

## کاربرد در زایمان زودرس با بتاسمیاتومی متیک ها

دکتر هرمز دبیر اشرافی

موجب ادم ریه گردد<sup>۱</sup>. به علاوه، در ابتدا تصور می شد مصرف همزمان گلوکوکورتیکوئیدها برای بوجود آمدن این عارضه در بیماران ضروری است، ولی بعدها تحقیقاتی انجام گرفت که نشان می داد بدون مصرف گلوکوکورتیکوئیدها و تنها بسا استفاده از بتاسمیاتومی متیک ها نیز ادم ریه بوجود می آید. شیوع ادم ریه با کاربرد بتاسمیاتومی متیک ها در زایمان زودرس را ۵/۵% با ایزوسوپرین و ۵% با تربوتالین گزارش کرده اند<sup>۲</sup>.

### مکانیسم پیدایش ادم ریه

با توجه به قانون استارلینگ (Starling) برای پیدایش ادم ریه باید یا:

- الف - فشار در داخل عروق ریوی افزایش یابد.
- ب - قابلیت نفوذ (Permeability) این عروق فزونی پذیرد.

الف - تغییرات فشار شریان ریوی در این بیماران مورد بررسی فراوان قرار گرفته است، ولی نتایج این آزمایشات متفاوت و بعضاً "متناقض" می باشد. یکی از علل افزایش فشار در عروق ریوی اختلال عمل قلب است. اثرات قلبی بتاسمیاتومی متیک ها مورد بررسی های فراوان قرار گرفته اند.

استفاده از بتاسمیاتومی متیک ها به عنوان یک ناروی توکولیتیک (Tocolitic) روز بروز کاربرد وسیع تری پیدا می کند و بنابراین پزشکان معالج باید با عوارض ایمن داروها آشنائی کافی داشته باشند. عوارض این داروها را به نوع مادری و نوع جنینی تقسیم بندی می کنند.

### ادم ریه

یکی از آثار نامساعد مصرف بتاسمیاتومی متیک ها در مادر ادم ریه است (Pulmonary Edema) با وجود نادر بودن، این عارضه بیماری خطرناکی می باشد و مواردی از مرگ در آن مشاهده شده است.<sup>۱</sup> در یک مورد از این بیماری که در آلمان منجر به مرگ مادری گردید، بیمار در ضمن ضایعه ارگانیک قلبی نیز داشت. گزارشات متعدد در مورد مصرف تربوتالین (Terbutaline) و ادم ریه منتشر شده است، ولی مقالاتی در باره پیدایش ادم ریه با کاربرد ایزوسوپرین (Isoxsuprine)، ریتودرین (Ritodrine) و سالبوتامول (Salbutamol) نیز وجود دارد. در گزارشات متعدد بتاسمیاتومی متیک ها علت اصلی این عارضه شناخته شده اند ولی مقالاتی در این زمینه منتشر شده که نشان می دهد مصرف سولفات منیزیم (به عنوان یک توکولیتیک) نیز می تواند

