

بررسی عوارض مصرف اندانسترون در بارداری: یک بررسی توصیفی گروه موردی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۹/۰۴ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۲۰ آنالیز: ۱۳۹۳/۱۲/۲۰

معصومه میرزا مرادی

زهرا حیدر*

پریچهر کیمیایی

معصومه صالح

سپیده اشرفی‌وند

مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری؛
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان
مهدیه، تهران، ایران.

زمینه و هدف: اندانسترون (Ondansetron) آنتاگونیست گیرنده پنج هیدروکسی تریپتامین و داروی موثر ضد استفراغ در بیماران کموتراپی؛ دوره پس از جراحی و همچنین تهوع و استفراغ بارداری می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی فراوانی بروز عوارض جنینی در مادران مصرف‌کننده این دارو انجام شده است.

روش بررسی: در یک مطالعه توصیفی گروه بیماران (case-series study) ۲۲ خانم بارداری که از اردیبهشت ۱۳۸۵ تا شهریور ۱۳۹۲ با شکایت از تهوع و استفراغ تکرارشونده در بیمارستان مهدیه تهران بستری شده بودند، به دلیل عدم پاسخ به درمان‌های رایج تحت درمان با اندانسترون ۴ mg خوراکی سه بار در روز قرار گرفتند. پس از ختم بارداری فاکتورهای مربوط به نوزاد شامل سن زمان تولد، مرگ داخل رحمی، وزن زمان تولد، آپگار نوزاد، نیاز به بستری در NICU و وجود آنومالی ثبت شد.

یافته‌ها: بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه از نظر سنی از ۲۰ تا ۴۲ سال (۵/۰۸±۲۸/۲۲ سال) بوده در موارد بررسی دو مورد سقط (۹٪)، دو مورد بارداری دوقلویی (۹٪) بود. اندانسترون در ۱۵ (۶۸/۱٪) بیمار در متوسط سن حاملگی ۹ هفته یعنی دوران اندام‌زایی (Organogenesis) آغاز شد و در ۸ (۳۶/۳٪) بیمار تا سه ماهه سوم بارداری مصرف شد. در بررسی‌های اولیه ۱۰۰٪ بیماران کتونوری، ۱۵ (۶۸/۲٪) هیپوکالمی ($K^+ \text{ level} < 3/5 \text{ mEq/L}$) سه مورد (۱۳/۶٪) هیپرتیروئیدی و پنج مورد (۲۲/۷٪) اختلالات عملکرد کبدی داشتند. در سه مورد (۱۳/۶٪) کشت ادراری مثبت بود. آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان ۹ و ۱۰ و متوسط وزن زمان تولد ۳۱۱۰ g بود و آنومالی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: مصرف اندانسترون طی بارداری همراه با بروز عوارض تراتوژن نمی‌باشد بنابراین به‌عنوان خط دوم درمان در ویا ر بارداری قابل تجویز می‌باشد.

کلمات کلیدی: اندانسترون، تهوع و استفراغ بارداری، عوارض بارداری.

* نویسنده مسئول: تهران، میدان شوش، خیابان فداییان
اسلام، بیمارستان مهدیه تلفن: ۰۲۱-۵۵۰۶۶۲۸
E-mail: dr_zheidar@yahoo.com

مقدمه

بدون درمان بهبود می‌یابد و درمان مادران براساس تاثیر علائم در ایجاد اختلال در سلامتی و زندگی عادی مادر صورت می‌گیرد. علاوه بر آن نداشتن عوارض سوء جنینی نیز در انتخاب نوع درمان اثرگذار است.^۱ درمان شامل تغییرات در الگوی تغذیه و زندگی و مصرف دارو می‌باشد و در صورت عدم پاسخ به درمان سرپایی نیاز به بستری و درمان وریدی خواهد بود.^{۳-۵} بیشترین تشخیص‌های افتراقی تهوع

تهوع با یا بدون استفراغ شکایت شایع اوایل بارداری است. استفراغ شدید که منجر به کم‌آبی بدن و بیشتر از ۵٪ کاهش وزن شود؛ به اصطلاح تهوع و استفراغ شدید بارداری (Hyperemesis gravidarum) این علائم همیشه تا نیمه بارداری حتی

