

Erken doğumun önlenmesinde nifedipin ve ritodrinin karşılaştırılması

S.Temel Ceyhan (*), Sadettin Güngör (*), Ümit Göktolga (*), Uğur Keskin (*), Ali Ergün (*), İskender Başer (*)

Özet

Çalışmamızda erken doğumun önlenmesinde nifedipin ve ritodrin tedavilerinin etkinliği karşılaştırıldı. Erken eylem tanısı alan toplam 135 olgu retrospektif olarak incelendi. Bu olgulardan, 73'üne nifedipin ve 62'sine ritodrin tedavisi uygulanmıştı. Sonuçlar doğum eyleminin geciktirilmesi olarak değerlendirildi. Nifedipin tedavisi alan grupta 48 saat içinde doğum yapanların sayısı 14 iken (%19.2), ritodrin alan grupta ise 23 (%37.1) olarak saptandı ($p=0.032$). Bir hafta içerisinde doğum yapanların sayısı nifedipin alan grupta 21 iken (%28.8), ritodrin alan grupta ise 30 (%48.4) olarak bulundu ($p=0.022$). Otuz beş haftadan önce doğum yapanların sayısı nifedipin alan grupta 30 (%41.1), ritodrin alan grupta ise 37 (%59.7) olarak saptandı ($p=0.039$). Nifedipin alan grupta yan etki sıklığı anlamlı şekilde daha az bulundu. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine nakledilen yenidoğanların sayısı, nifedipin alan grupta ritodrin alan gruba göre daha az idi ($p<0.05$). Nifedipin tedavisi ritodrin tedavisi ile karşılaştırıldığında preterm eylemde doğumu geciktirme açısından daha etkili olarak bulundu. Bu çalışmanın sonuçlarına göre erken doğum tedavisinde nifedipin kullanımının ritodrin tedavisine göre daha etkili olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Erken doğum, nifedipin, ritodrin, tokoliz

Summary

A comparison of nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor

We compared the efficacy of nifedipine and ritodrine in the treatment of preterm labor. A total of 135 cases diagnosed to have preterm labor were retrospectively evaluated. Of all the cases 73 and 62 were given nifedipine and ritodrine, respectively. The main outcome measure was the period of delay in delivery. The number of delivered patients within 48 hours were 14 (19.2%) and 23 (37.1%) in patients receiving nifedipine and ritodrine, respectively ($p=0.032$). Twenty one cases (28.8%) in the nifedipine group and 30 cases (48.4%) in the ritodrine group delivered within 1 week ($p=0.022$). Thirty cases (41.1%) in the nifedipine group and 37 cases (59.7%) in the ritodrine group delivered before 35 weeks of gestation ($p=0.039$). There were significantly lower maternal side effects in the nifedipine group than in the ritodrine group. The number of newborns transferred to the neonatal intensive care unit was significantly lower in the nifedipine group when compared to the ritodrine group ($p<0.05$). Nifedipin treatment, when compared to ritodrine, is more effective in delaying labor in the management of preterm labor. On the basis of the results of the present study we conclude that use of nifedipine is more effective in the treatment of preterm labor when compared to ritodrine treatment.

Key words: Preterm labor, nifedipine, ritodrine, tocolysis

Giriş

Obstetrikte en sık karşılaşılan sorunlardan birisi erken doğumdur. Erken doğum, gebeliklerin yaklaşık %7-9'unda görülmektedir (1-2). Perinatal morbidite ve mortalitesi nedeni ile erken doğumu önlemek amacıyla yapılan araştırmalar, risk altındaki olguların erken tanımlanması üzerine yoğunlaşmış ve erken eylemin etkili olarak önlenmesi için farklı tedavi protokolleri öne sürülmüştür. Prematüre uterin kontraksiyonların inhibisyonunda, beta sempatomimetik ilaçlar (ritodrin gibi), prostaglandin sentetaz inhibitörleri, magnezyum sülfat, kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin gibi), oksitosin reseptör antagonistleri (atosiban) ve nitrik oksid donörleri öne sürülmektedir (3-8). Günümüzde beta adrenerjik ilaçlar (özellikle ritodrin HCl) ve kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin) en çok kullanılan tokolitik ajanlardır. Ritodrin tedavisi uygulanan gebelerde bir çok maternal ve fetal yan etkiler ortaya çıkmaktadır (9). Ritodrinin maternal yan etkileri arasında; taşikardi, tremor, bulanıklı, baş ağrısı, göğüs ağrısı ve daha ciddi olarak pulmoner ödem,

*GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Ayrı basım isteği: S.Temel Ceyhan, GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Etilik-06018, Ankara
E mail: stc@dostmail.com

Makalenin geliş tarihi: 28.11.2006

Kabul tarihi: 27.03.2007

miyokardiyal iskemi bulunmadır (10). Fetal riskleri arasında ise fetal taşikardi, neonatal hipoglisemi, neonatal intraventriküler hemoraji bulunmaktadır (10-12). Ayrıca mevcut literatürde, ritodrinin perinatal mortaliteye, gebeliğin terme kadar uzatılmasında, neonatal morbidite veya doğum ağırlığına anlamlı etkisinin olmadığı hakkında yayınlar gittikçe artmaktadır (13,14). Sonuç olarak erken doğum önlenmesinde etkin ve alternatif tedavi seçeneklerinin araştırılması önemli hale gelmiştir.

Nifedipin, dihidropiridin türevi olan, asıl olarak düz kasları gevşeten, düşük toksisitesi ve teratojenitesi olan kalsiyum kanal blokeri bir ilaçtır (9). Tip 2 kalsiyum kanal blokeridir. Kalsiyumun intrasellüler aralığa yavaş kanallar vasıtası ile girişini engelleyerek gebelerde, gebe olmayan uterus ve postpartum dönemde kontraktileti baskılar. Nifedipin, kontraksiyonların frekans ve amplitüdünü azaltır. Gebelerde yarı ömrü 81 dakikadır. Etkisi ise geri dönüşümlüdür. Nifedipin antihipertansif ajan olarak kullanıma girmiş olup normotansif gebelerde hipotansif etkisi hafif düzeydedir (15,16).

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 1996 ile Aralık 2006 tarihleri arasında erken eylem tanısı ile kabul edilen toplam 135 gebe üzerinde yapılmış retrospektif ve tanımlayıcı bir araştırmadır. Bu hastalardan 73'üne nifedipin ve 62'sine ritodrin tedavisi uygulanmıştı. Çalışmaya gebelik yaşları son adet tarihine göre 28-34'üncü gebelik haftaları arasında, membranları intakt, tekil gebelikler dahil edilmiştir. Erken eylem tanısı; yatak istirahatına rağmen 1

saat boyunca her on dakikada en az iki semptomatik kontraktileti izlenmesi ve servikal efasmandilatasyon değişikliklerinin eşlik etmesi olarak kabul edilmiştir. Çoğul gebelik, intrauterin enfeksiyon, konjenital anomali, dekolman plasenta, hipertansiyon, şiddetli fetal gelişme geriliği, servikal dilatasyonun 4 cm'nin üzerinde olması, polihidramnios, prematüre membran rüptürü, gestasyonel yaş olarak 28 haftadan küçük ve 34 haftadan büyük olması, maternal kontrendikasyonun mevcudiyeti (diyabetes mellitus, kardiyovasküler sistem hastalığı, hipertiroidi, şiddetli preeklampsi) çalışma dışı kriterler olarak kabul edilmiştir.

Tüm olgulara GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı erken doğum eylemi protokolü gereğince ringer laktat çözeltisi, intravenöz infüzyon ile 200 mL/saat dozunda (toplam 500 mL) başlandı. Gözlem süresince, fizik muayene, tam kan sayımı, serum elektrolitleri, ultrasonografi ile fetal biyofizik profil ölçümü, maternal vital bulgular ve devamlı olarak fetal kalp atımı ve uterus kontraktileti monitörize edildi. Maternal kan basıncı ve nabız tedavi öncesi ve stabil doza ulaşıncaya kadar her 15 dakikada bir, daha sonra ise 4 saatte bir alınmaya devam edildi.

