.

یافته‌های پژوهش نشان داد در گروه پروژسترون ۲۳ نفر (۶۲/۲٪) دارای تحصیلات متوسطه، ۴ نفر (۱۰/۸٪) دارای تحصیلات ابتدایی و ۱۰ نفر (۲۷٪) دارای تحصیلات دانشگاهی بودند در گروه ایزوکسوپرین، ۲۵ نفر (۵۸/۲٪) دارای تحصیلات متوسطه، ۵ نفر (۱۱/۶٪) دارای تحصیلات ابتدایی و ۱۳ نفر (۳۰/۲٪) دارای تحصیلات دانشگاهی بودند. آزمون مجذور کای اختلاف معنی‌داری بین توزیع سطح تحصیلات در دو گروه نشان نداد. نتایج نشان داد که ۳۱ نفر (۸۳/۸٪) افراد گروه پروژسترون و ۳۳ نفر (۷۶/۷٪) از افراد گروه ایزوکسوپرین خانه‌دار بودند. آزمون مجذور کای بین دو گروه از نظر توزیع شغلی اختلاف معنی‌داری نشان نداد. به علاوه دو گروه از لحاظ سن مادر، پاریتی، سن حاملگی زمان بستری، دیلاتاسیون سرویکس هنگام بستری مشابه بودند (جدول ۱).

جدول ۱- ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی افراد تحت مطالعه در دو گروه پروژسترون و ایزوکسوپرین

ویژگی		گروه پروژسترون (تعداد=۳۷)	گروه ایزوکسوپرین (تعداد=۴۳)	P-vlue
سن مادر (سال)		۲۵/۳±۴/۶	۲۶/۳±۴/۳	۰/۷۰۱
تعداد زایمان	نخست‌زا تعداد (درصد)	۲۳ (٪۶۲/۲)	۲۶ (٪۶۰/۵)	۰/۸۷۷
	چندزا تعداد(درصد)	۱۴ (٪۳۷/۸)	۱۷ (٪۳۹/۵)	
سن حاملگی زمان بستری (هفته)		۳۲±۲	۳۱/۱±۲/۱	۰/۹۵۶
دیلاتاسیون سرویکس	سرویکس باز تعداد(درصد)	۹ (٪۲۴/۳)	۱۴ (٪۳۲/۶)	۰/۴۱۶
	سرویکس بسته تعداد(درصد)	۲۸ (٪۷۵/۷)	۲۹ (٪۶۷/۴)	

** آزمون مجذور کای*

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]

نتایج مطالعه نشان می‌دهد که میانگین طول فاز نهفته تا زمان زایمان، سن حاملگی زمان زایمان و میزان عود زایمان زودرس در دو گروه مشابه بود و آزمون‌های آماری t مستقل و مجذور کای بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نشان نداد (جدول ۲). در گروه پروژسترون عوارض جانبی مصرف دارو مشاهده نشد، اما در گروه ایزوکسوپرین ۵ نفر (۱۱/۶٪) دچار عارضه جانبی دارو (تاکی‌کاردی و تپش قلب) شدند. با این وجود آزمون دقیق فیشر نشان داد که اختلاف بین دو گروه از لحاظ عوارض جانبی دارو معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۲).

جدول ۲- پیامدهای مادری افراد تحت مطالعه در دو گروه پروژسترون و ایزوکسوپرین

پیامد	پروژسترون (تعداد= ۳۷)	ایزوکسوپرین (تعداد= ۴۳)	P-vlue
طول فاز نهفته تا زمان زایمان (هفته)	۵/۸±۲/۸	۶/۳±۳/۱	۰/۷۲۴
سن حاملگی زمان زایمان (هفته)	۳۷/۸±۱/۹	۳۷/۴±۲	۰/۸۹۵
عود زایمان زودرس تعداد (درصد)	۱۰ (۲۷٪)	۱۴ (۳۲/۵٪)	۰/۴۹۰
عوارض دارویی تعداد (درصد)	۰	۵ (۱۱/۶٪)	۰/۰۵۸

: آزمون دقیق فیشر.

