مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره۲۶، شماره ۲،تابستان ۱۳۸۷: ۲۳۶-۲۳۰

● **مقاله تحقیقی** کد مقاله:۰۲۸

بررسی مقایسه ای اثرات تجویز سرپایی ایزوسوربایدمنونیترات و دارونما جهت آماده سازی سرویکس قبل از تحریک زایمان

دکترپریسا مقتدایی۱*

دکتر فریبا سرداری۲

۱. جراح و متخصص زنان و زایمان و نازایی ، محقق

۲- جراح و متخصص زنان و زایمان و نازایی ، محقق

*نشانی نویسنده مسئول: تهران - میدان الغدیر-بلوار الغدیر جنوبی-بیمارستان پرستاران شاهد

تلفن: ۷-۶۶۸۲۲۱۰۵

Email:moghta_p@yahoo.com

چکیده

مقدمه: هدف از مطالعه بررسی تاثیر و ایمنی ایزوسوربایدمنونیترات برای آماده سازی سرویکس قبل از تحریک زایمانی در افراد واجد شرایط میباشد.در این مطالعه که به صورت تصادفی-دوسوکور وآینده نگر انجام شد دویست و چهل زن حامله شکم اول با حاملگی ٤١ هفته کامل و Bishop score <5 به طور تصادفی انتخاب و در گروههای جداگانه تحت درمان با دارونما و ایزوسوربایدمنونیترات به میزان ٦٠ میلیگرم قرار گرفتند.

٥٤ درصد از گروه مطالعه در مقایسه با ٣١ درصد از گروه کنترل به طور خودبخود وارد فاز فعال شدند (p=0.01) .در ٩٨ نفر از گروه مطالعه در مقایسه با ٨٢ نفر از گروه کنترل زایمان طبیعی انجام شد.از نظر فاصله ورود به فاز فعال زایمانی بعد از تحریک با اکسی توسین اختلاف معنی دار بین دو گروه مشاهده شد(p<0.01).

سردرد شایعترین عارضه جانبی ایزوسوربایدمنونیترات بود.سایر عوارض مادری یا جنینی مشاهده نشد.به نظر میرسد آماده سازی سرویکس با ایزوسوربایدمنونیترات و متعاقب آن تحریک زایمانی با اکسی توسین روش ایمن و قابل تحملی باشد.نتایج قطعی در مورد این روش نیاز به بررسی بر روی بیماران بیشتر دارد.

واژه گان کلیدی: ایزوسوربایدمنونیترات – آماده سازی سرویکس – تحریک زایمان

تاریخ دریافت مقاله: ۸٦/٥/۷ تاریخ اصلاح نهایی:۸۷/۲/۱٤ تاریخ پذیرش مقاله:۸٦/۱۰/۱٤

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

سرویکس نامناسب یکی از مشکلات قبل از تحریک زایمانی در موارد لزوم انجام زایمان میباشد درحالیکه حدود بیست درصد از زنان حامله بدلایل مختلف نیاز به تحریک زایمان دارند[۱].در زنان شکم اول متوسط زمان طی شده از تحریک تا زایمان حدود ۱۵ تا ۲۰ ساعت هست که ۱۲ ساعت ان صرف آماده سازی سرویکس می گردد.به همین دلیل امروزه گرایش زیادی برای نرم کردن سرویکس به شکل سرپایی وجود دارد[۲].مطالعات زیادی جهت آماده سازی سرویکس با روشهای مختلف انجام شده است.نرم سازی سرویکس با خانواده پروستاگلاندینها سبب کاهش زمان بستری تا زایمان و در نتیجه کاهش هزینه و خدمات بهداشتی میگردد.مقادیر متفاوتی از ژل ؛ شیاف ؛ قرص های پروستا- گلاندین بکار رفته که نتایج گوناگونی در بر داشته است[۳] وبه همین دلیل هنوز به عنوان یک روش بی خطر وایمن محسوب نمی شود.از میان روشهای مکا نیکال هم لامیناریا و کاتتر فولی سالها مورد بررسی قرار گرفتند و در کارآزمایی های بالینی زیادی کارآمدی آنها با هم مقایسه شده است که در برخی از آنها نتایج یکسان و در برخی کاتتر فولی ارجحیت داشته است[۴].

