

بررسی تأثیر نیفدیپین خوراکی روی پارامترهای جریان خون بند ناف در اولتراسونوگرافی در بیماران باردار با طول سرویکس کوتاه

دکتر وجیهه مرصوصی (دانشیار)*، دکتر لاله محمدی علمداری (دستیار)*، دکتر حمیده شجری (دانشیار)**

* گروه جراحی زنان و زایمان، مجتمع بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

** گروه اطفال، مجتمع بیمارستانی دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف: در مطالعات اخیر، آنتاگونیست‌های کلسیم، و به ویژه نیفدیپین در اداره زایمان زودرس به میزان فزاینده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است و به عنوان یک داروی توکولیتیک از داروهای بتا ۲ سمپاتومیمتیک‌ها موثرتر است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر نیفدیپین خوراکی روی پارامترهای جریان خون بندناف در اولتراسونوگرافی در بیماران باردار با طول سرویکس کوتاه می‌باشد.

روش بررسی: در یک مطالعه از نوع سری موارد، ۲۰ بیمار در خطر زایمان زودرس با سرویکس کوتاه شونده در معاینات سریال مورد بررسی قرار گرفتند. در این بیماران نیفدیپین ۴۰mg در روز به صورت خوراکی تا حدود هفته ۳۷ حاملگی تجویز گردید و بیماران توسط سونوگرافی کالرداپلر و پالس داپلر از نظر فلوی بند ناف نسبت جریان خون سیستولی به دیاستولی (SD) و شاخص ضربان‌پذیری (PI)، پیش و پس از تجویز نیفدیپین هر دو هفته یکبار مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین سن بیماران 25.55 ± 4.58 سال بود. میانگین طول سرویکس در شروع مطالعه 6.32 ± 1.68 میلیمتر بود. نیفدیپین به طور متوسط در 26.4 ± 4.12 هفتگی بارداری آغاز و در 36.10 ± 2.65 هفتگی پایان یافت. عوارض نیفدیپین در ۲ بیمار (۱۰٪) دیده شد. در هیچیک از بیماران میزان SD و PI در هیچیک از اندازه گیری‌ها از محدوده طبیعی خارج نگردید. بر خلاف PI، SD پس از شروع نیفدیپین، به میزان معنی‌داری از SD پیش از تجویز نیفدیپین پائین تر بود (2.28 ± 0.45 در مقابل 2.65 ± 0.21). دو نوزاد (۱۰٪)، با سن زیر ۳۷ هفته و وزن زیر ۲۵۰۰ گرم به دنیا آمدند. فقط یک نوزاد نیاز به بستری در NICU پیدا کرد.

نتیجه‌گیری: می‌توان از نیفدیپین خوراکی به عنوان یک داروی مطمئن و موثر به عنوان توکولیتیک در بیماران در خطر زایمان زودرس با طول سرویکس کوتاه شونده، استفاده کرد.

کلید واژه‌ها: توکولیتیک، زایمان زودرس، نیفیدپین خوراکی

زمینه و هدف

تولد نوزاد پیش از تکمیل ۳۷ هفتگی، تولد پیش از موعد یا تولد زودرس^۱ تعریف می‌شود (۲،۱) و مسئول ۶۵٪ مورتالیتی نوزادی و ۵۰٪ ناتوانی‌های نورولوژیک محسوب می‌شود (۱).

توکولیتیک‌ها، داروهایی هستند که از طریق مهار انقباضات رحمی برای جلوگیری از زایمان زودرس به کار می‌روند. داروهایی که در این زمینه بیشتر از سایر دسته‌های دارویی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، بتامیتیک‌ها (تربوتالین یا ریتودرین) هستند (۳). این نظریه مطرح شده که در بیماران در خطر زایمان زودرس همراه با شواهد funneling سرویکس در سونوگرافی، استفاده همزمان از ریتودرین با استراحت موجب بهبود outcome می‌شود (۲).