از لحاظ پیامدهای نوزادی، میانگین وزن نوزادان هنگام تولد و آپگار دقیقه ۵، در دو گروه مشابه بود. از لحاظ بستری در NICU و ابتلا به یرقان نوزادی نیز بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۳).

از گروه پروژسترون یک نوزاد دچار سپسیس نوزادی و از گروه ایزوکسوپرین یک نوزاد دچار سندرم دیسترس تنفسی شد و یک مورد مرگ نوزادی مربوط به گروه ایزوکسوپرین بود. موردی از انتروکولیت نوزادان و خونریزی داخل بطنی و ناهنجاری‌های مادرزادی دیده نشد.

جدول ۳- پیامدهای نوزادی زنان تحت مطالعه در دو گروه پروژسترون و ایزوکسوپرین

پیامد	پروژسترون (تعداد۳۷)	ایزوکسوپرین (تعداد۴۳)	P-vlue
***وزن زمان تولد(گرم)**	۲۸۳۷/۸±۴۵۱/۴	۲۷۳۸/۱±۴۹۶/۷	/۸۲۳
***آپگار دقیقه ۵**	۹/۹±۰/۳۱	۹/۷±۱/۵	۰/۱۷۸
****بستری در NICU**	۵ (۱۳/۵٪)	۴ (۹/۳٪)	۰/۷۲۶
***ابتلا به یرقان نوزادی**	۱۲ (۳۲/۴٪)	۱۰ (۲۳/۳٪)	/۳۶۰

: آزمون مجذور کای **: آزمون دقیق فیشر

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]

بحث

این مطالعه نشان داد که بین دو داروی شیاف واژینال پروژسترون و قرص ایزوکسوپرین خوراکی در افزایش فاز نهفته پس از کنترل زایمان زودرس تا زایمان، اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

در مطالعه‌ای که توسط Bahadori و همکاران، مشابه مطالعه حاضر بر روی زنان با زایمان زودرس متوقف شده انجام شد که از شیاف واژینال پروژسترون ۴۰۰ میلی‌گرم به صورت روزانه جهت درمان نگهدارنده پس از کنترل زایمان زودرس استفاده شده بود، میانگین و انحراف معیار طول مدت فاز نهفته در گروه پروژسترون ۱۷/۹±۳۶/۹ روز و در گروه کنترل ۲۷/۲±۲۴/۵ روز بود و اختلاف بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار بود [۱۹].

همچنین یافته‌ها نشان داد که میانگین و انحراف معیار سن حاملگی زمان زایمان در بین دو گروه اختلاف معنی‌دار آماری وجود ندارد.

در مطالعه Bahadori و همکاران، میانگین و انحراف معیار سن حاملگی در زمان زایمان در گروه پروژسترون ۱/۵±۳۶/۵ هفته و در گروه کنترل ۱/۲±۳۴/۵ هفته بود و بین دو گروه اختلاف معنی‌دار آماری وجود داشت [۱۹].

مطالعه‌ای که توسط Facchinetti و همکاران در زنان با زایمان زودرس متوقف شده انجام شد، نشان داد که تجویز دو هفته‌ای ۱۷ هیدروکسی پروژسترون دکاپروات عضلانی به مقدار ۳۴۱ میلی‌گرم، به طور معنی‌داری میزان زایمان زودرس زیر ۳۷ هفته را کاهش داد اما قادر به کاهش زایمان زودرس در سن حاملگی کمتر از ۳۵ هفته نبود [۲۰].

باید به این نکته توجه نمود با وجود آن‌که اختلاف بین دو گروه از لحاظ سن حاملگی زمان زایمان در مطالعه حاضر، معنی‌دار نشد میانگین سن حاملگی زمان زایمان در گروه‌های درمان حدود ۲ هفته از گروه پروژسترون و ۳ هفته از گروه کنترل در مطالعه Bahadori و همکاران، بالاتر بود. این امر می‌تواند نشان‌دهنده این باشد که در مطالعه حاضر هر دو دارو موجب افزایش سن حاملگی زمان زایمان شده‌اند.