در حقیقت عاملی برای آماده سازی سرویکس بخصوص به صورت سرپایی مناسب است که سبب افزایش فعالیت رحمی نگردد وبالطبع بر روی محیط رحم و تغییرات ضربان قلب جنین کمترین اثر را داشته و یا فاقد اثر باشد.ازاینرو فرآورده های اکسید نیتریک بدلیل وجود رسپتور در سرویکس و امکان فعل و انفعا لات شیمیایی در این مکان دارای خصوصیات فوق الذکر هستند[۵].

درتحقیقات زیادی بخصوص مطالعه PRIM ایزوسورباید منونیترات در بیماران بستری فاقد اثرات همودینامیکی مهم روی جنین و مادر با خاصیت نرم سازی بالا در سرویکس شناخته شده است[1].در مطالعه kerhovd [6] نشان داده شده که مقاومت سرویکس بعد از چهار ساعت ازدرمان چهل میلیگرم ایزوسورباید منونیترات به میزان پنجاه درصد کاهش یافته است[7].در مقایسه با پروستاگلاندینها فرآورده های اکسید نیتریک بیشتر سبب مهار فعالیت رحمی و افزایش جریان خون رحم میشوند[8].این مسئله در مطالعه که برروی بیماران بستری به صورت مقایسه ایزوسورباید منونیترات و میزوپروستول انجام شده به اثبات رسیده است.به سبب علاقه روزافزون درآماده سازی سرپایی سرویکس قبل از تحریک زایمانی و نیز رضایت بیشتر زنان از این روش در مقایسه با مدل بستری (پنجاه و شش درصد در مقایسه با سی و نه درصد با $P<0.008$) و نیز اثرات بسیار کم این دارو برروی جنین و مادر امروزه تلاشها به این سو سوق داده شده است[9,10].

هدف از انجام این مطالعه مقایسه تأثیر ایمنی و پذیرش ایزوسورباید منونیترات برای نرم کردن سرویکس قبل از تحریک زایمان به شکل سرپایی در برابر دارونما میباشد.

روش کار

این یک مطالعه تصادفی-دوسو کور وآینده نگر برای مقایسه اثرات ایزوسورباید منونیترات با دارو نما جهت نرم کردن سرویکس قبل از تحریک زایمانی است.در این تحقیق ۲۴۰ زن حامله در فاصله مهر ۱۳۸۴ لغایت فروردین ۱۳۸۶ در دو گروه ۱۲۰ نفره تحت درمان با ایزوسورباید منونیترات و دارونما قرار گرفتند.

مشخصات ورود به مطالعه:

- ✓ حاملگی ۴۱ هفته کامل بر اساس LMP و سونوگرافی ۶-۱۱ و۲۶ هفتگی
- ✓ Bishop score < 5(طبق جدول شماره یک)
- ✓ فقدان هر حالتی که نیاز به کنترل روزانه داشته باشد مثل دیابت و پره اکلامپسی
- ✓ حاملگی بار اول
- ✓ نمایش ورتکس
- ✓ حاملگی تک قلویی

مشخصات خروج از مطالعه:

- ✓ جفت سرراهی
- ✓ کوریوآمنیونیت
- ✓ خونریزی غیر قابل توجیه

بیماران به شکل تصادفی ودوسوکور به نسبت ۱:۱ انتخاب شدند.تصادفی سازی بر اساس یک برنامه کامپیوتری در واحد کامپیوتر بیمارستان و تحت نظارت یک متخصص آمار حیاتی انجام شد.هر بیمار به ترتیب تحت درمان با یک بسته دارویی با کد مشخص قرار میگرفت که سایر افراد از جمله متخصصان ؛ پرستاران و مامای کنترل کننده ازمحتویات و علت مداخله اطلاع نداشتند و تنها مجری طرح امکان دسترسی به اطلاعات را داشت .دارو و دارونما با ترکیب دارویی بی اثر ساخته شده توسط یک شرکت داروسازی واحد مورد استفاده قرار گرفت.در گروه مطالعه دو قرص