اگر چه نشان داده شده که این داروها سبب تأخیر زایمان می‌شوند، اما بهبود outcome پری‌ناتال با آنها گزارش نشده است و شیوع بالایی از عوارض جانبی نامطلوب و حتی کشنده گزارش شده (۳) که از آن جمله می‌توان به ادم ریه، ایسکمی قلبی و مسمومیت قلبی جنین اشاره کرد. همچنین عدم تحمل این عوارض توسط مادر، اغلب منجر به کاهش دوز یا عدم ادامه درمان می‌شود (۴). تغییرات سایکوتروپیک که با بتاسمپاتومیمتیک‌ها ایجاد می‌شود (مانند اضطراب و بی‌خوابی)، ناراحتی قابل ملاحظه‌ای برای مادر ایجاد می‌کند و این تغییرات با آنچه که برای طولانی شدن حاملگی لازم است (استراحت و relaxation) در تضاد هستند (۵).

در سالهای اخیر علاقه فزاینده‌ای به استفاده از داروهای مسدود کننده کانال کلسیم به عنوان توکولیتیک بالقوه مؤثر که به خوبی تحمل می‌شود پیدا شده است (۶). تا کنون مطالعات زیادی در این مورد به انجام رسیده است. اما تاکنون اثرات این داروها بر جریان خون بند ناف مورد بررسی قرار نگرفته است.

هدف از انجام این مطالعه نیز بررسی تأثیر نیفیدپین خوراکی روی پارامترهای جریان خون بند ناف در

اولتراسونوگرافی در بیماران باردار با طول سرویکس کوتاه می‌باشد.

روش بررسی

پس از تایید طرح توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تهران، پس از کسب رضایت آگاهانه، ۲۰ بیمار در خطر زایمان زودرس شامل بیمارانی که سابقه سقط یا زایمان زودرس داشته‌اند یا بیمارانی که در حاملگی فعلی دردهای لگنی و احساس فشار لگنی داشته‌اند، با سرویکس کوتاه شونده در معاینات سریال، در یک مطالعه از نوع سری از موارد^۲ مورد بررسی قرار گرفتند.

در این بیماران با انجام سریال سونوگرافی واژینال طول سرویکس از هفته ۱۴ حاملگی به بعد و ادامه آن هر ۲ هفته یکبار مورد ارزیابی قرار گرفت و در صورت مشاهده سرویکس کوتاه شونده در معاینات سریال (سرویکس کوتاهتر از ۲۰ میلیمتر و یا ۲۵ میلیمتر همراه با funneling) پس از توصیه‌های درمانی لازم، بیماران با سن بارداری کمتر از ۲۵ هفته که علی‌رغم سرکلاژ، در سونوگرافی‌های مکرر طول سرویکس کوتاه شونده داشتند و تمام بیماران با سن بارداری بیشتر از ۲۵ هفته، تحت درمان با نیفیدپین قرار می‌گرفتند. بدین ترتیب که در این بیماران نیفیدپین ۴۰mg در روز (در چهار دوز) به صورت خوراکی تا حدود هفته ۳۷ حاملگی تجویز می‌گردید.

در آغاز مطالعه، فلوی بند ناف توسط اندازه‌گیری نسبت جریان خون سیستولی به دیاستولی^۳ (SD) و شاخص ضربان پذیری^۴ (PI)، توسط سونوگرافی کالرداپلر و پالس داپلر مورد بررسی قرار می‌گرفت. سپس در طول مطالعه نیز در فواصل هر ده هفته یکبار این پارامترها اندازه‌گیری می‌شد. بیماران از نظر همین مقادیر و فشار خون مادر مورد بررسی قرار می‌گرفتند. در صورتی که فشار خون بیمار در شروع مطالعه کمتر از ۹۰ روی ۵۰ میلیمتر جیوه بود، بیمار از مطالعه خارج می‌شد و در صورتی که در طی مطالعه نیز فشار خون مادر از این میزان کمتر می‌شد، با کنترل فشار خون بیمار دوز