مهديه بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند و داده‌های مورد نیاز از موارد ثبت شده در پرونده آنها جمع‌آوری گردید. تمام بیمارانی که با تشخیص ویار شدید بارداری بستری شده و به دلیل عدم پاسخ به درمان‌های اولیه تحت درمان با اندانسترون قرار گرفته بودند (شامل ۲۲ بیمار) وارد مطالعه شدند. تمام این بیماران ابتدا تحت درمان با سرم و ویتامین B6 و تغییر در رژیم غذایی و در نهایت تجویز آنتی‌هیستامین، متوکلوپرامید و پرومتازین قرار گرفته و به دلیل عدم پاسخ، اندانسترون ۴ mg هر هشت ساعت برای آنان آغاز شد که با این درمان بهبودی مشاهده گردید. بیمارانی که داده‌های پرونده آنها کامل نبود از مطالعه خارج شدند.

مشخصات بیماران شامل سن، تحصیلات، پارتیتی، سابقه بیماری طبی، سابقه مصرف دارو، تغییرات وزنی، تک‌قلوبی یا چندقلوبی، بارداری خودبه‌خود یا به‌کمک روش‌های کمک باروری، زمان شروع ویار، طول مدت و موارد نیاز به بستری، سن حاملگی در زمان شروع و نیز قطع درمان اندانسترون ثبت شده، داده‌های آزمایشگاهی شامل کتون ادراری، کشت ادرار، سطح سرمی کلسیم، پتاسیم، TSH، و تست‌های کبدی و نیز داده‌های نوزاد شامل سن حاملگی در زمان تولد، آپگار دقیقه یک و پنج، نواقص مادرزادی و نیاز به بستری در NICU نیز مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از SPSS software version 19 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) و با روش‌های آماری One-way ANOVA, Descriptive statistic و NPar test صورت گرفت و $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۷۸ زن حامله به دلیل تهوع و استفراغ شدید در بیمارستان مهديه تهران بستری شدند و از این گروه ۲۲ بیماری که تحت درمان با اندانسترون قرار گرفته بودند وارد مطالعه شدند. دو مورد بارداری دوقلویی و دو مورد سقط در سه ماهه اول رخ داد. بنابراین در نهایت ۲۲ مورد بارداری و ۲۲ نوزاد مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات نوزادان در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سنی بیماران $28 \pm 4/8$ سال بود و ۸۱/۸٪ بیماران تحصیلات زیر دیپلم داشتند. یک بارداری پیامد درمان‌های کمک باروری و ۲۱ مورد دیگر بارداری خودبه‌خود بودند، هیچ‌یک از این بیماران سابقه مصرف سیگار، الکل و مواد مخدر را نداشتند. در

بارداری شامل عوارض دارویی، عفونت‌ها، اختلالات دستگاه گوارش و علل متابولیک هستند. اختلالات آزمایشگاهی مانند هیپوکالمی، اختلال آنزیم‌های کبدی نیز ممکن است در همراهی با ویار بارداری دیده شوند.

به‌طور معمول جهت ارزیابی اولیه و رد سایر علل استفراغ شدید و یا عدم ثبات علائم حیاتی یا روحی- روانی مادر و نیز در افرادی که به درمان سرپایی جواب نداده و همچنان دچار کاهش وزن می‌شوند نیاز به بستری در بیمارستان می‌باشد.^{۷،۸} خط اول درمان به‌طور معمول تغییر رژیم غذایی، استفاده از طب مکمل مثل زنجبیل، ویتامین B6 و آنتی‌هیستامین‌های بلوک‌کننده H1 مثل Doxylamine و در خط دوم درمان از داروهای گروه آنتاگونیست‌های دوپامین مثل کلروپرومازین، متوکلوپرامید، پرومتازین و دروپریدول می‌توان استفاده کرد. داروی جدیدتری که در خط دوم قرار دارد گروه آنتاگونیست‌های سروتونین هستند. اندانسترون، گرانسترون و دولاسترون آنتاگونیست‌های اختصاصی رسپتور S-HT₃ سروتونین هستند که تاثیر مثبت و بدون عارضه آنها در بیماران غیرباردار با مشکل تهوع و استفراغ ثابت شده است.^۸