Archive of SID

www.SID.ir

۶۰ میلیگرمی ایزوسوربایدمنونیترات به فاصله هر ۲۴ ساعت یعنی ۴۸ ساعت قبل از بستری در فورنیکس خلفی قرار داده شد.در گروه دارونما نیز به همین صورت عمل گردید.در صورت ورود هر کدام از بیماران به فاز فعال زایمانی{که به صورت وجود حداقل سه انقباض در مدت ده دقیقه با شدت متوسط تا شدید ویا دیلاتاسیون سرویکس به میزان سه سانتیمتر و یا وجود آبریزش تعریف میشد(مطابق معیار کالج زنان و مامایی آمریکا و Friedman)} بستری شده و در غیر این صورت بعد از ۴۸ ساعت پذیرش شده و تحت عمل تحریک زایمانی قرار می گرفتند که با اکسی توسین به روش دوز بالا با ۶ mIu/ml شروع میشد.

پیامد مطالعه به صورت فاصله ورود به فاز فعال خودبخودی و یا در اثر تحریک ؛ میزان زایمان طبیعی ، سزارین و عوارض مادری و جنینی در نظر گرفته شد.

نتایج مطالعه پس از جمع آوری توسط مجری طرح بوسیله نرم افزار SPSS مورد آنالیز آماری قرار گرفت از آزمون two-student ^{t} test و mann-whitney u test استفاده شد و اختلاف آماری کمتر از ۰،۰۵ معنی دار تلقی گردید.

نتایج

دویست و چهل زن (۱۲۰ نفر در گروه مطالعه و ۱۲۰ نفر در گروه کنترل) مورد بررسی قرار گرفتند.متوسط سن بیماران به ترتیب در گروه کنترل ۲۱ و در گروه مطالعه ۲۳ بود که تفاوت آماری مشاهده نشد.۵۴ درصد از گروه مطالعه و ۳۱ درصد از گروه کنترل به طور خودبخود وارد فاز فعال زایمانی (طبق تعریف در روش کار) شدند که اختلاف معنی دار بود($p<0.05$) (جدول شماره ۲).بقیه موارد تحت تحریک زایمانی قرار گرفتند.میانگین فاصله زمان تحریک با اکسی توسین تا ورود به فاز فعال به واضحی درگروه مطالعه کمتر از کنترل بود{ ۳ ساعت در مقایسه با ۴،۶ ساعت ($p<0.01$) } (نمودار شماره ۱).از افرادی که وارد فاز فعال زایمانی شدند ۹۸ نفر در گروه مطالعه و ۸۲ نفر در گروه کنترل به طریق واژینال زایمان کردند.جدول شماره سه نشان دهنده طرق زایمان و علل سزارین وتفاوت آماری معنی دار بین آنهاست ($p<0.05$).

از نظر عوارض زایمانی هیچ موردی از کوریوآمنیونیت و آندومتریت مشاهده نشد.در ده نفر از گروه دارونما خونریزی بعد از زایمان دیده شد جز یک مورد که منجر به هیسترکتومی گردید بقیه موارد قابل کنترل بود که بنظر ناشی از تحریک طولانی مدت زایمان توسط اکسی–توسین در مقایسه با گروه مطالعه میباشد.

بدلیل نداشتن امکانات بررسی نوزاد فقط آپگار دقیقه اول و پنجم در نظر گرفته شد که تفاوتی بین دو گروه مشهود نبود. جهت تشخیص زجر جنینی ، پایش الکترونیکی جنین در فاز فعال زایمان توسط دستگاه external monitoring ساخت شرکت Bionet انجام شد.

عوارض ناشی از دارو نیز بررسی شد که مشتمل بر سردرد و افت فشار خون کمتر از100/60 و افزایش ضربان قلب بیشتر از ۱۰۰ ضربان در دقیقه بود.این عوارض به ویژه سردرد در گروه مطالعه بیشتر گزارش گردید لیکن اختلال شدید و غیر قابل تحملی بشمار نمی رفت(جدول شماره ۴).

