

Paterm Eylem Tedavisinde Nifedipin ve Ritodrinin Karşılaştırılması

Vedat ATAY, Namık Kemal DURU, Müfit Cemal YENEN, Seyit Temel CEYHAN
Gata Kadın Hastahkları ve Doğum Anabilim Dalı, Etlik, ANKARA

ÖZET

PATERM EYLEM TEDAVİSİNDE NİFEDİPİN VE RİTODRİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Preterm eylem tedavisinde nifedipinin etkinliğini ritodrin ile karşılaştırıldı. Preterm eylem tanısı alan toplam 97 olguya randomize olarak 51'ine nifedipin ve 46'sına ritodrin uygulandı. Sonuçlar doğumun geciktirilmesi ile değerlendirildi. Nifedipin alan grupta 48 saat içinde doğum yapanların sayısı 10(%19.6), ritodrin alan grupta ise 15(%34) idi ($p<0.05$). Bir hafta içinde doğum yapanların sayısı nifedipin alan grupta 22 (%43.1), ritodrin alan grupta ise 26 (%59) idi ($p<0.05$). Nifedipin alan grupta anlamlı şekilde daha az yan etki oldu. Ayrıca neonatal yoğun bakım ünitesine alınan yeni doğanların sayısı nifedipin alan grupta, ritodrin alan gruba göre daha az idi ($p<0.05$). Nifedipin, ritodrin ile karşılaştırıldığında preterm eylemde doğumu geciktirme açısından daha anlamlı olarak bulundu. Ek olarak nifedipin alan grupta maternal yan etkiler daha az olarak izlendi ve perinatal sonuçlar açısından ise neonatal yoğun bakım ünitesine alınan yenidoğanların sayısı daha az oldu. Bu çalışmanın sonucuna göre preterm eylemde nifedipin kullanımının ritodrin tedavisine göre daha yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Nifedipin, ritodrin, preterm eylem, tokaliz.amacı ile, fetoskopik lazer tekniği kullanılabilir. dir.

SUMMARY

A COMPARISON OF NIFEDIPINE AND RITODRINE IN THE MANAGEMENT OF PRETERM LABOR

We compared the efficacy of nifedipine and ritodrine in management of preterm labor. Ninetyseven singleton pregnancies with preterm labor were assigned radomly to either nifedipine (51 cases) or ritodrine (48 cases). The outcome assessed was deelay of delivery. Ritodrine administration was stopped in 2 patients because of the maternal side effects. The number of delivered patients within 48 hours were 10 (%19.6) in nipedipine group and 15 (%34) in ritodrine group ($p<0.05$), 15 cases (%29.4) in nipedipine group and 22 cases (%50) in ridorine group delivered with in 1 weet ($p<0.05$). There were (%43.1) in nifedipine group and 26 cases (%59) in ritodrine group delivered with in <35 week ($p<0.05$). There were significantly fewer maternal side effects in the nifedipine group. The number of admissions to neonatal intensive care unit (NICU) in nifedipine group was singificantly retardation of labor, fewer maternal side effects, and fewer admissions to NICU. In conclusion, we found that use of nifedipine in management of preterm labor may be useful, when compared to ritodrine.

Key words: Nifedipine, ritodine preterm labor, tocolysis.

Preterm doğum çok sık olarak karşılaşılan obstetrik bir problemdir. Preterm doğum insidansı gebeliklerin yaklaşık %7-9'unu oluşturmaktadır (1). Perinatal morbidite-mortalitesi nedeniyle preterm doğumu önlemek ve azaltmak amacıyla yapılan araştırmalar, risk altındaki olguların erken tanımlanması ve preterm eylemin daha etkili inhibisyonu için tedavi protokolleri üzerine odaklanmıştır. Prematür üterin kontraksiyonların inhibisyonunda, ethanol, prostaglandin sentetaz inhibitörleri, magnezyum sülfat ve be-

ta semptomimetik ajanlar kullanılmıştır. Günümüzde beta adrenerjik ilaçlar ve özellikle ritodrin hidroklorid en çok kullanılan tokolitik ajandır. Ama, bu ajanlarla tedavi edilen olgularda çeşitli ciddi maternal ve nadiren fetal yan etkiler gelişmektedir (2). Ayrıca son zamanlarda literatürde, ritodrinin perinatal mortaliteye, gebeliğin terma kadar uzatılmasında, neonatal morbidite veya doğum ağırlığına hiçbir anlamlı faydasının olmadığı hakkında yayınlar gittikçe artmaktadır (3), Sonuç olarak alternatif ajanların araştırılması yeni bir ilgi odağı haline gelmiştir.