این داروها در پژوهش‌های حیوانی مشکل‌ساز نبوده‌اند اما تنها اندانسترون در مطالعات محدود انسانی استفاده شده است در اکثر مطالعات مصرف آن با افزایش عوارض سوء جنینی همراه نبوده^۹ تنها در یک مقاله ریسک شکاف کام افزایش یافته بود^{۱۰} شایعترین عوارض این دارو سردرد، خستگی، یبوست و گیجی می‌باشد. به دلیل تاثیر اندانسترون در طولانی‌شدن فاصله QT قلبی در صورت وجود بیماری زمینه‌ای قلبی، اختلال پتاسیم و منیزیم و یا مصرف سایر داروهای تاثیرگذار نیاز به مانیتورینگ قلبی می‌باشد.^{۱۱،۱۲} به دلیل اهمیت یافتن درمانی با کمترین عوارض و بیشترین کارایی جهت درمان یکی از شایعترین مشکلات حین بارداری و کمبود پژوهش‌های پیشین این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی و همچنین فراوانی بروز عوارض داروی اندانسترون در تهوع ناشی از بارداری انجام گردید.

روش بررسی

در یک مطالعه توصیفی گروهی، تمام بیماران بارداری که به دلیل تهوع و استفراغ تکرارشونده از سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۲ در بیمارستان

جدول ۱: خلاصه داده‌های نوزادان

نوزاد	سن زمان تولد	وزن نوزاد	آپگار	آنومالی
۱	نارس	۲۴۰۰gr	۹-۱۰ دقیقه ۱-۵	وجود ندارد
۲	ترم	۲۹۸۰gr		وجود ندارد
۳	سقط	-	-	-
۴	ترم	۳۱۰۰gr		وجود ندارد
۵	ترم	۳۴۰۰gr		وجود ندارد
۶	سقط	-	-	-
۷	ترم	۳۱۰۰gr		وجود ندارد
۸	ترم	۳۳۰۵gr		وجود ندارد
۹	ترم	۲۸۰۰gr		وجود ندارد
۱۰	ترم	۳۳۰۰gr		وجود ندارد
۱۱	ترم	۴۲۰۰gr		وجود ندارد
۱۲	ترم	۲۸۰۰gr		وجود ندارد
۱۳	ترم	۳۴۵۰gr		وجود ندارد
۱۴	ترم	۲۹۵۰gr		وجود ندارد
		۲۸۳۰gr		
۱۵	ترم	۳۳۰۰gr		وجود ندارد
۱۶	ترم	۳۵۰۰gr		وجود ندارد
۱۷	ترم	۳۲۰۰gr		وجود ندارد
۱۸	ترم	۳۱۰۰gr		وجود ندارد
۱۹	ترم	۳۳۰۰gr		وجود ندارد
۲۰	ترم	۲۸۳۰gr		وجود ندارد
۲۱	ترم	۲۸۰۰gr		وجود ندارد
		۲۷۰۰gr		
۲۲	ترم	۳۲۰۰gr		وجود ندارد

Noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) و تحت

کنترل بود. متوسط زمان بستری پنج روز (۱۰-۲ روز با Std=۱/۹۲) بود. در بررسی سابقه بستری، ۳/۷۷٪ یک‌بار، ۲/۱۸٪ دوبار و در یک بیمار سه‌بار وجود داشت. تمام بیماران نیاز به دوزهای مکرر اندانسترون داشتند. ۱۵ بیمار ۱۰/۶۸٪ در هفته‌های چهار تا ۱۰ بارداری (دوران ارگانوژنز) و باقی موارد سن حاملگی بالاتر از ۱۰ هفته بود. ۹/۹۰٪ بیماران بستری شده سن حاملگی هفت تا ۱۲ هفته و باقی ۱۳ تا ۱۴ هفته بودند.

