الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق - كلية الطب البشري

قسم التوليد و أمراض النساء

مقارنة بين البروجسترون والنيفيديبين كمعالجة داعمة لمنع عودة المخاض المبكر المتوقف

Progesterone V.S nifedipine as maintenance therapy to prevent recurrence of arrested preterm labor

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في التوليد وأمراض النساء وجراحتها

رئاسة

الأستاذة الدكتـــورة

سوزان الطبراني

إشراف

الأستاذ الدكتـــور

مروان الزيات

إعداد الدكتورة

رفيف مازن حداقي

دمشق -2019 م



شكروتقدير

أتقدم بالشكر **للأستاذ الدكتور مروان الزيات** الذي أشرف على هذه الدراسة . . .

تقديري وامتناني للسادة الأساتذة أعضاء الهيئة التدريسية في قسم التوليد وأمراض النساء . . . . . .

تقديري للطاقم التمريضي والإداري في المشفى . . . . . .

شكري للسيدات المشاركات في الدراسة . . . . . .

الإهداء:

((رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ))

الحمد لله الذي بتوفيقه وعونه اكملت دراسة الماجستير وأنجزت هذا العمل فعسى أن يكون خالصاً لوجهه الكريم

- إلى من كان لي خير سند ، وبدعمه وتشجيعه تجاوزت كل الصعوبات والمشقات ولولاه لما أتممت هذا النجاح ، رفيق الروح والدرب زوجي الغالي .... "محمد نور"

- إلى من علمنا الوقوف والصمود طلباً للنجاح وكانت عيناه ترقبنا دوماً .. من أفخر بحمل اسمه على مر الزمان .... "أبي"

- إلى القلب المعطاء ... سراجنا الذي أنار دربنا بدعائه وتشجيعه لنكون دوماً في المقدمة .... "أمي"

- إلى شقائق الروح من بوجودهم وبجلساتي معهم اكتسب قوة ومحبة أواجه بها كل صعب ، وأفخر بهم على الدوام... إخوتي وأخواتي "رنا .. ريا ... عبد الرحمن ... عبد الله"

- إلى قدوتي من بفضله اخترت طريق الطب، من أرى البسمة والتفاؤل في عينيه دوماً طيب الأرواح و الأبدان .. "خالي أمير"

- إلى عائلتي الثانية التي احتضنتني وساندتني في طريقي للنجاح ما لخته لي كل المحبة والمساعدة... "عائلة عمي الغالي أبو النور"

الفهرس

قائمة محتويات الدراسة	رقم الصفحة

الفهرس.....**7**

قائمة الجداول.....**9**

قائمة الأشكال والمخططات.....**10**

القسم النظري.....**11**

1. مقدمة عن المخاض المبكر.....12
2. السببيات
.....12
3. فيزيولوجيا المخاض المبكر.....14
4. تأثيرات الولادة الباكرة ونتائجها.....17
5. معايير تشخيص المخاض المبكر.....19
6. الاختبارات التشخيصية.....23
7. التدبير.....23

1.7- البيانات التشخيصية لتوجيه التدبير.....23

2.7- مضاد استطباب إيقاف المخاض الباكر.....24

3.7- خيارات التدبير.....24

أ- الإماهة والراحة.....24

ب- الستيروئيدات القشرية.....25

ج- الصادات.....25

د- موقفات المخاض.....26

حاصرات الكلس.....26

مقلدات بيتا الودية.....26

سلفات المغنزيوم.....30

مثبطات البروستاغلاندين.....31

مثبطات الأكسيتوسين.....32

البروجسترون.....33
النيفيدبين.....37
المعالجة الداعمة للمخاض المبكر المتوقف.....41
القسم العملي.....**46**
1- عنوان الدراسة.....47
2- هدف الدراسة.....47
3- أهمية وأساس الدراسة.....47
4- المواد والطرائق.....49
5- عرض النتائج.....54
6- مناقشة النتائج.....69
التوصيات.....**73**
الملاحق.....**74**
المراجع.....**77**

قائمة الجداول: **رقم الصفحة**

الجدول (1): توزع عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة.....52

الجدول (2): عمر السيدات في عينة الدراسة.....53

الجدول (3): متغيرات القصة التوليدية السابقة.....54

الجدول(4): التدخين لدى السيدات في عينة الدراسة.....56.

الجدول(5): خصائص عمر الحمل عند الإدخال في الدراسة.....57

الجدول(6): عمر الحمل عند حدوث الولادة.....59

الجدول(7): مدة إطالة الحمل في مجموعتي الدراسة.....60.