Nifedipin, dihidropridon derivesi olan, etkili olarak düz kasları gevşeten, düşük toksisitesi ve teratoji-

netisi olan kalsiyum kanal blokörü bir ilaçtır (2). Nifedipin kullanımı üteroplazental kan akımı üzerine ters etkileri nedeniyle sınırlanmaktadır. Bazı hayvan deneylerinde (4) kalsiyum kanal blokerlerinin üterni kan akımı bozarak fetal hipoksemi ve asidemi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ama klinik çalışmalarda nifedipin ile uterin kan akımında anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir.

MATERYAL VE METOD

GATA Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 1996- Aralık 1997 arasında başvuran preterm eylem tanısı almış toplam 97 olguya randomize olarak nifedipin (n=51) veya ritodrin (n=46) uygulanmıştır. Bu gebelerin gestasyonel yaşları son adet tarihlerine ve ultrasonografik muayeneye göre 32 hafta ile 35 hafta arasında (ortalama 34 hafta) idi.

Bu hastaların uterin kontraksiyonları elektronik moniterizasyon yöntemi ile izlendi. Preterm eylem tanısı intakt membranlı hastalarda 1 saat boyunca her on dakikada en az bir düzenli kontraksiyon olması ve buna servikal efasman ve dilatasyon değişikliklerinin elik etmesi ile konuldu. Çoğul gebelik, intrauterin enfeksiyon, konjenital anomali, dekolman plasenta, hipertansiyon, şiddetli fetal gelişme geriliği, servikal açıklığı 4 cm'den fazla olanlar, prematüre membran rüptürü, gestasyonel yaşları 32 haftadan küçük ve 36 haftadan büyük olanlar, maternal kontrendikasyonu (diabetes mellitus, kardiovasküler sistem hastalığı, hipertiroidi, şiddetli preeklamsi) olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm olgulara ringer laktat solusyonu, intravenöz infuzyon ile 200 ml/saat (total 500 cc) verildi. Gözlem süresince, fizik muayene, tam kan sayımı, serum elektrolitleri, ultrasound ile biyofizik profil, maternal vital bulgular ve devamlı olarak fetal kalp atımı ve uterin aktivite moniterize edildi. Maternal kan basıncı nabız tedavisi öncesi, tedavi boyunca ilk 3 saatte her 15 dakikada bir daha sonra ile ilaçların her bir idame dozundan önce ve sonra alındı.

Hidrasyon sonunda ritodrin intravenöz olarak 50 µgr/dk infuzyon ile başlandı. Her 15 dakikada bir 50 ~gr artırılarak maksimum 350 µgr'la, ağrı kesilinceye veya istenmeyen yan etkiler oluşuncaya kadar devam edildi. Etkili tokolitik doz 12 saat süresince verildi. Daha sonra 100 µgr/dk dozuna gelinceye kadar her iki saatte bir 50 µgr/dk azaltıldı. Eğer eylemin tekrar başladığı gözlenmişse protokol tekrarlandı. İntravenöz ritodrin kesilmeden 30 dk önce oral ritodrin 10-20 mgr her 3-6 saatte olacak şekilde başlandı. Oral tedavi boyunca hastalar her 3 saatte 10 mgr veya 4-6 saatte bir 20 mgr ritodrin aldılar.

Tablo 1. Nifedipine ve Ritodrin Tokolizi Olan Hastalardaki Maternal Faktörler

Özellikler	Ritodrin	Nifedipin
Hasta Sayısı	46	51
Maternal yaş (yıl)	28.2±5.0	28.8±5.3
Gestasyonel yaş (hafta)	34.2±1.2	33.4±1.3
Parite		
0	22	24
≥1	24	27
Servikal dilatasyon (cm)	1.8±2.3	1.6±2.0
Servikal efasman (%)	41±8.1	42±7.3

±= Standart deviasyon

Nifedipin sublingual 10 mgr kapsül ile başlandı. Eğer uterin kontraksiyon 15 dakika sonra persiste kalmış ise aynı doz 15 dakika aralar ile bir saatte total 40 mg olacak şekilde sublingual olarak tekrarlandı. Eğer sublingual tokoliz uterin aktiviteyi durdurmuşsa son sublingual kapsülden 6 saat sonra 20 mg nifedipin ile oral tedaviye başlandı. Bu doz 4-6 saat ara ile tekrarlandı. Bu hastalar 2. Gün 8 saat ara ile 20 mg ve daha sonraki günde 8 saat ara ile 20 mg ve daha sonraki günde 8 saatte bir 10 mg nifedipine almaya devam ettiler. Eğer son sublingual dozdan 2 saat sonra uterin kontraksiyon devam ediyorsa tedavi nifedipin başarısızlığı olarak değerlendirildi.