در ۱۶ بیمار (۶/۶۳٪) علائم تا هفته ۲۰ از بین رفت، بنابراین اندانسترون قطع شد ولی در هشت مورد (۳/۳۶٪) به دلیل ادامه تهوع و استفراغ تا سه ماهه سوم ادامه یافت. از ۲۲ نوزاد، ۱۹ مورد (۸۶/۶٪) ترم بودند و هیچ‌یک نیاز به بستری در NICU پیدا نکردند و همگی آپگار خوب داشتند. تنها یک نوزاد وزن زیر ۲۵۰۰ gr داشت که مربوط به نارس بودن و پارگی زودرس کیسه آب بود. با توجه به اینکه نتایج $P > 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد. در داده‌ها بر اساس One-Sample Kolmogorov-Smirnov test اختلاف معنادار رویت نشده است.

بحث

تهوع و استفراغ مشکل شایع دوران بارداری می‌باشد. در مواردی که به درمان‌های خط اول و رایج و تغییر رژیم غذایی پاسخ داده نمی‌شود اندانسترون با اثر مهار روی رسپتور پنج هیدروکسی تریپتامین دارویی موثر می‌باشد. تحریک این گیرنده که در منطقه Chemoreceptive trigger zone مغز قرار گرفته نقش اصلی در آغاز تهوع و استفراغ دارد. پس از مصرف اندانسترون مقادیر قابل ملاحظه‌ای در تمام بافت‌های جنینی مشاهده می‌شود و نسبت غلظت آن در جنین به مادر ۰/۴۱ (۰/۳۱-۰/۵۲) می‌باشد.^{۱۳} با این وجود به‌طور تقریبی در تمام بررسی‌های انجام‌شده در مورد مصرف اندانسترون در انسان عارضه جانبی یا تراژدی‌زستی گزارش نشده است.^{۱۴}

در یک بررسی گروهی توسط Ferreria و همکارانش در ۱۴ خانم باردار که جهت درمان ویار شدید تحت درمان با اندانسترون قرار گرفته بودند ناهنجاری در نوزاد را گزارش نکردند.^{۱۳}

۱۱ مورد (۵۰٪) بیماری‌های همراه شامل عفونت ادراری (سه گاستریت، هیپرتیروییدی (سه)، هیپرکلسمی (یک) هیپوکلسمی (یک) و فارنژیت (سه بیمار) گزارش شده بود.

در بررسی‌های اولیه تمام بیماران کتونوری، ۱۵ مورد (۶۸/۲٪) هیپوکالمی ($K > 3/5$) سه بیمار (۱۳/۶٪) هیپرتیروییدی و پنج بیمار (۲۲/۷٪) اختلال تست‌های کبدی داشتند و یکی از بیماران مبتلا به

نوزادان مشاهده نشد. البته مطالعه اخیر به دلیل کم بودن تعداد نمونه محدودیت دارد و نیز در مورد عوارض احتمالی طولانی مدت مصرف اندانسترون روی جنین بررسی صورت نگرفته است.

مصرف اندانسترون در طی بارداری با عوارض تراژدیستی همراه نبوده بنابراین تا زمان بررسی های بیشتر در آینده به عنوان خط دوم درمان قابل تجویز می باشد. جهت بررسی عوارض احتمالی درازمدت این دارو انجام مطالعات در آینده با تعداد نمونه بیشتر توصیه می شود.

سپاسگزاری: نویسندگان بدین وسیله مراتب قدردانی و تشکر خود را از پرسنل پرستاری و منشی بخش مادران باردار بیمارستان مهدیه که در جمع آوری داده ها همکاری داشته اند اعلام می دارند.