الجدول(8): طريقة الولادة في عينة الدراسة.....61

الجدول(9): وزن الولدان عند الولادة في مجموعتي الدراسة.....62

الجدول(10): خصائص وزن الولدان عند الولادة في مجموعتي الدراسة.....63

الجدول(11): التأثيرات الجانبية للأدوية في مجموعتي الدراسة.....64

الجدول (12): مقارنة بين نتائج الدراسة الحالية ودراسة المقارنة .....68.

قائمة الأشكال والمخططات: **رقم الصفحة**

الشكل (1): العلاقة بين طول العنق والتبدلات الحاصلة في الفوهة الباطنة للعنق.....19

الشكل (2): البنية الجزيئية للبروجسترون.....30

الشكل (3): البنية الجزيئية للنيفيدبين.....34

المخطط(1): النسبة المئوية لتوزع عينة الدراسة وفق المجموعتين المدروستين.....52

المخطط(2): مقارنة النسب المئوية للفئات العمرية بين مجموعتي الدراسة.....53

المخطط(3): مقارنة النسب المئوية لعدد الولادات السابقة في عينة الدراسة.....54

المخطط(4): مقارنة بين المجموعتين من حيث متغير القصة التوليدية السابقة.....55

المخطط(5): مقارنة المجموعتين من حيث التدخين.....56

المخطط(6): مقارنة عمر الحمل عند الإدخال في الدراسة بين المجموعتين.....57.

المخطط(7): مقارنة النسب المئوية لعمر الحمل عند الولادة بين المجموعتين.....59

المخطط(8): مقارنة النسب المئوية لمدة إطالة الحمل بين مجموعتي الدراسة.....60

المخطط(9): مقارنة النسب المئوية لطريقة الولادة بين المجموعتين.....61.

المخطط(10): مقارنة النسب المئوية لوزن الولدان بين المجموعتين.....62

المخطط(11): مقارنة المتوسط الحسابي لوزن الولدان بين مجموعتي الدراسة.....63

المخطط(12): مقارنة النسب المئوية لحدوث التأثيرات الدوائية الجانبية بين المجموعتين....65

الجزء النظري

المخاض المبكر

1. مقدمة:

يعرّف المخاض المبكر Preterm labor(PTL) بأنّه حدوث تقلّصات رحمية منتظمة تسبب اتساعاً مترقياً في عنق الرحم بعد الأسبوع 20 من الحمل وقبل نهاية الأسبوع 37 حملي.

ينتهي حوالي 12% من الحمول بالولادة المبكرة، وإن هذه النسبة في ازدياد.

لا يزال الخداج عند الوليد مسؤول عن 75%–80% من المراضة والوفيات الوليدية [1].

2. السببيات:

لا يمكن التعرف على سبب المخاض المبكر في 50% من حالاته، ويعتقد حالياً بأنه حادثة مزمنة طويلة الأمد ومتعددة العوامل. وتعد قصة ولادة باكرة سابقة السبب الأول عند الولودات [2].

إن العامل المسبب غير معروف، واقترح دور كل من:سوء التغذية والفلورا الجرثومية أو الفيروسية للطرق التناسلية بسبب سوء النظافة الشخصية والجهل والنسبة العالية للحمول بأعمار صغيرة وتكرر الولادة المفرط والإجهاد النفسي والفيزيائي.

تتضمن عوامل الخطورة ما يلي [2] :

1- التدخين.

2- نقص الوزن قبل الحمل أو نقص اكتساب الوزن خلال الحمل.

3- الأخماج المهبلية.

4- البيلة الجرثومية اللاعرضية بالمكورات العقدية B.

5- العنف المنزلي.

6- آفات الأسنان وما حول الأسنان.

7- إجهاد الأم.

8- ساعات العمل الطويلة أو العمل المجهد.