## اثرات قلبی بتاسمپاتومی متیکها

بتاسمپاتومی متیکها تعداد ضربان قلب (Heart Rate) را افزایش می دهند. حجم یک ضربیه (Stroke Volume) آنرا افزونی می بخشند. این تغییرات معمولاً "در مدت ۴۵ دقیقه از زمان تجویز دارو بوجود آمده و در این فاصله زمانی از حد ۵۰٪ مقدار کنترل بیشتر می گردد. برون ده قلب و نسبت حجم یک ضربیه حجم پایان دیاستول بطن چپ (Ejection Fraction) افزایش می یابد. بعقیده Nimrod<sup>۴</sup> بتاسمپاتومی متیکها با ایجاد وازودیلاتاسیون در عروق موجب کاهش حجم پلاسما می شوند. در نتیجه این تغییر عوامل جبران کننده حجم وارد عمل شده و حتی ممکن است سبب احتباس مایع و افزایش حجم خون ریه و دیلاتاسیون بطن های قلبی گردند. فعل و انفعالات اخیر موجب کاهش فشار اسموتیک و انکوتیک و افزایش فشار هیدرواستاتیک عروق ریوی و افزایش فشار پرکننده بطن چپ (Left Ventricular Filling Pressure) می شود. بعقیده بعضی از محققین این تغییرات برای پیدایش کاردیت ناشی از عوامل آدرنرژیک (Adrenergic Carditis) کافی می باشد. از طرفی، بعضی از دانشمندان به موضوع احتمال پیدایش نکروز میوکارد ناشی از اثر مستقیم بتاسمپاتومی متیکها بر قلب نیز اشاره کرده اند. در مطالعه Nimrod<sup>۴</sup> در ECG بیمارانی که با مصرف بتاسمپاتومی متیکها دچار ادم شده بودند علائمی از نکروز میوکارد وجود نداشت. **دریک بررسی دیگر با استفاده از تعیین مقیدار Creatine Kinase Isoenzyme -β**، که یک تست بسیار حساس است، هیچ دلیلی برصدمه میوکارد در بیماران مبتلا به ادم ریه ناشی از مصرف بتاسمپاتومی متیکها مشاهده نگردید<sup>۵</sup>. در تحقیقی دیگر، با استفاده از اکوگرافی (M - Mode) بطن چپ در ضمن مصرف تربوتالین نشان داده اند که برون ده قلب در این حال افزایش می یابد و نتیجه گیری بعمل آمده که تربوتالین یک ترکیب قوی اینوتروپیک (Inotropic) و کروونوتروپیک (Chronotropic) می باشد<sup>۶</sup>.

در مطالعه دیگری، بیماری که به علت بتاسمپاتومی متیکها مبتلا به ادم ریه شده بود مورد بررسی های همودینامیک قرار گرفت. فشار عروق ریوی این بیمار طبیعی بود و نشان میداد

که علت ادم ارتباطی به قلب بیمار نداشت<sup>۷</sup> (Noncardiac Cause). برعکس، ۲ بیمار دیگر که در حالت ادم ریه (ناشی از بتاسمپاتومی متیکها) در مرکز مائنی دانشگاه کالگری (Calgary University) مورد مطالعه قرار گرفتند، فشار گوه ای شریان ریوی بالائی داشتند (Pulmonary Artery Wedge Pressure)<sup>۷</sup>.

گروهی از بیمارانی که به علت زایمان زودرس تحت درمان با تربوتالین بودند بوسیله اکوگرافی (M-Mode) مورد بررسی قرار گرفتند. یک بیمار از این گروه دچار ادم ریه شد. این بیمار من تراز دیگران بود ولی مقایسه اکوگرافی او با بیمارانی که به ادم ریه مبتلا نشدند تفاوتی نشان نمی داد<sup>۸</sup>.

بدین ترتیب مشخص می شود که در مورد نقش قلب در پیدایش ادم ریه ناشی از بتاسمپاتومی متیکها اتفاق نظر وجود ندارد. در حالیکه گروهی به افزایش فشار شریان ریوی ناشی از اختلال عمل قلب اشاره کرده اند گروه دیگری این نظریه را تایید نمی نمایند. موضوع پیدایش نکروز میوکارد در این حال نیز مورد اختلاف نظر می باشد.

ب - در مورد تغییر در بلیت نفوذ عروق ریوی (جزء دوم تعادل استارلینگ) می توان به تحقیقی اشاره کرد<sup>۹</sup> که در آن با کاتتریزاسیون طولانی مجرای لمفاتیک ریه گوسفند حامله موضوع اثر تجویز ایزوسوپرین را مورد بررسی قرار داده اند. تجویز ایزوسوپرین به حیوان حامله در این حال موجب افزایش جریان لنف ریه (۵۰٪ افزایش) گردید که نشان دهنده افزایش مایع انترستیسیل ریه بود. وقتی کورتیکواستروئید به درمان ایزوسوپرین اضافه می شد جریان لنف تغییری را نشان نمی داد. در خلال این تجربه افزایشی در مقدار پروتئین لنف ریه بوجود نیامد. بدین ترتیب تغییر در قابلیت نفوذ عروق ریوی را نیز نمی توان عامل ایجاد ادم ریه دانست.