2 Case-series

3 Systolic/Diastolic ratio

4 Pulsatility index

¹ Preterm Labor

دارو تعدیل می‌یافت و یا در صورت ادامه قطع می‌شد و بیمار از مطالعه خارج می‌گردید. از آزمون آماری ویلکاکسون در محیط نرم‌افزاری SPSS Ver. 12.0 جهت مقایسه داده‌ها استفاده شد. مقدار عدد P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه یک بیمار به دلیل سردردهای شدید از مطالعه خارج شد و بیمار دیگری به جای وی جایگزین گردید و در نهایت نتایج حاصل از بررسی ۲۰ بیمار با طول سرویکس کوتاه مورد بررسی نهایی قرار گرفته است. میانگین و انحراف معیار سن بیماران مورد بررسی به ترتیب ۲۵،۵۵±۴،۵۸ سال بود (حداقل ۱۹ سال و حداکثر ۳۵ سال) که بیشترین شیوع در گروه سنی ۲۱-۲۵ سال با فراوانی ۹ بیمار (۴۵٪) و پس از آن در گروه سنی ۲۶-۳۰ سال با فراوانی ۵ مورد (۲۵٪) قرار داشت. در مطالعه حاضر در ۱۲ بیمار (۶۰٪) دردهای لگنی وجود داشت و ۱۱ بیمار (۵۵٪) تحت سرکلاژ قرار گرفتند. میانگین طول سرویکس در شروع مطالعه ۱۹/۶۸±۶/۳۲ میلیمتر بود (حداقل ۰ و حداکثر ۲۷/۵ میلیمتر).

میانگین هفته شروع نیفیدپین بر اساس هفته بارداری در بیماران ۲۶/۴±۴/۱۲ هفتگی (حداقل ۱۶ هفتگی و حداکثر ۳۳ هفتگی) بود که به طور متوسط تا ۲/۶۵±۳۶/۱۰ هفتگی (حداقل ۲۹ هفتگی و حداکثر ۳۹ هفتگی) ادامه یافت. بدین

ترتیب میانگین مدت زمان دریافت نیفیدپین ۴/۳۴±۹/۷۰ هفته (حداقل ۴ هفته و حداکثر ۲۲ هفته) بود.

عوارض نیفیدپین در ۲ بیمار (۱۰٪) دیده شد. در هیچیک از بیماران (به جز یک مورد) میزان SD و PI در هیچیک از اندازه‌گیری‌ها از محدوده طبیعی خارج نگردید. همچنین SD پس از شروع نیفیدپین، به میزان معنی‌داری از SD پیش از تجویز نیفیدپین پائین‌تر بود (۲/۲۸±۰/۴۵ در مقابل ۲/۶۵±۰/۲۱). اما مقدار PI در این مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشته است (جدول و نمودار شماره ۱).

میانگین سن نوزادان در هنگام تولد ۳۷،۵±۲،۰۳ هفته (حداقل ۳۰ هفته و حداکثر ۴۰ هفته) بود که به جز در دو مورد (۱۰٪)، در بقیه موارد همگی در بالای ۳۷ هفته رخ داده بود و میانگین وزن نوزادان ۳۱۷۵±۵۵۸ گرم (حداقل ۲۱۵۰ گرم و حداکثر ۳۸۰۰ گرم) بود که از این میان دو نوزاد با وزن زیر ۲۵۰۰ گرم به دنیا آمدند.

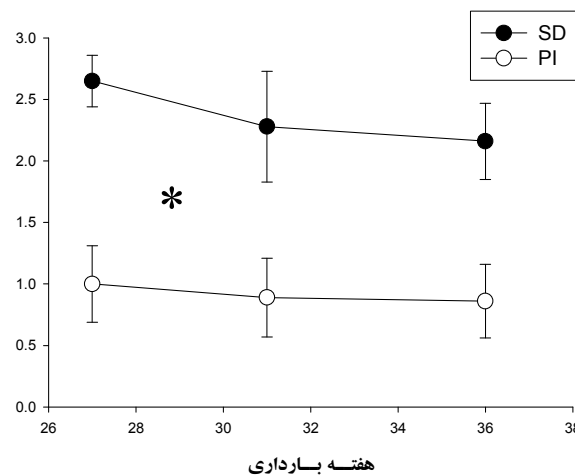
جدول شماره ۱- مقایسه میانگین SD و PI پیش و پس از تجویز نیفیدپین در هفته‌های ۲۷، ۳۱ و ۳۶. مقادیر بر اساس انحراف معیار± میانگین بیان شده است.