بسیاری از مطالعات دیگری نیز که تجویز پروژسترون به صورت شیاف واژینال ۱۰۰ میلی‌گرم [۲۱]، ۱۷ هیدروکسی پروژسترون دکاپروات ۲۵۰ میلی‌گرم عضلانی [۲۲] و پروژسترون میکرونیزه خوراکی ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز [۲۳]، در زنان با سابقه زایمان زودرس قبلی را مورد بررسی قرار داده بودند، به این نتیجه رسیدند که تجویز پروژسترون با کاهش مشخصی در زایمان قبل از ۳۷ هفته حاملگی همراه بوده است. اما در مطالعه‌ای که توسط O'Brien و همکاران به صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۶۵۹ زن حامله با سابقه زایمان زودرس قبلی در سن حاملگی ۱۸ تا ۲۲ هفته و ۶ روز انجام گرفت، زنان گروه درمان، تحت درمان با ۹۰ میلی‌گرم ژل پروژسترون واژینال یک بار در روز تا زمان زایمان یا ۳۷ هفته یا وقوع پارگی کیسه آب قرار گرفتند. نتایج نشان داد، درمان پروفیلاکتیک با پروژسترون واژینال در کاهش شیوع زایمان زودرس راجعه در زنان با سابقه زایمان زودرس قبلی مؤثر نبوده است [۱۵]. همان‌طور که مشاهده می‌شود مطالعه O'Brien و همکاران تنها مطالعه‌ای است که از درمان با پروژسترون نتیجه مثبت نگرفته است. اما سایر مطالعات تأثیر مثبت پروژسترون را نشان داده‌اند.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]

اگرچه در اکثر مطالعات قبلی انجام شده بر روی پروژسترون، بین گروه‌های مورد مطالعه از لحاظ کاهش زایمان زودرس و یا افزایش فاز نهفته اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده شده است، اما در مطالعه حاضر اختلاف بین پروژسترون و ایزوکسوپرین معنی‌دار نشد. شاید علت این امر این باشد که در همه مطالعات قبلی پروژسترون با گروه کنترل یا دارونما مقایسه شده بود اما در مطالعه حاضر تجویز پروژسترون با تجویز ایزوکسوپرین مقایسه شده است و به دلیل مقایسه دو دارو و عدم استفاده از گروه کنترل نمی‌توان به طور قطعی در مورد تأثیر هر یک از این داروها بر زایمان زودرس قضاوت کرد.

با وجود این که در تعدادی از مطالعات، ایزوکسوپرین در کنترل زایمان زودرس تأثیر مثبت نداشته است [۶-۵]، اما در تعداد دیگری از مطالعات، تأثیر مثبت ایزوکسوپرین نشان داده شده است. از جمله در مطالعه Rayamajhi و Pratap، نتایج نشان داد که ایزوکسوپرین در کنترل زایمان زودرس تأثیری مشابه نیفیدیپین داشته است [۱]. همچنین در مرور سیستماتیک Giorgino و Egan، مشخص شد که ایزوکسوپرین در دو مطالعه باعث کاهش خطر زایمان زودرس شده است [۷]. از این مقایسه می‌توان نتیجه گرفت که ایزوکسوپرین هنوز هم به عنوان درمان نگهدارنده در زایمان زودرس متوقف شده، استفاده می‌شود. در مطالعه حاضر نیز ایزوکسوپرین مانند پروژسترون باعث افزایش هفته‌های فاز نهفته در زنان با زایمان زودرس متوقف شده، گردید.

مطالعه حاضر اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه از لحاظ میانگین وزن تولد نوزادان، میانگین آپگار دقیقه ۵ نوزادان، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان و ابتلاء به یرقان نوزادی نشان نداد، اما در مطالعه Bahadori و همکاران، میانگین وزن تولد در گروه پروژسترون به طور معنی‌داری از گروه کنترل بیشتر بود [۱۹].