## اثر گلوکوکورتیکوئیدها

در کارهای تحقیقی اولیه تصور می شد برای پیدایش ادم ریه مصرف همزمان گلوکوکورتیکوئیدها با بتاسمپاتومی متیکها شرط لازم محسوب می شود. بعدها معلوم شد که وجود گلوکوکورتیکوئیدها برای پیدایش ادم ریه عامل لازم و ضروری نمی باشد. در بسیاری از موارد، ادم ریه بدون مصرف

گلوکوکورتیکوئیدها و تنها با استفاده از بتاسمپاتومی متیکها بوجود می‌آید. گلوکوکورتیکوئید مورد استفاده در این موارد غالباً "بتامتازون (Betamethasone) و دکزامتازون (Dexamethasone) بوده است. در شرایط بالینی، از گلوکوکورتیکوئیدها به مقدار زیاد در عفونت و شوک استفاده شده و موجب ادم ریه نگردیده است. از طرفی، میدانیم که گلوکوکورتیکوئیدها موجب ثبات جدار لیروزوم ها (Lysosome) و کاهش پرمآبیلیته جدار عروق می‌گردند. بنابراین، دخالت آنها در پیدایش ادم ریه تعجب‌آور است. گلوکوکورتیکوئیدها دارای اثرات متنوعی می‌باشند. اطلاعات کمی در باره اثرات مستقیم این ترکیبات بر قلب و عروق وجود دارد. بطور کلی می‌توان گفت که اگرچه در اغلب گزارشات به دخالت گلوکوکورتیکوئیدها در پیدایش ادم ریه اشاره شده است ولی اساس فیزیولوژیک این دخالت بصورت مبهم باقی میماند<sup>۱۰</sup>. شاید خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی این ترکیبات در این حال موثر واقع شده و با احتباس سدیم موجب افزایش بیشتر حجم داخل عروقی می‌گردد.

دوقلو در گروه اول بیشتر بچشم می‌خورد. بتاسمپاتومی متیکها موجب انبساط عروق شده و بر حجم فضای داخل عروقی اضافه می‌کنند. این امر موجب افزایش ترشح رنین (Renin) گردیده و بر احتباس املاح سیافزاید. بدعلاوه، بتاسمپاتومی متیکها ترشح وازوپرسین (Vasopressin) را نیز افزایش می‌دهند. بدین ترتیب حجم ادرار کاسته شده و حجم داخل عروقی با زهم افزون تر می‌گردد. در حاملگی بطور طبیعی حجم فضای داخل عروقی افزایش می‌یابد. این افزایش حجم در بیماران دوقلو بیشتر است. در این حال اگر بتاسمپاتومی متیک در داخل مایعات نمکی تجویز گردد (مثلاً "نمک ایزوتونیک"، که به نظر می‌رسد تنها بر حجم فضای داخل عروقی میافزاید، بجای محلول قندی که در تمام بدن پخش می‌شود)، و گلوکوکورتیکوئید نیز به آن اضافه شود (که موجب احتباس آب و نمک می‌شود)، بنظر می‌رسد آن شرایط مساعد کننده اشاره شده در فوق فراهم گردد. مجموعاً در این حال وضع برای پیدایش ادم ریه مهیا می‌شود.

#### سایر عوامل موثر در پیدایش ادم ریه

در حادثه‌ای، دوز واحدی از تربوتالین اشتباهاً "به بیمار پیری تزریق گردید که به حمله آسم ربوی دچار شده بود<sup>۱۱</sup>. دوز معمول تزریق در اینحال ۲۵ mg / ۰ است. مقدار تزریق تربوتالین به این بیمار ۲/۵ mg بود. بیمار دچار تاکی کاردی شدیدی گردید و علائم نکروز میوکارد در وی ظاهر شد ولی ادم ریه بوجود نیامد. تربوتالین وسایر داروهای بتاسمپاتومی متیک همراه با گلوکوکورتیکوئیدها بدفعات فراوان در بیماران آسماتیک (که حامله نبوده‌اند) به کار رفته و موجب ادم ریه نشده‌اند. بنابراین، با توجه به نکات فوق بنظر می‌رسد در زمان حاملگی فاکتورهای مستعد کننده دیگری برای پیدایش ادم ریه وجود دارد.