متغیرها	SD	PI
پیش از تجویز نیفیدپین (هفته ۲۷)	۲/۶۵±۰/۲۱	۱/۰۰±۰/۳۱
پس از تجویز نیفیدپین (هفته ۳۱)*	۲/۲۸±۰/۴۵	۰/۸۹±۰/۳۲
پس از تجویز نیفیدپین (هفته ۳۶)	۲/۱۶±۰/۳۱	۰/۸۶±۰/۲۳

*: اختلاف معنی‌دار بین مقدار SD پیش و پس از تجویز نیفیدپین در هفته ۳۱

Systolic/Diastolic ratio:SD

Pulsatility index:PI



نمودار شماره ۱- میانگین و انحراف معیار SD و PI پیش و پس از تجویز نیفیدپین در هفته‌های ۲۷، ۳۱ و ۳۶.

در هیچیک از نوزادان مشکلی در زمینه آپگار دیده نشده تنها یک نوزاد پس از زایمان به NICU منتقل شد که بعد از یک هفته به بخش نوزادان منتقل گردید و بدون مشکل خاصی ترخیص شد.

بحث

بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه تجویز نیفدیپین خوراکی به میزان ۴۰ میلی‌گرم در روز به مدت متوسط ۴،۵ هفته با ایجاد عوارض جانبی ناچیز، موجب کاهش معنی‌داری در میزان SD می‌شود. مطابق با یافته‌های این مطالعه، میانگین طول سرویکس در شروع مطالعه $19/68 \pm 6/32$ میلی‌متر بود (حداقل ۰ و حداکثر ۲۷/۵ میلی‌متر). میانگین هفته شروع نیفدیپین نیز بر اساس هفته بارداری در بیماران $26/4 \pm 4/12$ (حداقل ۱۶ هفتهگی و حداکثر ۳۳ هفتهگی) بود که به طور متوسط تا $36/10 \pm 2/65$ (حداقل ۲۹ هفتهگی و حداکثر ۳۹ هفتهگی) ادامه یافت. میانگین سن حاملگی تخمینی نیز در شروع توکولیز در مطالعه Murray و همکارانش (۴)، $30/7$ هفته بود در موقع قطع درمان $35/6$ هفته بود. بنابراین در مطالعه حاضر به طور متوسط تجویز نیفدیپین زودتر شروع شده و دیرتر خاتمه یافته بود. یکی از مهمترین مزیت‌هایی که در مطالعات مختلف برای نیفدیپین ذکر شده، عوارض جانبی مختصر و گذرای آن است.

این عوارض خفیف‌تر و قابل تحمل‌تر از بتامیمتیک‌ها یا سولفات منیزیم‌اند و انسیدانس قطع درمان توسط بیمار کمتر است (۷). شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده نیفدیپین عبارتند از سردرد ($19/4\%$)، گرگرفتگی ($8/1\%$)، سبکی سر، گذرا و تهوع ($6/5\%$) (۴) و بندرت تاکی‌کاردی، هیپوتانسیون، سوزش پشت جناغ، طپش قلب، خستگی، تنگی نفس، dizziness، ترمور، علائم گوارشی خفیف، آنژین یا هیپاتوتوکسیسیته. هیپوتانسیون معمولاً به صورت کاهش متوسط در فشار خون به صورت 15 mmHg در فشار خون سیستولی و 10 mmHg در فشار خون دیاستولی و افزایش ضربان مادر به میزان ۱۰ ضربه در دقیقه گزارش شده است، که