3. فيزيولوجيا المخاض المبكر:

- يحدث تقلص وارتخاء العضلة الرحمية استجابة لحركة خيوط الأكتين والميوزين. ينظّم تدفق الكالسيوم حركة الخيوط، وتقوم آليات متعددة بتنظيم تدفق الكالسيوم مؤثرة على التوازن بين تقلص العضلة وارتخائها. إن الهرمونات هي أحد المنظمات الهامة لتقلص العضلة الرحمية [3].
- يخضع عنق الرحم لتبدلات دراماتيكية خلال الحمل والولادة، وهي التبدلات التي تدعى بنضج العنق؛ حيث يتحول من حالة مغلق وقاسي وصلد إلى حالة لين وسهل الانفتاح وهي الحالة التي تسمح بولادة مهبلية ناجحة. يتكون عنق الرحم بشكل أساسي من نسيج ضام ليفي يتكون من لحمة خارج خلوية والتي تتكون بشكل أساسي من الكولاجين (70% من النمط I، وحوالي 30% من النمط III 6) مع الإيلاستين والبروتيوغليكان، وقسم خلوي يتكون من عضلات ملساء، وأرومة ليفية، وظهارة وأوعية دموية [4].
- إن نضج عنق الرحم هو عملية كيمائية حيوية فاعلة، وتحدث بشكل مستقل عن تقلصات الرحم، يحدث نضج العنق بإعادة تشكل اللحمة خارج الخلوية وخاصة الكولاجين، وليس فقط تناقص التركيز بنسبة 30–70% والتحول من كولاجين غير منحل إلى كولاجين أكثر انحلالاً الشكل (A)، ويعد نضج العنق رد فعل شبه التهابي مع ارتشاح الخلايا البيضاء، وازدياد السيتوكينات (انترلوكين–1، وانترلوكين–8)،

والبروتيناز، ويتم تنظيم هذه العملية من قبل الهرمونات الستيروئيدية (وبشكل أساسي البروجسترون والأستروجين) [5].

- ❖ تختلف الأحداث التي تطلق إعادة تشكل العنق في المخاض المبكر عن مثيلتها في تمام الحمل، تتداخل في المخاض المبكر تغيرات في تجمع الخلايا المناعية مع تفعيل المتممة وتبدل تكون الكولاجين [6].
- ❖ كما تتداخل تغيرات في الحاجز الظهاري في إعادة التشكل العنقي الباكر، وتخضع Claudins والتي تنظم الالتصاق الخلوي الخلوي ونفوذية الحاجز الظهاري لتغيرات في التعبير خلال إعادة التشكل العنقي [7].
- ❖ تتداخل هرمونات ووسائط أخرى في نضج العنق وهي ديهيدروتستوسترون، والبروستاغلاندينات، والعامل المفعل للصفيحات، وأكسيد النتريت [8].

◂ البروستاغلاندينات Prostaglandins :

يقوم كل نسيج باصطناع نوع معين من البروستاغلاندينات، فعلى سبيل المثال تنتج الساقطة البروستاغلاندين $F_2\alpha$ بشكل أساسي وكمية قليلة من البروستاغلاندين E_2، بينما تنتج الأغشية الأمنيوسية والكوريونية البروستاغلاندين E_2، وتنتج عضلة الرحم البروستاسيكلين (PGI_2) وكمية قليلة من البروستاغلاندين$F_2\alpha$. [8].

يقوم الترومبوكسان و$PGF_2\alpha$ وPGE2 بتحضير عضلة الرحم للمخاض بتعزيز تطور الوصلات الفجوية Gap Junctions وتنسيق تقلصات العضلات الملساء،

وتقوم المواد السابقة بتنبيه تقلصات العضلة الرحمية بتسهيل دخول الكالسيوم إلى العضلة الملساء بحيث يمكن للعضلة أن تتقلّص وتعزّز نضج عنق الرحم.

يقوم PGI_2 خلال الحمل بتهدئة الرحم بتثبيط وظيفة الوصلات الفجوية عن طريق تثبيط تحرر الفوسفوليباز A2 وC وحصر دخول الكالسيوم إلى الخلايا. يتعرقل إنتاج PGI_2 خلال المخاض بسبب المستويات العالية من الكورتيزول الوالدي والجنيني.

◂ الاستروجين Estrogen:

ينبّه الاستروجين تقلصات براكستون–هيكس، ويسهّل تطور الوصلات الفجوية، ويعزّز مستقبلات الأكسيتوسين، وينبّه أيضا الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندينات، ويثبّط اصطناع البروجسترون في الأغشية الجنينية، ويؤثّر بذلك موضعياً على نسبة البروجسترون إلى الاستروجين في السائل الامنيوسي عند تمام الحمل.

◂ البروجسترون Progesterone:

لا يسبب سحب البروجسترون بدء المخاض الحقيقي لكنّه قد ينبّه اصطناع سليفةIL-1β. يمنع البروجسترون تحرر IL-1β والفوسفوليباز A2 ويحصر تأثير الاستروجين على تحريض مستقبلات الأوكسيتوسين لذا يبدو أن البروجيسترون يؤثّر في الاستعداد للمخاض مع المحافظة على هدأة العضلة الرحمية.