Eğer tokoliz doğumu en az 48 saat geciktirmiş ise başarılı olarak sayıldı. Tüm hastalar fetal akciğer maturitesinin artırılması için betametazon aldılar ve en az 72 saat hastanede gözlem altında kaldılar. Bu periyod içinde uterin kontraksiyon gözlenmemiş ise hastalar taburcu edildi ve yatak istirahati önerildi bu hastalar 35. Hafta bir 10 mg veya 4-6 saatte bir 20 mg ritodrin almaya devam ettiler. Bu hastalarda 35. Hafta sonuna kadar haftalık takip ile ilaçların etkinliği kontrol edildi. Her iki grup arasındaki farklılığı karşılaştırmak için student-t testi kullanıldı ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tek gebeliği mevcut olan 97 hasta prematüre eylem olarak kayıt edildi. Bunların 46'sı ritodrin ve 51'i nifedipin aldılar. Bu grupların maternal yaşı, gestasyonel yaşı, paritesi, servikal dilatasyonu benzer özellikler göstermekteydi (Tablo 1).

Ritodrin alan olguların ikisinde şiddetli bulantı,

Tablo 2. Uzun Süreli Gebelik Süresi

	Nifedipin	Ritodrin	P
Hasta Sayısı	51	44	
Doğum			
- 48 saat içinde	10 (%19.6)	15 (%34)	<0.05
- 1 hafta içinde	15 (%29.4)	22 (%50)	<0.05
- 35 hafta içinde	22 (%43.1)	26 (%59)	<0.05

Tablo 3. Nifedipin ve Ritodrin ile Oluşan Maternal Yan Etkiler

	Nifedipin	Ritodrin
Hasta sayısı	51	46
Yan etki		
Göğüs ağrısı	1	3
Bulantıkusma	0	3
Çarpıntı	2	10
Flushing	2	0
Baş ağrısı	6	2

kusma, çarpıntı ve baş ağrısı gibi maternal yan etkilerden dolayı kesildi ve bu iki hasta sonuç analizlerinden çıkarıldı. Bu olgulardan birisinin gestasyonel yaşı 32, diğerinin 33 hafta idi. Her iki hasta 24 saat sonra doğum yaptı. 32 hafta ile uyumlu olan hastanın bebeği ise 1850 gram idi.

Nifedipin alan gruptan 48 saat içinde doğum yapanların sayısı 10 (%19.6), ritodrin alan gruptan 48 saat içinde doğum yapanların sayısı 15 (%34) idi. ($p<0.05$) (Tablo 2).

Bir hafta içinde doğum yapanların sayısı nifedipin alan grupta 15 (%29.4), ritodrin alan grupta ise 22 (%50) idi ($p<0.05$). 35. Haftadan önce doğum yapanlar ise nifedipin alan grupta 22 (%43.1), ritodrin alan grupta ise 26(%59) idi ($p<0.05$).

Daha önce bahsedildiği gibi ritodrin alan 2 hasta şiddetli yan etkilerden dolayı çalışmadan çıkarıldı. Ritodrin alan grupta toplam 18 olguda, nifedipin alan grupta ise 11 olguda yan etki oluştu (Tablo 3).

Bu da ritodrin ile oluşan yan etkinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0.01$). Ayrıca nifedipin ile oluşan yan etki hastalarda ilacı kesmeye neden olacak şekilde şiddetli olmamıştır.

Nifedipin ile ritodrin alan hastalardaki perinatal sonuçlar Tablo 4'de özetlenmiştir.

Burada sonuç parametresi açısından neonatal bakım ünitesinde kalma süresi dışında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Gestasyonel yaş ritodrin alan grupta 35.6 ± 1.6 nifedipin alan grupta ise 36.6 ± 3.2 idi. Ortalama doğum ağırlığı ritodrin alan grupta 1950 ± 900 gram nifedipine alan grupta ise 2200 ± 941 idi Respiratuar distress sendromu (RDS), ritodrin alan grupta 8, nifedipin alan grupta ise 6 yeni doğanda gelişti. Perinatal ölüm ise ritodrin alan grupta 3, nifedipine alan grupta ise 2 idi. Bu yeni doğanlardan ritodrin alanların 36'sı nifedipin alanların 25'i neonatal bakım ünitesine alındı ($p<0.05$).