تقریباً ۱۰ دقیقه بعد از دوز اولیه زیر زبانی یا ۲۰ دقیقه بعد از دوز دوم خوراکی دیده می‌شود که معمولاً گذرا است و از نظر بالینی قابل توجه نیست و با و هیدراتاسیون کافی قابل پیشگیری است (۸،۷). این عوارض وابسته به دوز هستند و بندرت موجب عدم تحمل دارو و قطع دارو می‌شوند. (۵) در مطالعه Murray و همکارانش (۴) نیز سردرد شایع‌ترین عارضه جانبی بود ($17/5\%$) اما در هیچ موردی، عوارض مادری قطع نیفدیپین را ضروری نساخت. در مطالعه حاضر نیز عوارض نیفدیپین در ۲ بیمار (10%) دیده شد. مورد اول، بیمار یک زن دیابتی بود که به علت بروز هیپوتانسیون و افزایش میزان SD به ۶ مجبور به کاهش دوز به نصف شدیم که مشکلات بیمار با این اقدام برطرف شد. همچنین در یک مورد سردرد رخ داد که به ناچار دارو در این بیمار قطع شد و بیمار از مطالعه خارج شد. همچنین بر اساس یافته‌های این مطالعه، در هیچیک از بیماران (به جز یک مورد که در بالا توضیح داده شده است) میزان SD و PI در هیچیک از اندازه‌گیری‌ها از محدوده طبیعی خارج نگردید. همچنین SD پس از شروع نیفدیپین، به میزان معنی‌داری از SD پیش از تجویز نیفدیپین پائین‌تر بود. ($28 \pm 0/45$ در مقابل $26/65 \pm 0/21$). اما مقدار PI در هیچیک از اندازه‌گیری‌ها در این مطالعه اختلاف معنی‌داری نشان نداد. نسبت SD با ارزیابی جریان خون در حین دیاستول برآوردی از مقاومت و بنابراین برآورد غیر مستقیمی از کفایت جریان خون به جنین ارائه می‌دهد و به عنوان آزمون غربالگری برای استرس جنین به کار رفته است (۱). بنابراین بر اساس این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که مقاومت جریان خون رحمی به میزان معنی‌داری کاهش یافته است. اگرچه این احتمال نیز وجود دارد که قسمتی از این کاهش به افزایش سن بارداری مربوط باشد (اندازه‌گیری اول در سن هفتگی $26/4 \pm 4/12$ و اندازه‌گیری دوم در هفته $31/21 \pm 2/99$ انجام گرفته است) زیرا با افزایش سن بارداری SD به طور طبیعی کاهش می‌یابد (۱) اما اینکه تجویز نیفدیپین در این امر چقدر موثر بوده است نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه دارد.

این یافته‌ها با یافته‌های Mari و همکارانش (۵) در تناقض می‌باشد. آنها نشان دادند که جریان خون جفتی به طور معنی‌داری تغییر نیافته بود ولی مقاومت کاهش یافته بود. اگرچه در انتها ذکر کرده‌اند که ممکنست دوزهای بالاتر نیفیدپین و یا تجویز مداوم IV، بتواند مقادیر PI را تغییر دهد. نیفیدپین از مسدود کننده‌های کانال کلسیم نوع II (گروه dihydropyridine) محسوب می‌شود. این دارو با مهار ورود کلسیم از خلال غشاء سلول عضله صاف موجب شل شدن می‌شوند (۴-۲). همچنین نشان داده شده که این دارو باعث کاهش مقاومت عروق سیستمیک می‌شود. کاهش قابل توجه مقاومت عروقی، مسبب بیش از ۲۰٪ کاهش در فشار دیاستولی و میانگین فشار شریانی و افزایش برون ده قلبی محسوب می‌شود. بدین ترتیب این احتمال نیز وجود دارد که با همین مکانیسم بر عروق جفتی نیز تاثیر بگذارد و مقاومت آن را کاهش دهد. این دارو با مکانیسم مشابهی موجب کاهش شدت و فرکانس انقباضات رحمی و مهار انقباضات می‌شود (۳). در این مطالعه در ۱۶ بیمار (۸۰٪) وضع حمل توسط سزارین انجام شد که فقط یک مورد به دلیل دکولمان و خونریزی شدید مادر بود و در باقی موارد (۴ مورد یا ۲۰٪) به صورت NVD انجام شد. در مطالعه Murray و همکارانش (۴)، میزان C/S در گروه مطالعه ۲۶/۵٪ بود که نسبت به نتایج مطالعه حاضر تفاوت فاحشی دارد. همچنین بر اساس نتایج مطالعه حاضر میانگین سن نوزادان $37/5 \pm 2/03$ هفته بود که به جز دو مورد (۱۰٪)، در بقیه موارد همگی در بالای ۳۷ هفته رخ داده بود و میانگین وزن نوزادان 3175 ± 558 گرم بود که از این میان دو نوزاد با وزن زیر ۲۵۰۰ گرم به دنیا آمدند. در مطالعه Mari و همکارانش (۵)، میانگین سن حاملگی در موقع زایمان $38/5 \pm 2/04$ هفته بود و در کل تقریباً ۶۰٪ افراد گروه مطالعه در زمان ترم زایمان کردند و میانگین وزن موقع تولد 3026 ± 692 گرم بود. بدین ترتیب با وجود اینکه میانگین سن حاملگی در مطالعه Murray و همکارانش (۴) بالاتر بود، ولی میانگین وزن نوزادان کمتر از مطالعه حاضر بود. این احتمال وجود دارد که تجویز طولانی مدت تر نیفیدپین در این مطالعه باعث بهتر بودن وضعیت جنین‌ها و بهتر بودن وزن آنها شده است.