اکثر مطالعات دیگر انجام شده بر روی پروژسترون نیز اگرچه از لحاظ نوع پروژسترون استفاده شده و طراحی مطالعه، با مطالعه حاضر متفاوت بودند، اما کاهش مشخصی را در وزن پایین نوزادان نشان دادند [۲۵-۲۴، ۱۲].

در این مطالعه، در گروه ایزوکسوپرین نیز افزایش وزن نوزادان وجود داشت، اما در مطالعه Whitworth و Quenby، بین مقلدهای بتای خوراکی و دارونما اختلافی از لحاظ پیامدهای نوزادی و وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم مشاهده نشد [۶].

اگرچه در مطالعه حاضر اختلاف آماری بین دو گروه از لحاظ وزن پایین نوزاد معنی‌دار نبود، اما تعداد نوزادان با وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم کم بوده است و این نشان می‌دهد که عدم وجود اختلاف معنی‌دار در این مطالعه به علت تأثیر هر دو دارو در افزایش سن حاملگی و افزایش وزن نوزادان بوده است. همچنین اگرچه در مطالعه حاضر از نظر پیامدهای نوزادی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد اما اکثر مطالعات انجام شده بر روی پروژسترون، بهبود پیامدهای نوزادی با تجویز پروژسترون را نشان دادند [۲۳-۲۲، ۱۹].با وجود این در مطالعه Fonseca و همکاران، پروژسترون با کاهش مشخصی در موربیدیته نوزادی همراه نبود [۱۴].

در مطالعه حاضر بین دو گروه از لحاظ عود زایمان زودرس اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت.در مطالعه Bahadori و همکاران، اگرچه میزان عود زایمان زودرس در گروه پروژسترون کمتر بود اما اختلاف آماری معنی‌دار بین دو گروه وجود نداشت [۱۹].در مطالعه Yogol و

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]

همکاران که به مقایسه ایزوکسوپرین و ریتودرین در زایمان زودرس پرداخته بود میزان عود زایمان زودرس در گروه ایزوکسوپرین ۲۶/۷٪ (از بین ۳۰ بیمار) بود [۵].

مطالعه حاضر نشان داد که هیچیک از زنان گروه پروژسترون دچار عوارض جانبی نشدند اما در زنان گروه ایزوکسوپرین ۵ نفر (۱۱/۶٪) دچار عوارض جانبی دارو (تاکی‌کاردی و تپش قلب) شدند. با این وجود از لحاظ عوارض دارویی بین دوگروه اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده نشد. البته باید به این نکته اشاره شود که اگرچه اختلاف دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود اما مقدار p به دست آمده نزدیک به سطح معنی‌داری بوده است (p=۰/۰۵۸) و این تفاوت می‌تواند از نظر بالینی مهم و قابل تأمل باشد، چرا که بر خلاف گروه ایزوکسوپرین هیچ‌کدام از زنان گروه پروژسترون دچار عارضه جانبی نشده بودند.

در مطالعات مختلفی که بر روی پروژسترون در زنان حامله انجام شده است، در هیچیک عوارض مادری مشاهده نشده است [۲۵-۲۴، ۲۲-۲۱، ۱۹]. در مطالعه Rayamajhaو Pratap، عوارض مادری مانند هایپوتانسیون و تاکی‌کاردی در دو گروه درمان با نیفیدیپین و ایزوکسوپرین مشابه بود [۱].

در مطالعه Yogol و همکاران، شایع‌ترین عارضه مصرف ایزوکسوپرین خوراکی، تهوع (۴۰٪) گزارش شده است. در آن مطالعه عوارض دیگری مانند تاکی‌کاردی (۲۶/۶٪)، استفراغ، ضعف، خشکی دهان و سردرد نیز گزارش شده و بین ایزوکسوپرین و ریتودرین از لحاظ عوارض، اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده گردیده است [۵]. اما در مطالعه حاضر به جز تاکی‌کاردی و تپش قلب، سایر عوارض مادری مشاهده نشد.