TARTIŞMA

1970 sonlarında nifedipinin gebe ve gebe olmayan uterusu relaxasyon yaptığı biliniyordu (5). Preterm eylem tedavisinde ilk nifedipin çalışması Ulmstein ve arkadaşları [6] tarafından yayınlanmıştır ve çalışmasındaki tüm hastalarda nifedipin uterusu aktiviteyi durdurmuş ve doğumu geciktirmiştir. Literatürde-

Tablo 4. Perinatal Sonuçlar

	Nifedipin	Ritodrin	P
Gestasyonel yaş (hafta)	35.6 ± 1.6	36.6 ± 3.2	
Doğum ağırlığı (gr)	1950 ± 900	2200 ± 941	
Respiratuar distress sendromu	8	6	
Perinatal ölüm	3	2	
Neonatal yoğun bakım ünitesi	36	26	<0.05

ki randomize çalışmalarda (2,7) genel olarak nifedipinin tokolitik etkisini ritodrin ile benzer olarak bulmuşlardır. Ama bu çalışmalar başlangıçta 30 mgr yüklenme dozu ve maximum 8 saatte bir 28 mg verilerek yapılmıştır. Biz bu çalışmada ise nifedipinli sublingual 10 mg kapsül ile başladık ve 15 dk sonra persiste kontraksiyon mevcut ise aynı dozu 15 dakika ara ile bir saatte total 40 mg olacak şekilde sublingual olarak tekrarladık. Eğer uterusu kontraksiyon durmuş ise son sublingual kapsülden 6 saat sonra 20 mg oral tedavi ile devam ettik. Biz nifedipini daha yüksek dozda kullanarak doğumu geciktirmede nifedipinin ritodrine göre daha başarılı olduğunu tesbit ettik.

Biz yaptığımız çalışmada nifedipin alan grupta 48 saat içinde doğum yapanların sayısı 10(%19.6), ritodrin alan grupta ise 15 (%34) olarak bulduk ($p<0.05$). 1 hafta içinde doğum yapanların sayısı ise nifedipin alan grupta 15 (%29.4) ritodrin alan grupta ise 22 (%50) idi ($p<0.05$). 35 haftadan önce doğum yapanlar ise nifedipin alan grupta 22 (%43.1), ritodrin alan grupta ise 26(%59) idi ($p<0.05$).

Bu sonuçlarda nifedipinin anlamlı olarak ritodrine göre doğumu geciktirdiğini ortaya koymaktadır.

Prematüre membran rüptürü olan ve preterm eylem gösteren hastalarda tokolitik ajan kullanımı çelişkiler yaratmıştır. Ama çoğu hastane preterm eylem tedavisinde membranların intakt veya rüptüre olduğuna bakmadan steroidlerin fetal akciğer maturasyonunu arttırmaları için zaman kazanma bakımından bu tokolitik ajanları kullanmaktadır. Biz çalışmamızda erken membran rüptürü olan hastaları dahil etmedik fakat tüm hastalara fetal akciğer maturasyonunun gelişim için steroid uyguladık.

Ferguson ve arkadaşları (2), Mayer ve arkadaşları (7) ve Kupfermenc ve arkadaşları (1) bizim sonuçlarımızda olduğu gibi nifedipin ile olan maternal yan etkilerin ritodrin ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az olduğunu bulmuşlardır. Ritodrinin istenmeyen yan etkileri sıklıkla kardiyovasküler sistem üzerine olmaktadır.

En sık rastlanan maternal yan etkiler çarpıntı, taşikardi, titreme, bulantı, halsizlik ve anksiyetedir. Ayrıca göğüs ağrısı ve baş ağrısı da görülebilmektedir. Nifedipinin en sık yan etkileri ise baş ağrısı, flashing ve

çarpıntıdır. Ama ilacı kesecek kadar şiddetli olarak oluşmamaktadır.

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

Sonuç olarak bu çalışmada nifedipini ritodrinle karşılaştırıldığında tokolitik ajan olarak nifedipinle daha az yan etki olduğu ve bu yan etkilerin tedaviyi kesecek kadar etkili olmadığı saptandı. Perinatal sonuçlar açısından ise neonatal bakım ünitesinde kalma süresi dışında anlamlı bir üstünlüğü tesbit edilemedi. Böylece nifedipinin preterm eylemde kullanımının mevcut seçenekler arasında önemli bir yere sahip olabileceği sonucuna vardı.

KAYNAKLAR

1. Kupferminc M, Lessinger JB, Yaron, Peysen MR: Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynecol*, 100: 1090-4, 1993.
2. Ferguson, JEII, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK: A comparison of tokolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 163: 605-11, 1990
3. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the Beta adrenergic agonist ritodrine. *N Eng J Med* 327: 308-11, 1992.
4. Harake B, Gilbert RD, Abwal S, Pover GG: Nifedipine effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 157: 1003-8, 1987.
5. Ulmsten U, Anderson KE, Forman A: relaxing effects on nifedipine on the nonpregnant human uterus in vitro and in vivo. *Obstet Gynecol*, 52: 436-41, 1978.
6. Ulmsten U, Anderson KR, Wingerup L: Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol*, 229: 1-5, 1980.
7. Meyer WR, Rendall HW, Graves WL: Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 35: 649-53, 1990.