بحث

آماده سازی سرویکس قبل از تحریک زایمانی در بسیاری از بیماران بکار میرود.شاید مهمترین عامل به کارگیری از مواردی که به شکل سرپایی قابل استفاده میباشد میزان رضایت زنان از این روش و احساس بهتری از نظر فاصله زمانی تحریک تا زایمان است.گزارشهای زیادی مبنی براستفاده ازPGE_2 واخیراً PGE_1 دربیماران بستری وجود دارد ولی طبق نظر Bollaprogada وهمکاران در ۹٪ موارد اختلالات ضربان قلب جنین متعاقب روشهای فوق دیده میشود که عمده دلیل آن انقباض رحمی و هیپوکسی ناشی از ان است که استفاده سرپایی ازآن را محدود می سازد[3,1].در طی سالهای گذشته داروهای مختلف دیگری نیز جهت دستیابی به این مهم به کار رفته است که از این بین بیشترین تحقیقات بر روی فرآورده های اکسید نیتریک انجام شده است[11,12].

اکسید نیتریک یک رادیکال آزاد با نیمه عمرکوتاه می باشد که ظرف ۱۰-۶ ثانیه با اکسیژن وآب واکنش داده و اشکال نیتریت ونیترات را به وجود آورده ؛ به سرعت در طول غشای پایه حرکت کرده و تنها در صورت نیاز ساخته می شود.مهمترین اثر آن روی سیستم تناسلی داخلی زن ، شل کردن میومتر و نرم کردن سرویکس است[3,13].در مطالعه اول Chanrachakal[14]وهمکاران ۵۰۰ میکروگرم اکسید نیتریک به شکل نیترات گلیسرین با ۳ میلی گرم PGE_2 و در مطالعه دوم ۴۰ میلی گرم ایزوسوربایدمنونیترات در سه دوز با فواصل ۶ ساعته با ۵۰ میکرو گرم میزوپروستول در بیماران بستری مقایسه شدند[15]. در هر دوی این مطالعات فرآورده های اکسید نیتریک موثر بودند ولی ازپروستاگلاندین در وضعیت بستری کمتر مفید به نظر می رسیدند.در مطالعه انجام شده توسط Bollaprogada و همکاران که هم اکنون نیز در حال انجام می باشد ایزوسوربایدمنونیترات به میزان۴۰ میلی گرم به فواصل ۱۶

Archive of SID
www.SID.ir

ساعته تا ۳ دوز قبل از بستری استفاده شده است[10].چون جذب سیستمیک آن از راه واژن آهسته می باشد این فاصله کافی به نظر می رسید.در این مطالعه ما از ۶۰ میلی گرم ایزوسورباید منونیترات به فاصله ۲۴ ساعت تا دو دوز قبل از بستری استفاده کردیم چون انتظار می رود که بعد از۲۴ ساعت اول نرم شدن سرویکس شروع شود و در طی ۴۸ ساعت به اوج برسد. این روش که تاکنون در هیچ مطالعه ای استفاده نشده است ؛ در عین کارایی به دلیل فاصله مشخص و کمتر ؛ مفید تر به نظرمیرسد.

یکی از مهمترین مسائل برای پزشک و بیمار زمان لازم برای آماده کردن سرویکس می باشد که در روش سرپائی طولانی تر به نظر میرسد. در واقع این زمان به جای سپری شدن در بیمارستان در منزل و باآرامش طی میشود که مورد پسند حدود۹۰٪ بیماران بوده است این نتیجه در مطالعه Bates و Pollack وهمکاران نیز به ترتیب ۹۵٪ و۹۰٪ گزارش شده است [9,10].میزان سزارین در گروه مطالعه کمتر بود شاید دلیل آن صرف بیشتر زمان آماده سازی سرویکس در گروه دارو نما باشد.یکی از عوارض همراه با پروستا گلاندینها تاکی- سیستولهای رحمی و تحریک بیش از حد آن است به طوری که در مطالعات اولیه ۳/۶ – ۱/۶ درصد[8] ؛ در مطالعه جدیدتر نظیر O’ Brient ۲٪ و Farmer ۱/۳ ٪ گزارش شده است[16]. در واقع این ارقام کمتر از مقادیر قابل انتظار می باشد با این حال لزوم انجام مانیتورینگ دقیق مادر وجنین در حین استفاده از آنها بر کسی پوشیده نیست[15] بنابراین جهت سهولت کار و ایمن بودن آن ما ترجیح به استفاده از یک روش سرپائی داریم .