خروج بیماران از مطالعه و عدم همکاری آنها از جمله محدودیت‌های این مطالعه بود. به این صورت که با وجود توجیه بیماران در مورد ضرورت طرح و فواید آن و گرفتن رضایت آگاهانه از آنها، متأسفانه تعدادی از بیماران در حین مطالعه، اعلام عدم تمایل به ادامه مطالعه می‌نمودند و یا همکاری لازم را در پاسخ به تماسهای محقق و مراجعه مجدد نداشتند.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نتوانست بین شیاف واژینال پروژسترون و قرص ایزوکسوپرین خوراکی از لحاظ افزایش فاز نهفته پس از کنترل زایمان زودرس و پیامدهای نوزادی، اختلافی را نشان دهد. اما از آن‌جا که عوارض دارویی در مادر در مصرف ایزوکسوپرین نسبت به پروژسترون بیشتر بود به نظر می‌رسد که شیاف واژینال پروژسترون گزینه مناسب‌تری جهت درمان نگهدارنده پس از کنترل زایمان زودرس باشد. با وجود این پیشنهاد می‌شود کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه وسیع‌تر و با گروه کنترل انجام شود.

تشکر و قدردانی

در پایان از زنان شرکت‌کننده در مطالعه به خاطر همکاری ایشان و از دانشگاه علوم پزشکی کرمان به خاطر قبول هزینه‌های طرح تشکر و قدردانی می‌نماییم.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]

References

[1] Rayamajhi R, Pratap K. A comparative study between nifedipine and isoxuprine in the suppression of preterm labor. *Kathmandu Univy Med J* 2002; 1(2): 85-90.

[2] Scott J, Gibbs R, Karlan B, Haney A. Danforths obstetrics and Gynecology. 9th Edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2003: pp: 173- 90.

[3] Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labor. Cochrane Database Syst Rev. 2006; CD003927.

[4] Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams OBSTETRICS, 23 rd ed,. McGraw-Hill. 2010; PP: 4-5, 594, 804- 26.

[5] Yogol NS, Shakya R, Thapa P. Ritodrin and Isoxuprine in Management of Preterm Labor. *J Nepal Med Assoc* 2009; 48(176): 265-8.

[6] Whitworth M, Quenby S. Prophylactic oral betamimetics for preventing preterm labour in singleton pregnancies. *Cochrane data base syst Rev* 2008; 23(1): CD006395.

[7] Giorgino FL, Egan CG. Use of isoxuprine hydrochloride as a tocolytic agent in the treatment of preterm labor: A systematic review of previous literature. *Arzneimittelfers chung* 2010; 60(7): 415-20.

[8] Bristol-Myers Squibb Company. Vasodilan (isoxsuprine hydrochloride) tablet. 2006; [4screens] Available at: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=91efdaa9-9213-46d1-ab1f-d11e675a6f4a . APR 20, 2010.

[9] Dodd JM, Ashwood P, Fleady V, Jenkins-Manning S, Cincotta R, Crowther CA. A survey of clinacian and patient attitudes towards the use of progestrone for women at risk of preterm birth; Australian and Newzeland. *J Obstet Gynecol* 2007; 47:106- 9.

[10] Lamont RF, Jaggat AN. Emerging droug therapies for preventing spontaneous pereterm labor and pereterm birth. *Expert Opin Investing Drugs* 2007; 16(3):337-45.

[11] Moghtadaei P, Sardari F, Latifi M. Progestrone for Prevention of Preterm Birth and Improvement Pregnancy Outcomes Among Premiparea of Advanced Maternal Age *Yakhteh Med J* 2008. 1(10):77- 8.

[12] Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progestrone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD004947.

[13] Tita N, Rouse DJ. Progestrone for preterm brith prevention: An evolving entervention. *Amn f Obestet Gynecol* 2009;: 219-24.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]

[14] Fonesca EB, Celik E, Para M, Singh M, Nicolaides KH. Progestrone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462-9.

[15] O`Brien JM, Adair CD, Lewis DF, et al. progestrone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: Primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 687-96.