Hidrasyon tedavisi sonunda ritodrin grubuna; ritodrin intravenöz olarak 50 µg/dk infüzyon ile başlandı. Her 15 dakikada bir 50 µg artırılarak maximum 350 µg dozunda, kontraktileti baskılanmaya veya yan etkiler oluşuncaya kadar devam edildi. Etkili tokolitik doz 12 saat süresince verildi. Daha sonra 100 µg/dk dozuna gelinceye kadar her iki saatte bir 50 µg/dk azaltıldı. Eğer eylemin tekrar başladığı gözlenmişse pro-

tokol tekrarlandı. İntravenöz ritodrin kesilmeden 30 dakika önce oral ritodrin 10-20 mg her 6 saatte bir olacak şekilde başlandı.

Nifedipin protokolünde ise; nifedipin dil altı 10 mg kapsül ile başlandı. Eğer uterus kontraksiyon 15 dk sonra devam etmekte ise aynı doz 15 dakikalık aralıklar ile bir saatte toplam 40 mg olacak şekilde dil altı olarak tekrarlandı. Eğer dil altı tokoliz uterus aktiviteyi durdurmuşsa, son dil altı kapsülden 6 saat sonra 20 mg nifedipin ile oral tedaviye başlandı. Bu doz 6 saat ara ile tekrarlandı. Bu hastalar 2. gün 8 saat ara ile 20 mg ve daha sonraki günde 8 saatte bir 10 mg nifedipin almaya devam ettiler. Eğer son dil altı dozdan 2 saat sonra uterus kontraksiyon devam ediyorsa, tedavi nifedipin başarısızlığı olarak değerlendirildi. Tokoliz doğumu en az 48 saat geciktirmiş ise başarılı olarak sayıldı. Tüm gebelere fetal akciğer matüritesinin artırılması amacı ile betametazon tedavisi uygulandı ve en az 72 saat süre ile hastaneye yatırılarak tedavi edildiler. Bu süre içerisinde uterus kontraksiyon gözlenmemiş ise hastalar taburcu edildi ve yatak istirahati önerildi. Bu hastalar 35. hafta sonuna kadar, nifedipin protokolü alanlar 8 saatte bir 10 mg nifedipin ve ritodrin protokolü alanlar ise 3 saatte bir 10 mg veya 6 saatte bir 20 mg ritodrin almaya devam ettiler. Bu hastalarda 35. hafta sonuna kadar haftalık takip ile ilaçların etkinliği kontrol edildi. Her iki grubun karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Doğumda Apgar skoru, yenidoğanın ağırlığı ve ciddi fetal komplikasyonlar kaydedildi. Gruplar arasında gebelik yaşı ve doğum ağırlığının karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı.

Bulgular

Tekil gebeliğe sahip 135 hasta prematüre eylem olarak kayıt edildi. Bunların 62'sine ritodrin ve 73'üne nifedipin tedavisi başlandı. Bu grupların maternal yaşı, gebelik yaşı, paritesi (canlı doğum sayısı) ve servikal dilatasyonu benzer özellikler göstermekteydi (Tablo I).

Tablo I. Nifedipin ve ritodrin tedavisi uygulanan hastalardaki maternal faktörler

Özellikler	Ritodrin	Nifedipin
Hasta sayısı	62	73
Maternal yaş (yıl)	28.6±4.8	28.9±5.1
Gebelik yaşı (hafta)	34.0±1.3	33.2±1.3
Parite		
0	30	35
≥1	32	38
Servikal dilatasyon (cm)	1.7±1.9	1.6±1.8
Servikal efasman (%)	43±7.8	46±7.1

Ritodrin alan olguların üçünde ileri derecede bulantı, kusma, taşikardi ve baş ağrısı gibi maternal yan etkilerden dolayı 1. günde protokol kesildi ve bu üç olgu sonuç analizlerinden çıkarıldı.

Nifedipin tedavisi alan grupta 48 saat içinde doğum yapanların sayısı 14 (%19.2), ritodrin alan grupta ise 23 (%37.1) olarak tespit edildi (p=0.032) (Tablo II).