ما از ایزوسوربایدمنونیترات منحصراً جهت نرم کردن سرویکس به شکل سر پائی استفاده کردیم که همراه باهیچ یک از عوارض مادری نظیر کوریوآمنیونیت و آندومتریت وعوارض جنینی نبوده است . از نظر همودینامیک تنها عارضه قابل توجه سر درد بود که نسبت به سایر تحقیقات در مطالعه ما بیشترگزارش شد که شاید به دلیل استفاده از دوز بالاتر دارو نسبت به سایرین می باشد در هر صورت این عارضه قابل ملاحظه نبوده و تا روز ترخیص بیمار بر طرف شده است[17].

مهمترین دستاورد این کارآزمائی کوتاه بودن فاصله تحریک با اکسی توسین تا فاز فعال و همچنین فاصله تحریک تا زایمان در گروه مطالعه نسبت به دارو نما بوده است به غیر از این به عنوان یک نتیجه فرعی تعداد بیشتری از افراد مورد مطالعه به طور خود به خود وارد فاز فعال شدند.

ما معتقدیم که ایزوسوربایدمنونیترات به میزان دو دوز ۶۰ میلی گرم به فاصله ۲۴ ساعت سبب کاهش زمان بستری تا زایمان ؛ کاهش هزینه تحریک زایمان وبهبود تجربه زایمان بدون افزایش در میزان استفاده از وسایل کمکی ویا اعمال جراحی می گردد به نظر میرسد با ادامه این مطالعات استفاده از ایزوسورباید منونیترات به عنوان یک روش سرپایی آماده سازی سرویکس قابل قبول باشد با اینحال تحقیقات کلینیکی بهتر برروی تعداد بیشتری از بیماران لازم است تا این هیپوتز صحیح درآید.

جدول۱

جدول شماره۱.سیستم امتیاز دهی Bishop برای بررسی قابلیت القای زایمان

امتیاز	دیلاتاسیون (سانتیمتر)	افاسمان (درصد)	جایگاه (-۳ تا +۳)	قوام سرویکس	وضعیت سرویکس
۰	بسته	۰-۳۰	-۳	سفت	خلفی
۱	۱-۲	۴۰- ۵۰	-۲	متوسط	میانی
۲	۳-۴	۶۰-۷۰	-۱	نرم	قدامی
۳	>۵	>۸۰	+۱ ، +۲	-	-

Archive of SID

www.SID.ir

جدول۲

جدول شماره ۲.فراوانی روشهای ورود به فاز فعال			
روش ورود به فاز فعال	گروه مطالعه	گروه کنترل	P-value
خودبخودی	(٪۵۴)۶۵	(٪۳۱)۳۷	۰,۰۱
با تحریک	(٪۴۶)۵۵	(٪۶۹)۸۳	