[16] Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmoush L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progestrone after administration by intramuscular and vaginal routes: A comparative study. *Fertil Steril* 1994; 62: 485-90.

[17] Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Dirrect transport of progestrone from vagina to uterus. *Obest Gynecol* 2000; 95: 403-6.

[18] Hui D, liu G, Kavuma E, Hewson SH, Mckay D, Hannah M. Preterm labor and birth: A Survey of Clinical Practice Regarding use of Tocolytics, Antenatal corticosteroids, and Progestrone. *February Jogc Fevrier* 2007: 117-24.

[19] Bahadori F, Borna S, Shakouie nejad S, Sahabi N. Progesterone and the latency period: threatened preterm labor. *Tehran Univy Med J* 2008; 66(3): 208-13. [Farsi]

[20] Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length chenges during preterm cervical ripening; effects of a 17-a-hydroxy progestrone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 453 e1-4.

[21] da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, Zugaib M. Prophylactic administration of progestrone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 419-24.

[22] Meis PJ, Klebanoff M,Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxy progestrone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379-85.

[23] Rai P. Rajaram S, Goel N, et al. oral micronized progestrone for prevention of preterm berth. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 104(1): 40-3.

[24] Mackenzie R, Walker M, Armson A, Honnah ME. Progestrone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: A systematic review and meta-analysis of randomizedcontrolled trials. *Am Obstet Gynecol* 2006; 194: 1234-42.

[25] Dodd Jm, Flena VJ, Cincotta R, Crowther CA. Progestrone for the prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 127-34.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]

The Comparison between Vaginal Progestrone and Isoxuprine Tab on Duration of Latent Phase after Controled Preterm Labor

Z. Salari[1]. S. Mirzaei[2], A. Ravari[3], T. Mirzaei[4]

Received: 01/06/2011 Sent for Revision: 10/07/2011 Received Revised Manuscript: 16/08/2011 Accepted: 08/09/2011

Background and Objectives: Preterm labor affects 8 – 10% of pregnancies. Many drugs have been used to manage preterm labor. This study was done to compare the effect of 'Progesterone vaginal suppository' with 'Isoxuperine oral tablet' used to prolong latent period after controlling preterm labor.

Materials and Methods: In this clinical trial study, 100 pregnant women with preterm labor pain admited to Afzalipoor Hospital-kerman were assessed. After their contractions was controlled, patients were divided in two groups, randomly. First group was prescribed progesterone supp. 400 mg daily and the other isoxuperine tab 10 mg TDS. They were followed to compare the effectiveness and side effects of the drug. Statistical analyses were done by independent t-test and chi-square.

Results: The two groups were equal in average time between latent phase and labor, gestational age at the time of labor, preterm labor recurrence, birth weight, admission in NICU and neonatal jaundice. In the group which used progesterone, no side effects were observed, in isoxuperine group 11.6% suffered side effects. But a significant difference was not found in the side effects (p= 0.058).

Conclusion: Based on our results and because of lower maternal side effects of vaginal progesterone, it seems that vaginal progesterone could be a better choice for maintenance therapy after preterm labor arrest.

Key words: Preterm labor, Progesterone vaginal suppository, Isoxuperine tablet, Latent phase

Funding: This research was funded by Kerman University of Medical Sciences.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics committee of Kerman University of Medical Sciences approved the study by number: K/88/169.

How to cite this article: Salari Z. Mirzaei S, Ravari A, Mirzaei T. The Comparison between Vaginal Progestrone and Isoxuprine Tab on Duration of Latent Phase after Controled Preterm Labor. *J Rafsanjan Univ Med Scie* 2012; 11(4): 301-12. [Farsi]

1- Assistant Prof., Dept. of obstetric and Gynecology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran (Corresponding Author) (0341) 3222250, Fax:(0341) 3222763, E-mail: zohreh_salari@yahoo.com

2- Assistant Prof., Dept. of obstetric and Gynecology, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

3- Assistant Prof., Dept. of Nursing Ocopational Envaironment Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

4- Assistant Prof., Dept. of Nursing, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.1.4]