Einarson و همکارانش در یک بررسی کوهورت در ۵۲۸ خانم باردار که ۱۷۶ نفر آنان تحت درمان با اندانسترون و سایر بیماران با سایر درمان های ضد تهوع قرار داشتند، تفاوتی را از جهت پیامدهای مادری و جنینی در بین دو گروه پیدا نکرد.^{۱۴} در بررسی دیگر، ۶۰۸۳۸۵ خانم بارداری که اندانسترون در طول بارداری مصرف کرده بودند توسط Pasternack و همکارانش مورد بررسی قرار گرفتند و افزایش قابل مشاهده ای در عوارض جنینی گزارش نکردند.^۲ Anderaka و همکارانش در یک مطالعه گروهی افزایش خطر شکاف کام را در خانم های بارداری که اندانسترون مصرف کرده بودند، گزارش کردند.^{۱۰} در زمینه مصرف اندانسترون در سه ماهه اول بارداری و بی خطر بودن آن شواهد محدودی وجود دارد. در بررسی ما نقص عمده ای در

References

1. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *BJOG* 2008;115(12):1484-93.
2. Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013;368(9):814-23.
3. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010;363(16):1544-50.
4. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):931-7.
5. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993;43(371):245-8.
6. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21(4):835-49.
7. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):803-14.
8. McNulty R. Are all 5-HT₃ receptor antagonists the same? *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(1):35-43.
9. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, Popovic W, Strupp J, Noy J, et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1568-73.
10. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Diaz S, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(1):22-30.
11. Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, Reeves J, Chawla S, Markman M, et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol* 1998;16(2):754-60.
12. Festin M. Nausea and vomiting in early pregnancy. *Clin Evid (Online)* 2009;2009:1405.
13. Ferreira E, Gillet M, Lelièvre J, Bussièrès JF. Ondansetron use during pregnancy: a case series. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012;19(1):e1-e10.
14. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004 ;111(9):940-3.

Evaluation of side effects of ondansetron in pregnancy: a descriptive case-series study

Masoomeh Mirzamoradi M.D.
Zahra Heidar M.D.*
Parichehr Kimiaee M.D.
Masoomeh Saleh M.D.
Sepideh Ashrafivand M.D.

*Infertility and Reproductive Health
Research Center, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.*

* Corresponding author: Mahdieh Hospi-
tal, Fadaeean Eslam St., Shoosh Sq.,
Tehran, Iran.
Tel: +98-21-55066288
E-mail: dr_zheidar@yahoo.com

Abstract

Received: 25 Nov. 2014 Accepted: 09 Feb. 2015 Available online: 11 Mar. 2015

Background: Ondansetron is a 5-hydroxytryptamine receptor antagonist which is a highly effective antiemetic for postoperative and chemotherapy induced nausea and vomiting. It is an off-label drug to treat nausea and vomiting of pregnancy but available data about its safety is limited. In this study our purpose was to evaluate neonatal outcomes in women who received this treatment.

Methods: This study is a descriptive retrospective case series study, included 22 pregnant women who treated with ondansetron due to repeated nausea and vomiting unresponsive to our center's protocol, at Mahdیه Hospital, Tehran, Iran from May 2006 to September 2014. We investigated neonatal factors including: gestational age at birth, stillbirth, neonatal birth weight, apgar score, need to NICU admission and major birth defects.

Results: The outcomes of 22 pregnancies and 22 newborns are presented here. We had two twin pregnancies and two abortions. Ondansetron was initiated in 18 cases (72%) on average gestational age of 9 weeks, during organogenesis. In 8 cases (32%) ondansetron continued till third trimester of pregnancy. In primary evaluation, all the patients had ketonuria, 15 cases (60%) had hypokalemia ($K < 3.5$), 3 cases (12%) had abnormal TSH that all of them were hyperthyroidism and 5 cases (20%) had abnormal liver function test (LFT) Three patients (12%) had positive urine culture, one patient had hypercalcemia and one patient who was known a case of hypocalcemia had low serum calcium. The mean time of admission due to hyperemesis gravidarum (HG) was 5 days (2-10 sd=1.92). In this study we had only one preterm birth and the mean neonatal birth weight was 3110 gram, one newborn was low birth weight due to preterm birth. Finally none of newborns had low apgar score, no one needed to NICU admission and no congenital anomaly was seen in neonates.

Conclusion: Ondansetron taken during pregnancy was not associated with increased risk of adverse fetal outcomes.

Keywords: hyperemesis gravidarum, ondansetron, pregnancy complications.