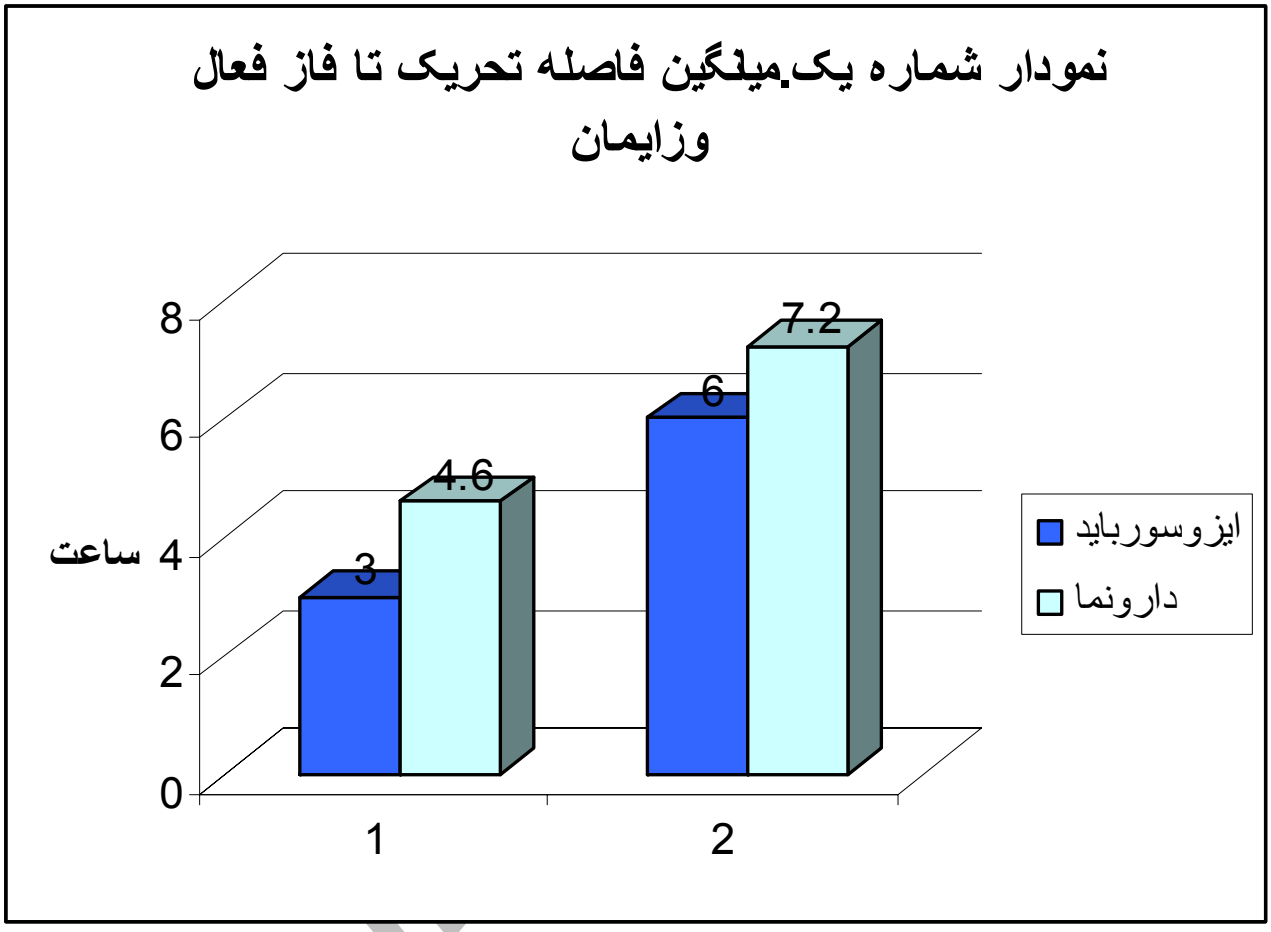
جدول۳

جدول شماره ۳.فراوانی روشهای زایمان			
روش زایمان	گروه مطالعه	گروه کنترل	P-value
کل زایمان طبیعی	(٪۸۱)۹۸	(٪۶۸)۸۲	۰,۰۳
زایمان با وسایل کمکی(از تعداد کل)	(٪۶)۶	(٪۱۲)۱۰	
سزارین	(٪۴,۳)۵	(٪۶/۷)۸	P=۰,۹۸
دیسترس جنینی	(٪۶)۷	(٪۱۰/۳)۱۲	
مکونیوم	(٪۸/۷)۱۰	(٪۱۵)۱۸	
عدم پیشرفت			