در مورد عوارض جنینی و نوزادی نیفیدپین، در یک مطالعه افت قابل توجه PO_2 و pH شریان جنین به دنبال تجویز نیکاردپین به میمون rhesus حامله دیده شده (احتمالاً به دلیل کاهش جریان خون رحمی) و همچنین پاسخ‌های اسیدمیک جنینی مشابه (شامل مرگ جنین) با تجویز مادری نیکاردپین یا نیفیدپین در گوسفندها گزارش شده است (۲) اما چنین مطالعات مشابه در انسان، انسیدانس هشدار دهنده‌ای از آپگار Score یا Core pH پایین نشان نداده‌اند (۲) و کاهش قابل توجهی در PO_2 و pH شریان جنین دیده نشد و تا امروز گزارشی در مورد عوارض جانبی جنینی در مورد نیفیدپین در انسان دیده نشده است (۳، ۴، ۹). بر اساس نتایج این مطالعه در مواردی که اقدام به اندازه‌گیری pH بند ناف شده است، در هیچ موردی مقادیر کمتر از ۷/۲ مشاهده نشد. در مطالعه Mari و همکارانش (۵) نیز تنها در یک نوزاد pH خون وریدی بند ناف کمتر از ۷/۲۰ دیده شده است. همچنین در تمامی نوزادان این مطالعه آپگار اسکور مناسب بود به جز در یک مورد (با سن زایمانی ۳۵ هفته) که به واسطه دکولمان، نوزاد پس از تولد نیاز به احیاء داشت که بعد از احیاء بیمار به NICU و بعد از یک هفته به بخش منتقل گردید.

در نهایت اینکه بر اساس نتایج مطالعه حاضر که با نتایج بدست آمده از مطالعات قبلی در بسیاری نتایج اشتراک دارد، به نظر می‌رسد نیفیدپین به عنوان داروی توکولیتیک دارویی بسیار مناسب است. به ویژه که در مقایسه با دو داروی رایجتر از این دسته، ریتودرین و سولفات منیزیم داروی بهتری محسوب می‌شود. بر اساس مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است، نیفیدپین در مقایسه با ریتودرین:

۱. عوارض جانبی مختصر و گذرا هستند و قطع درمان به دلیل عوارض جانبی در مورد نیفیدپین به طور قابل توجهی کمتر بوده است (۷، ۱۰).
۲. اثر نیفیدپین در تاخیر زایمان مانند ریتودرین می‌باشد. (Koks و همکارانش (۱۱)) اما با نیفیدپین به دلیل کارایی توکولیتیکی بیشتر، تاخیر در زایمان بیشتر است (۵، ۱۰) و Papatsonis و همکارانش (۱۴-۱۲)
۳. اثرات جانبی مادری نیفیدپین بسیار کمتر است (۱۲، ۱۱).