◂ الأكسيتوسين Oxytocin:

يقوي الأوكسيتوسين التقلصات الرحمية في الدور الثاني من المخاض وينبّه تحرّر البروستاغلاندين الساقطي بعد الولادة. وهو غير فعّال في تنبيه التقلصات الرحمية في أوائل الحمل.

إنّ الأوكسيتوسين غير فعّال أيضا في تعزيز الوصلات الفجوية وإنضاج عنق الرحم في الحمل الباكر[8].

4. تأثيرات الولادة الباكرة:

a) التأثيرات الوالدية:

إن الشدة النفسية بسبب خطر الولادة المبكرة على الطفل المنتظر وصحته هي أشيع التأثيرات المباشرة على الأم.

ترتبط المشاكل الوالدية الأخرى بالتأثيرات الجانبية للعلاج الطبي مثل الراحة المديدة في السرير وتأثير الأدوية المثبطة للمخاض المستخدمة [9].

b) التأثيرات الجنينية والوليدية:

يؤدي المخاض المبكر إلى ولادة طفل تكون وظائفه البدنية غير ناضجة. يكون هؤلاء الأطفال معرضين لخطر أكبر للرض الولادي ولصعوبة أكبر في التأقلم مع الحياة خارج الرحم.

يعد المخاض المبكر في الحقيقة مسؤولاً عن 75–85% من جميع مراضات ووفيات حديثي الولادة.

تتضمن المشاكل التي تشاهد بشكل خاص عند الأطفال الخدج ما يلي:

- متلازمة الشدة التنفسية.
- النزف الرئوي أو ضمن البطينات.
- القناة الشريانية السالكة.
- التهاب الأمعاء والكولونات النخري.
- اعتلال الشبكية.
- فرط بيليروبين الدم.
- التأهب للأخماج.
- فقر الدم.
- اضطراب تنظيم الحرارة.
- تأخر التطور.
- الداء الرئوي المزمن.

تعتمد شدة هذه المشاكل بشكل كبير على العمر الحملي للطفل. إن أكبر مشكلة يمكن أن تكون لدى الطفل الخديج هي عسرة التنفس، فإذا كانت شديدة ينتج نقص الاكسجة والنزف الدماغي والاضطرابات النوبية وقد يحدث موت الوليد [9].

5. معايير تشخيص المخاض المبكر:

عندما تراجع المريضة بتقلصات رحمية منتظمة ودورية يجب على الكادر الطبي أولاً تحديد إذا كانت المريضة في حالة مخاض حقيقي أم لا.

يتم تشخيص المخاض المبكر عادة بوجود[10]:

(1)أربعة تقلصات في فترة 20 دقيقة.

(2)عنق رحم آخذ بالاتساع لأكثر من 2 سم.

(3)امحاء العنق بمقدار 80% أو أكثر.

أما بالنسبة لتهديد المخاض المبكر فهو وجود التقلصات الرحمية من دون وجود تبدلات في عنق الرحم.

6. الاختبارات التشخيصية:

لا توجد وسيلة مسح روتينية فعالة في التنبؤ بالخطورة العالية للمخاض المبكر. تستخدم عدة نقاط للمساعدة في تشخيص المخاض المبكر عند المريضات عاليات الخطورة [11].

نظام نقط الخطورة:

يستخدم لمراقبة النساء عاليات الخطورة ولكن هذا النظام أثبت أنه ذو فائدة محدودة [3].

- **الفيبرونيكتين الجنيني Fetal Fibronectin:**

توجد الفيبرونيكتينات الجنينية في الأغشية الجنينية والساقط خلال الحمل، وعند انغراس الكيس الحملي وارتباطه بباطن الرحم في النصف الأول من الحمل فإن الفيبرونيكتينات الجنينية تتواجد بشكل طبيعي في سوائل العنق والمهبل. بعد الأسبوع 22 لا يمكن كشف وجود الفيبرونيكتين الجنيني في المفرزات المهبلية الطبيعية [12].

تعود الفيبرونيكتينات الجنينية للظهور ثانية في المفرزات المهبلية خلال أسبوعين من بداية الولادة سواء المبكرة أو عند تمام الحمل. اقترح تحرر الفيبرونيكتين الجنيني في العنق والمهبل عند حدوث أذية آلية أو التهابية في الأغشية [12].