در مطالعه‌ای، بیمارانی که با معرف ایزوسوبرین دچار ادم ریه شده بودند با آنها که بدین عارضه مبتلا نگردیدند مورد مقایسه قرار گرفتند<sup>۴</sup>. مقصدار معرف بتاسمپاتومی متیک در گروه اول بطور چشم گیری بیشتر از گروه دوم بود. هموگلوبین در گروه اول (بدلیل رقت خون) بیشتر از گروه دوم کاهش نشان می‌داد. در گروه اول مدت تجویز دارو بطور مشخص طولانی تر از گروه دوم بود. عده بیماران حامله

#### خلاصه

از شایع ترین عوارض حاملگی، زایمان زودرس است. بمنظور جلوگیری از زایمان زودرس بتاسمپاتومی متیکها بطور وسیعی به کار گرفته می‌شوند. یکی از عوارض این ترکیبات در مادر ادم ریه است. به دخالت گلوکوکورتیکوئیدها در پیدایش این عارضه اشاره شده است. در حالیکه هم گلوکوکورتیکوئیدها وهم بتاسمپاتومی متیکها بفراوانی در بیماران غیر حامله (مبتلا به آسم برونشیک، شوک عفونی) به کار رفته و موجب ادم ریه نشده‌اند، بنظر می‌رسد پیدایش ادم ریه در حاملگی شرایط مسعد کننده‌ای داشته باشد که در زیر به برخی از آنها اشاره می‌گردد:

- ۱ - افزایش حجم خون در حاملگی طبیعی.
- ۲ - افزایش بیشتر حجم خون در حاملگی دوقلو.
- ۳ - استفاده از بتاسمپاتومی متیکها یا اثرات احتمالی بر قلب و قابلیت ترشح رنین و وازوپرسین.
- ۴ - کاربرد طولانی بتاسمپاتومی متیکها یا دوزهای غیر معمول.
- ۵ - معرف بی‌رویه مایعات (بتاسمپاتومی متیکها در داخل مایعات تجویز می‌شوند).

- ۶- انتخاب غلظت نوع مایع مورد مصرف (سرم نمکی بجای سرم قندی).  
 با توجه به نکات فوق بنظر می‌رسد علت ادم ریه در اینحال افزایش غیر عادی حجم داخل عروقی باشد.  
 ۷- مصرف همزمان گلوکوکورتیکوئیدها (با احتیاس آب و نمک).  
 مع الوصف، مکانیسم دقیق پیدایش ادم ریه بطور نامشخص باقی میماند.

## References

- 1) Milliez, J.: Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 11:95, 1980.
- 2) Abramovici, H.: Acta Obstet. Gynecol. Scand. 59: 555, 1980.
- 3) Katz, M.: Am. J. Obstet. Gynecol. 139: 605, 1981.
- 4) Nimrod, C.: Am. J. Obstet. Gynecol. 148: 625, 1984.
- 5) Meinen, K.: Z. Geburtshilfe Perinatal. 184: 339, 1980.
- 6) Wagner, J.M.: J.A.M.A. 246: 269, 1981.
- 7) Wolff, F.: Z. Geburtshilfe Perinatal. 183: 343, 1979.
- 8) Benedetti, T.J.: Obstet. Gynecol. 59: 335, 1982.
- 9) Carson, G.D.: Unpublished Observation.
- 10) Stubblefield, P.C.: Am. J. Obstet. Gynecol. 132: 341, 1978.
- 11) Lawyer, C.: N. Engl. J. Med. 296: 821, 1977.