جدول٤

جدول شماره ٤.فراوانی عوارض جانبی			
عوارض جانبی	مطالعه	کنترل	P-value
سردرد	(٪۳۵)۴۲	(٪۱/۶)۲	۰,۰۱
افت فشار خون کمتر از ۶۰ / ۱۰۰	(٪۱۱/۶)۱۴	(٪۲/۵)۳	۰,۰۴
افزایش ضربان قلب بیشتر از ۱۰۰	(٪۲۳)۲۸	(٪۸/۳)۱۰	۰,۰۳

www.SID.ir



۱)فاصله تحریک تا فاز فعال
۲)فاصله تحریک تا زایمان

Archive of SID

www.SID.ir

مراجع

1. *Shrinkat Bollagragada ; Fiona Mackenzie ; et al ,A randomized placebo controlled trial of outpatient cervical ripening with isosorbidemononitrate prior to induction of labour.BMC pregnancy and childbirth 2006 ; 6:25.*
2. *Neale E ; Pachulski R ;et al ; outpatient cervical ripening prior to induction of labour.J obstet Gynecol 2002 ; 22(6):634-5.*
3. *Ledingham MA ; Thomson AJ ; Luna CB ; A comparison of isosorbidemononitrate ; misoprostol and combinant therapy for first trimester pre-operative cervical ripening : A randomized controlled trial.BJOG 2001 ; 108 : 276-80.*
4. *Culver j ; Robert A ; et al ; A randomized trial comparing vaginal misoprostol versus foley catheter with concurrent oxytocin for labor induction in nulliparous women .Amer Prenatol 2004 ; 21 :139-46.*
5. *Chwalisz K ; Shao-Qing S ; et al , cervical ripening in guinea-pigs after local application of nitric oxide. Human Reprod 1997 ; 12:93 101.*
6. *Ekerhovd e ; Bullarbo M ; Anderson B ; Vaginal administration of nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: A randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 189(6):1692-7.*
7. *Buhimuschi I ; Ali M ; Jan V; Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. Human Reprod 1996 ; 11:1755-66.*
8. *C.F.Ivyli ; C.W.Carinachan ; P.C.HO ; A comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol cervical ripening before suction evacuation. Obstet Gynecol 2003 ; 102 :583-8.*
9. *Bullarbo.M ; Eriksson M ; et al ; outpatient Vagina administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labour induction : A randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 196(1):50.e1-50.e5.*
10. *Monica M.Wolfer ; Fabio Facchinetti ; et al ; Induction of labor at term using isosorbide mononitrate simultaneously with dinoproston compared to dinoprostone alone : A randomized controlled trial.Am J Obstet Gynecol 2006 ; 195(6) : 1617-1622.*
11. *Facchinett.F ; Piccihini.F ; chemical ripening of cervix with intracervical application of sodium Nitroprusside: A randomized controlled trial.Human Reprod 2000 ; 15:2224-7.*
12. *Thomson AJ , Lunan CB ; et al ; nitric oxide donor induce ripening of human cervix : A randomized controlled trial.BJOG 1997 ; 104:1054-7*
13. *Bates CD ; Nicoll AE ; Mullen AB ; et al ; serum profile of isosorbide mononitrate after vaginal administration in the third trimester . BJOG 2003 ; 110(1):64-7.*
14. *Chanrachakal B ; Herabutya Y ;et al ; Randomized trial of isosorbide mononitrate versus misoproston for cervical ripening at term. Int J Obstet Gynecol 2002 ; 78(2):139-45.*
15. *Chanrachakal B ; Herabutya Y ;et al ; Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E_2 for cervical ripening at term.Obstet & Gynecol 2000 ; 96 :549-553.*
16. *Thompson AJ ;Lunan B ; et al ; Randomized trial of nitric oxide donor versus prostaglandin for cervical ripening before first trimester termination of pregnancy.Lancet 1998 ; 352:1093-6.*
17. *Nicoll A ; Mackenzie F ; et al ; vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for pre- induction cervical ripening : A randomized controlled trial to determine effect on maternal and fetal haemodynamics. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 184 (6):958-64*

Archive of SID

www.SID.ir