يجرى الاختبار أثناء الفحص بالمنظار المهبلي باستخدام ماسحة معقمة وأخذ عينات من المفرزات المهبلية والعنقية قرب الفوهة الظاهرة لعنق الرحم، يجرى هذا الاختبار للنساء اللاتي

لديهن أعراض وعلامات المخاض المبكر وفي الأسابيع 24 و 35 من حملهن للمساعدة في تجنب التداخلات غير الضرورية.

يُنذر الفيبرونيكتين الجنيني الايجابي (50 نانوغرام\مل أو أكبر) في الحمل الوحيد باحتمال حدوث تبدلات هامة باكرة في عنق الرحم خلال أسبوع أو أسبوعين. إن النتيجة السلبية للاختبار هي منذر قوي وفعال (بدقة 95%)لاستبعاد حدوث المخاض المبكر في الأسبوع أو الأسبوعين القادمين، والاختبار الإيجابي أقل حساسية في التنبؤ بالولادة المبكرة قبل الأسبوع 34 مع قيمة تنبؤية تبلغ 29.3% [13].

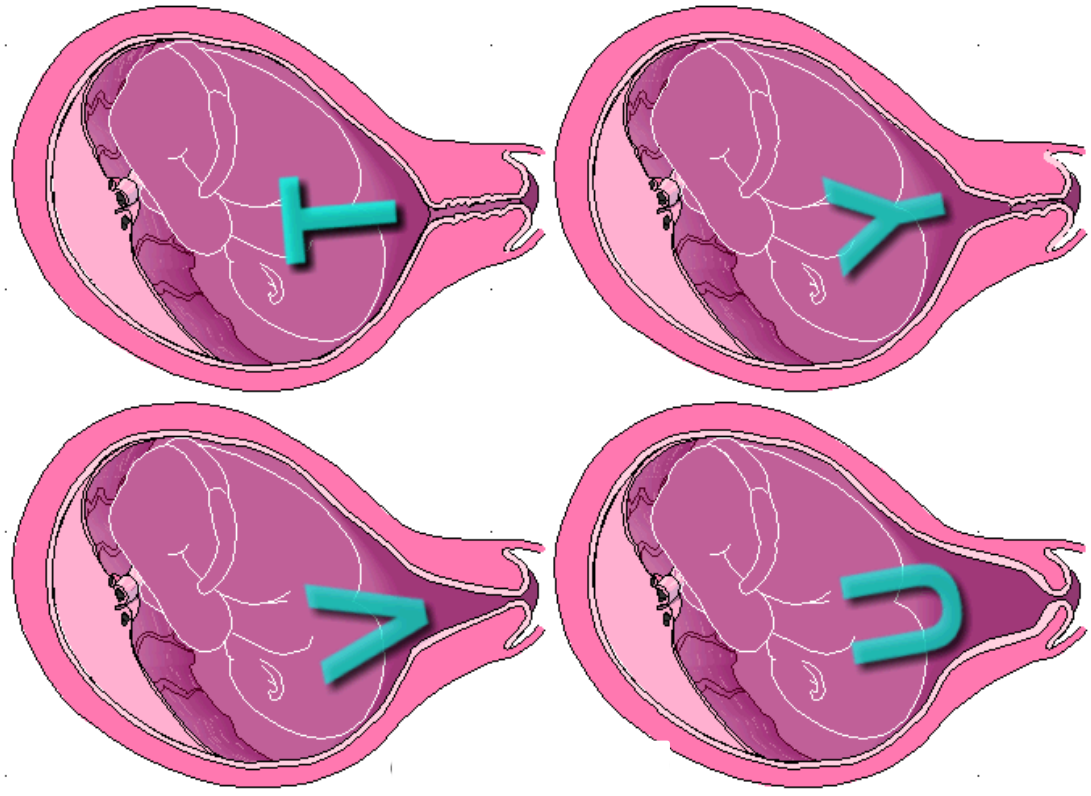
قد تحدث النتائج الايجابية الكاذبة نتيجة جماع حديث أو النزف المهبلي أو السائل الأمنيوسي أو فحص العنق مؤخرا.