۴. نیفدیپین خوراکی است (۱۶) اما باید توجه داشت که از نیفدیپین نمی توان در تمام بیماران استفاده نمود. مهمترین کنترااندیکاسیون های نیفدیپین، فشار خون مادری کمتر از ۹۰ روی ۵۰ میلیمتر جیوه است که در واقع کنترااندیکاسیون مصرف مسدود کننده های کانال کلسیم هستند (۸). در نهایت اینکه مسدود کننده های کانال کلسیم بخصوص نیفدیپین، نسبت به بتا ۲- سمپاتومیمتیک ها در به تاخیر انداختن زایمان بسیار مؤثرند. نیفدیپین عوارض پره ناتال و عوارض جانبی مادران را بسیار کاهش می دهد. مزیت دیگر نیفدیپین، تجویز خوراکی آن می باشد. این دارو کارآیی مشابه و عوارض جانبی مشابه و سرعت عمل بیشتر نسبت به سولفات منیزم IV (۱۶) دارد. مجموعاً نیفدیپین در کنترل زایمان زودرس انتخاب اول می باشد. (۱۷، ۶)

۴. با نیفدیپین تعداد نوزاد بستری شده در NICU کمتر است (۹-۱۲، ۹).
 ۵. نیفدیپین باعث تغییرات کمتری در وضعیت همودینامیک و متابولیک بیماران می شود (۱۲).
 ۶. ریسک RDS، خونریزی داخل جمجمه ای یا یرقان نوزادی، به طور قابل توجهی در گروه نیفدیپین پایین تر است (۹، ۱۲، ۱۴، ۱۵).
 ۷. نیفدیپین خوراکی است (۱۶)، تاکی فیلاکسی ندارد و اثرات قابل برگشت است (۵).
 ۸. نیفدیپین با دوزیکه جهت زایمان زودرس به کار می رود عارضه ای روی جریان خون رحمی جفتی ندارد (۵). همچنین نیفدیپین در مقایسه با سولفات منیزم:
 ۱. کارآیی توکولیتیک مشابه (۶)
 ۲. عوارض جانبی مشابه (۶)
 ۳. نیفدیپین سریع تر از سولفات منیزم انقباضات رحمی را متوقف می کند (۶).

REFERENCES

- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 21th ed. McGraw-Hill: New York. 2001. pp:689-727.
- Creasy RK, Iams JD. *Creasy Resnik Maternal Fetal Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Saunders. 1999. pp: 498-531.
- Childress CH, Katz VL. Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol*. 1994 Apr;83(4):616-24
- Murray C, Haverkamp AD, Orleans M, Berga S, Pecht D. Nifedipine for treatment of preterm labor: a historic prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Jul;167(1):52-6.
- Mari G, Kirshon B, Moise KJ Jr, Lee W, Cotton DB. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Dec;161(6 Pt 1):1514-8.
- King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003 Jun;43(3):192-8.
- Jeyabalan A, Caritis SN. Pharmacologic inhibition of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 2002 Mar;45(1):99-113.
- Hearne AE, Nagey DA. Therapeutic agents in preterm labor: tocolytic agents. *Clin Obstet Gynecol*. 2000 Dec;43(4):787-801.
- Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Aug;97(2):122-40.
- Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 2):840-7.
- Koks CA, Brolmann HA, de Kleine MJ, Manger PA. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Apr;77(2):171-6.
- Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol*. 1997 Aug;90(2):230-4.
- Papatsonis DN, Kok JH, van Geijn HP, Bleker OP, Ader HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2000 Apr;95(4):477-81.
- Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Aug;97(2):122-40.

15. Papatsonis DN, Kok JH, van Geijn HP, Bleker OP, Ader HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2000 Apr;95(4):477-81.
16. Haghghi L. Prevention of preterm delivery: nifedipine or magnesium sulfate. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Sep;66(3):297-8.
17. Papatsonis DN, Timmerman CC, Oei SG, van Geijn HP. Nifedipine first choice in management of threatening preterm labor. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002 Oct 19;146(42):1980-3.