Tablo II. Preterm doğumun geciktirilmesinde nifedipin ve ritodrin tedavilerinin karşılaştırılması

	Nifedipin	Ritodrin	p değeri
Hasta sayısı	73	62	
Doğum			
- 48 saat içinde	14 (%19.2)	23 (%37.1)	0.032
- 1 hafta içinde	21 (%28.8)	30 (%48.4)	0.022
- 35 hafta içinde	30 (%41.1)	37 (%59.7)	0.039

Bir hafta içinde doğum yapanların sayısı nifedipin alan grupta 21 (%28.8), ritodrin alan grupta ise 30 (%48.4) olarak saptandı (p=0.022). Otuz beşinci haftadan önce doğum yapanlar ise nifedipin alan grupta 30 (%41.1), ritodrin alan grupta ise 37 (%59.7) olarak

bulundu (p=0.039).

Ritodrin alan 3 hasta şiddetli yan etkilerden dolayı çalışmadan çıkarıldı. Ritodrin alan grupta toplam 22 hastada, nifedipin alan grupta ise 13 hastada yan etki gözlemlendi (Tablo III). Ritodrin ile oluşan yan etki sıklığı anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p<0.01). Ayrıca nifedipin ile oluşan yan etki hastalarda ilacı kesmeye neden olacak şekilde şiddetli olmamıştır.

Tablo III. Nifedipin ve ritodrin tedavisi sırasında gelişen maternal yan etkiler

	Nifedipin	Ritodrin
Hasta sayısı	13/73	22/62
Yan etki		
Göğüs ağrısı	1	3
Bulantı-kusma	0	5
Çarpıntı	3	10
"Flushing"	3	0
Baş ağrısı	7	4

Nifedipin ile ritodrin alan hastalardaki perinatal sonuçlar Tablo IV'de özetlenmiştir. Çalışmamızda sonuç parametresi olarak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalma süresi dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Gebelik yaşı ritodrin alan grupta 35.5±1.5 hafta iken, nifedipin alan grupta ise 36.5±3.4 hafta idi. Ortalama doğum ağırlığı

ritodrin alan grupta 1980±870 gram; nifedipin alan grupta ise 2260±920 gram idi. Respiratuvar distres sendromu (RDS), ritodrin alan grupta 10, nifedipin alan grupta ise 7 yenidoğanda gelişti. Ritodrin tedavisi alan grupta 4, nifedipin tedavisi alan grupta ise 3

perinatal ölüm gelişti. Bu yenidoğanlardan ritodrin alanların 44'ü, nifedipin alanların 29'u yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi altına alındı (p<0.05).

Tartışma

Nifedipinin gebe olan ve olmayan uterusu gevşetme etkisi olduğu 1970 sonlarında bilinmiyordu (17). Erken doğum tedavisinde ilk nifedipin çalışması, Ulmsten ve ark. tarafından yayınlanmıştır ve çalışmadaki tüm hastalarda nifedipin uterin aktiviteyi baskılamış ve doğumu geciktirmiştir (15). Literatürdeki ilk çalışmalarda nifedipinin tokolitik etkisi ritodrin ile benzer olarak bulunmuştur (9,18). Cararach ve ark. bizim çalışmamızdan çıkan sonuç ile zıt olarak, ilk 48 saat içerisinde tokoliz amacı ile intravenöz ritodrin tedavisinin oral nifedipin tedavisine göre daha etkili olduğu sonucuna varırken, ritodrine bağlı olarak ortaya çıkan yan etkileri anlamlı olarak daha fazla bulmuşlardır (19). Tsatsaris ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde, nifedipinin ritodrin ile karşılaştırıldığında doğumu geciktirme açısından daha etkili olduğu ve ilk sıra tokolitik ajan olarak kullanılması önerilmiştir (20). Papatsonis ve ark.nın yaptığı çok merkezli randomize çalışmada ise ritodrin tedavisi alan grupta nifedipin alan grup ile karşılaştırıldığında ilk 24 saat, 48 saat ve 1 hafta içerisinde doğumun gerçekleşmesi anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (21). Ferguson ve ark. (9), Meyer ve ark. (18) ve Kupfermenc ve ark. (1) nifedipin ile olan maternal yan etkilerin ritodrin ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise nifedipin protokölüne dil altı 10 mg kapsül ile

başlandı ve 15 dakika sonra kontraksiyonlar devam ediyor ise aynı dozu 15 dakika ara ile bir saatte toplam 40 mg olacak şekilde dil altı olarak tekrarlandı. Eğer uterin kontraktilete durmuş ise, son dil altı kapsülden 6 saat sonra 20 mg oral tedavi ile devam ettik. Biz nifedipini daha yüksek dozda kullanılarak erken doğumun önlenmesinde ritodrine göre daha etkili olacağı sonucuna vardık.