➢تقييم عنق الرحم Cervical assessment:

إن طول عنق الرحم مفيد في التنبؤ بخطر الولادة الباكرة، مع وجود خطر أعلى كلما كان العنق أقصر، وإن العنق القصير منبئ جيد للولادة الباكرة جداً [14]. أجريت دراسة تقدمية متعددة المراكز لقياس عنق الرحم لدى سيدات منخفضات الخطر مع حمل مفرد في الأسبوع 24 من الحمل (n=2915 سيدة) وفي الأسبوع 28 من الحمل (n=2531 سيدة)؛ كان طول عنق رحم ≤25مم يملك حساسية 37% ونوعية 92% وقيمة تنبؤية إيجابية 18% وقيمة تنبؤية سلبية 97% في التنبؤ بالولادة الباكرة <35 أسبوع، وكان الخطر النسبي للولادة قبل

الأسبوع 35 من الحمل يبلغ 6 أضعاف لدى السيدات مع عنق رحم أقل من 25مم أكثر من السيدات مع عنق رحم أكثر من 40مم [15].

إذا كانت قناة العنق مغلقة فإن طول عنق الرحم هو القياس الوحيد المطلوب، أما في حال وجود توسع في القناة الباطنة فإنه يتم تسجيل شكل القمع، وقد تم تحديد تطور شكل القمع من الشكل T في الحالة الطبيعية إلى الشكلY،V وأخيراً الشكل U ويترافق الشكل الأخير مع الولادة الباكرة أكثر من البقية (الشكل 1) [16].



الشكل 1-العلاقة بين طول العنق والتبدلات الحاصلة في الفوهة الباطنة للعنق .

7. التدبير:

عندما يُوضع تشخيص المخاض المبكر يقوم الفريق الطبي بمحاولة تحديد السبب وما إذا كان استمرار الحمل لمدة أطول هو مفيد أو سيضر بالجنين أو الأم، يعتمد اختيار العلاج على أجوبة هذه الأسئلة وعلى عمر الجنين ونضجه.

1.7 البيانات التشخيصية لتوجيه التدبير:

تتضمن البيانات التشخيصية في المخاض المبكر لتوجيه التدبير ما يلي [9]:

- الدراسات الدموية: التعداد الدموي الشامل مع الصيغة والصفيحات.
- تحليل البول والزرع والتحسس لنفي خمج السبيل البولي خصوصا بالمجموعة B من المكورات العقدية.
- الزروع العنقية من أجل الداء المهبلي الجرثومي والسيلان والكلاميديا والمشعرة المهبلية لنفي الخمج.
- المسح الدوائي عند الحاجة.
- دراسات مراقبة الجنين لتحديد علامات تدهور حالة الجنين.
- دراسة نضج رئتي الجنين إذا كان عمر الحمل 32–36 أسبوع حملي.
- تقييم الفيبرونيكتين الجنيني.
- التصوير الصدوي عبر المهبل لتحديد طول عنق الرحم.

2.7 مضادات استطباب إيقاف المخاض المبكر:

تستطب الولادة في 20% من حالات المخاض المبكر لسبب طبي أو توليدي [17]:

- الجنين الناضج: حسب نسبة الليستين/سفنغوميلين ذات القيمة 1:2 أو أكبر أو وجود الفوسفاتيديل غليسيرول في السائل الامنيوسي.
- موت الجنين.
- تشوه الجنين غير المتوافق مع الحياة.
- تأخر النمو داخل الرحم المرتبط بالبيئة غير الملائمة داخل الرحم.
- تألم الجنين.
- النزف الفعال.
- الإنتان الأمنيوسي.
- ما قبل الإرجاج الشديد، الداء القلبي، النزف الهام بسبب انفكاك مشيمة باكر أو ارتكاز مشيمة معيب.

3.7 خيارات تدبير المخاض المبكر:

أ- الإماهة والراحة في السرير:

يجب إتباع أسلوب الإماهة وراحة الفراش فور حضور المريضة.

ب- **الستيروئيدات القشرية:**

أصبح إعطاء الستيروئيدات القشرية لتسريع النضج الرئوي الجنيني مستطباً لكل النساء المعرضات لخطورة الإصابة بالمخاض المبكر بين الأسبوعين 24–34 حملياً، فهي تنقص حدوث الشدة التنفسية عند الولدان، والنزف داخل البطينات، والوفيات الوليدية.

تظهر الفوائد المثلى لإعطاء الستيروئيدات القشرية قبل الولادة بعد 24 ساعة من الحقن، وذروتها بعد 48 ساعة، وتستمر لمدة 7 أيام تقريباً. لا توجد فائدة إضافية من التطبيق المتكرر [18].

ج- **الصادات:**

دُرِسَت المعالجة بالصادات للمخاض المبكر بشكل موسّع، ووُجد أنه لا فائدة منها في تأخير الولادة المبكرة عند أولئك المريضات.