Prematüre membran rüptürü olan ve erken eylem gösteren hastalarda tokolitik ajan kullanımını çelişkiler yaratmıştır. Ama çoğu merkez erken eylem tedavisinde membranların intakt veya rüptüre olduğuna bakmadan steroid tedavisini fetal akciğer matürasyonunu artırmaları için bu tokolitik ajanlarla beraber kullanmaktadır. Çalışmamızda erken membran rüptürü olan hastalar dahil edilmedi fakat tüm hastalara fetal akciğer matürasyonunun artırımı için steroid tedavisi uygulandı.

Nifedipinin yüksek etkinliği ve maternal yan etkilerinin düşük sıklığı yanında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalma oranının düşüklüğü ve oral kullanımı büyük bir avantaj sağlamaktadır. Diğer bir avantajı ise maternal kardiyak output ve karbonhidrat metabolizması üzerine rölatif olarak etkisinin olmamasıdır. Bu nedenle erken doğum tehdidi olan diyabetik annelerde kullanılabilir. İlave olarak nifedipin, ritodrin gibi fetal kalp atım trasesini etkilememektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda nifedipinin ritodrinle karşılaştırıldığında tokolitik ajan olarak daha iyi klinik sonuçlara sahip olduğu görüldü. Buna ek olarak nifedipin ile daha az yan etki oluştuğu ve bu yan etkilerin tedaviyi kesecek kadar şiddetli olmadığı saptandı. Perinatal sonuçlar açıs-

sından ise yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalma süresi dışında anlamlı bir üstünlüğü tespit edilemedi. Böylece nifedipinin erken doğumun önlenmesinde kullanımının mevcut seçenekler arasında önemli bir yere sahip olabileceği sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1. Kupfermanc M, Lessing JB, Yaron, Peysen MR. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 1090-1094.
2. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998; 339: 313-320.
3. Lamont RF, Khan KS, Beattie B, et al; Steering Group of the International Preterm Labour Council. The quality of nifedipine studies used to assess tocolytic efficacy: a systematic review. *J Perinat Med* 2005; 33: 287-295
4. Vermillion ST, Robinson CJ. Antiprostaglandin drugs. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 501-517.
5. Crowther CA., Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD 001060.
6. Read MD, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 933-937.
7. Pierzynski P, Lemancewicz A, Reinheimer T, Akerlund M, Laudanski T. Inhibitory effect of barusiban and atosiban on oxytocin-induced contractions of myometrium from preterm and term pregnant women. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 384-387.
8. Rowlands S, Trudinger B, Visvalingam S. Treatment of preterm cervical dilatation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996; 36: 377-381.
9. Ferguson, JEII, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 605-611.
10. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett

ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869-877.

11. Friedman DM, Blackstone J, Young BK, Hoskins IA. Fetal cardiac effects of oral ritodrine tocolysis. *Am J Perinatol* 1994; 11: 109-112.
12. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Copper RL. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 873-879.
13. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the beta adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992; 327: 308-311.
14. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25 (1): CD003927.
15. Ulmsten U, Anderson KR, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol* 1980; 229: 1-5.
16. Fenakel K, Lurie S. The use of calcium channel blockers in obstetrics and gynecology: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 37: 199-203.
17. Ulmsten U, Anderson KE, Forman A. Relaxing effects of nifedipine on the nonpregnant human uterus in vitro and in vivo. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 436-441.
18. Meyer WR, Rendall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 1990; 35: 649-653.
19. Cararach V, Palacio M, Martinez S, et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Comparison of their efficacy and secondary effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 204-208.
20. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 840-847.
21. 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; 90: 230-234.