يجب البدء بمعالجة مريضات المخاض المبكر بالصادات للوقاية من إنتان الوليد بالعقدياتβ، وإنّ الصاد المختار هو البنسيلين G. وكبديل جيد له يستخدم الأمبيسلين.

إذا كانت المريضة تتحسس للبنسيلين فان البديل هو سيفازولين، وإذا كان لدى السيدة خطورة عالية للتآق فيمكن استخدام الكليندااميسين أو اريترومايسين[17].

د- موقفات المخاض:

تتضمن الأدوية المستخدمة لحل المخاض: البروجسيترونات وسلفات المغنزيوم ومقلدات بيتا وحاصرات قناة الكالسيوم ومضادات الأكسيتوسين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية[19].

لا توجد معلومات كافية إلى حد كبير لتفضيل أحد حالّات المخاض على الآخر [20].

❖ حاصرات قنوات الكالسيوم:

كمثال عنها النيفيدبين وسنتحدث عنه بشكل مفصل بالفقرات اللاحقة.

❖ مقلدات بيتا الودية:

تحاكي تأثيرات النور أدرينالين والأدرينالين على أعضاء الجسم التي تعصبها ألياف عصبية أدرينالية. تسبب مستقبلات بيتا بشكل أولي ارتخاء العضلات الملساء بمنع تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية باستثناء القلب حيث تسبب تنبيه القلب.

يوجد نوعان من مستقبلات بيتا: بيتا1 وبيتا2.

تكثر مستقبلات (بيتا1) في القلب وينتج عن تنبيهها تسرع القلب وزيادة قلوصية العضلة القلبية، بينما تكثر مستقبلات (بيتا2) في الرحم والأوعية الدموية والشرينات والحجاب الحاجز و تنقص قلوصية العضلة الملساء مما يسبب ارتخاء الرحم والقصبات والتوسع الوعائي

المحيطي. تنقص قلوصية العضلة الملساء بنقص ربط الكالسيوم إلى الشبكة الهيولية العضلية وبالتالي الحد من حركة خيوط الميوزين والاكتين [20].

تتضمن مضادات الاستطباب لمقلدات بيتا الودية: الداء القلبي الوعائي واضطرابات النظم القلبية وارتفاع الضغط وفرط نشاط الدرق الوالدي غير المعالج وصداع الشقيقة.

لا يجوز استخدام هذه الأدوية إذا وجدت أي مؤشرات لوجود نزف لأن مقلدات بيتا الودية تعاكس آليات الجسم الطبيعية المعاوضة لفقد الدم بتأثيرها على معدل ضربات القلب والضغط الانقباضي والانبساطي [21].

- ✓ عند تطبيق **التربوتالين** وريدياً يستخدم محلول ممدد بمقدار 500 مل من رينغرلاكتات أو الملحي النظامي.

  يبدأ التسريب بمعدل 0.01 مغ/دقيقة ويزاد بمقدار 0.01 مغ/دقيقة حتى توقف التقلصات الرحمية أو ظهور تأثيرات جانبية غير محتملة أو الوصول لمعدل التسريب الأقصى 0.08 مغ/دقيقة.

  تبقى المريضة عادة على جرعة فعالة لمدة 12–24 ساعة بعد توقف التقلصات الرحمية ثم يجرى سحب الدواء بالتدريج [22].

- ✓ أما بالنسبة **للريتودرين** فإنه يعطى تسريباً وريدياً بدءاً بـ 50 مكغ/دقيقة وتزاد بمقدار 50 مكغ/دقيقة كل 15 دقيقة في حال عدم الاستجابة حتى الوصول للجرعة القصوى

300مكغ/دقيقة، أو توقف التقلصات. يستمر تسريب الدواء 24 ساعة بعد توقف المخاض ما لم يحدث انسمام دوائي هام أو تقدم للمخاض [22].

- ✓ إن التأثيرات الجانبية لمقلدات بيتا كثيرة وتضمنت مراجعة منهجية التأثيرات الجانبية التالية للريتودرين [23]:

  - انخفاض الضغط الخفيف أو اتساع ضغط النبض الوالدي المرتبط بالزيادة الطفيفة في الضغط الانقباضي والانخفاض الطفيف في الضغط الانبساطي مما ينقص التروية الإكليلية.
  - الدوار(23%) والارتعاش(39%) والشعور بالتوهج بسبب ارتخاء العضلات الملساء للأوعية.
  - التململ والانزعاج والقلق بسبب تحرر الأدرينالين.
  - تسرع القلب عند الأم والجنين والخفقان القلبي(48%) وحدوث خوارج انقباضية.
  - فرط سكر الدم الوالدي العابر(40%) بسبب تنبيه الدواء للكبد والعضلات فيحدث انحلال الغليكوجين واستحداث السكر ونقص التقاط الغلوكوز من قبل الأنسجة المحيطية.
  - ارتفاع اللاكتات والحموض الدسمة الحرة المرتبط بفرط سكر الدم.
  - انخفاض بوتاسيوم المصل بسبب تحركه من الحيز خارج الخلوي إلى داخل الخلايا.
  - انخفاض الهيماتوكريت بمقدار 20–25% بسبب تمدد حجم البلازما.
  - الغثيان (20%) أو الإقياء.

- زيادة إفراز الأنسولين والغلوكاغون.
- ارتخاء القصبات.

تضم التأثيرات الجانبية غير المحتملة: تسرع قلب الأم لأكثر من 120 ضربة/دقيقة، وهبوط الضغط الدموي لأقل من 60/90ملمزئبقي، والألم الصدري (10%) أو الضغط الصدري واضطرابات النظم القلبية.

المضاعفات المهددة للحياة هي الوذمة الرئوية (5%) التي قد تنتج عن قصور العضلة القلبية وفرط تحميل السوائل أو إقفار العضلة القلبية تحت الشغاف أو اضطرابات النظم القلبية والرجفان الأذيني أو تشنج الأوعية الدماغية عند مريضات الشقيقة.

- ✓ أهم التأثيرات الجانبية على الجنين هو تسرع القلب والتأثيرات الجانبية الأخرى هي فرط أنسولين الدم وفرط سكر الدم ونقص كالسيوم الدم وضخامة العضلة القلبية والإقفار.

❖ سلفات المغنزيوم: [24،17]

- ✓ يرخي المغنزيوم العضلات الملساء الرحمية بأن يحل محل الكالسيوم وقد ينقص أيضاً من كمية الكالسيوم الخلوي بفرط استقطاب غشاء الخلية.
- ✓ إن الوهن العضلي الوخيم هو مضاد الاستطباب المطلق لاستخدام سلفات المغنزيوم.
- ✓ تعطى جرعة تحميل وريدية بمقدار 4–6 غرام خلال 20–30 دقيقة لعلاج المخاض المبكر. ثم تتبعها جرعة الصيانة بمقدار 2–4 غرام/ساعة حتى تتوقف التقلصات الرحمية أو تظهر علامات الانسمام.
- ✓ تضم علامات التسمم: معدل التنفس الأقل من 12/دقيقة أو غياب المنعكسات الوترية العميقة أو هبوط الضغط الشرياني الشديد أو الارتخاء المفرط للعضلات.
- ✓ تحدث التأثيرات الجانبية لدى (7%)من المريضات، بينما تضطر 2% من المريضات لإيقاف العلاج.
- ✓ تشكو المريضة غالباً أثناء تطبيق جرعة التحميل من: هبات ساخنة وغثيان وإقياء ونعاس وصداع وضعف عضلي وتغيم رؤية. تختفي هذه التأثيرات الجانبية عادة عند إتمام الجرعة.
- ✓ إن التأثيرات الجانبية الأقل شيوعاً والأكثر تعقيداً هي العلوص الشللي والزلة التنفسية والوذمة الرئوية.

- ✓ تتضمن علامات الانسمام بالمغنزيوم ما يلي:

- معدل التنفس أقل من 12 في الدقيقة.
- غياب المنعكسات الوترية العميقة.
- هبوط الضغط الشرياني الشديد.
- ارتخاء العضلات المفرط.

❖ مثبطات البروستاغلاندين:

- تعمل مثبطات البروستاغلاندين "كالاندوميتاسين" من خلال تثبيط اصطناع البروستاغلاندين.
- لا تستطب مثبطات البروستاغلاندين عند المريضات اللاتي لديهن قرحة هضمية أو مرض كلوي أو ارتفاع الضغط أو الربو الحساس لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو اضطراب في التخثر.
- جرعة التحميل البدئية للاندوميتاسين هي 50–100 ملغ فموياً أو بالتحاميل الشرجية ثم جرعة الصيانة الفموية 25–50 ملغ كل 4 ساعات لمدة 24–48 ساعة.

وإذا عادت التقلصات يمكن إعطاء شوط علاجي ثانٍ من الاندوميتاسين. عولجت المريضات بهذا الدواء لمدة شهر واحد على الأكثر.

- إن التأثيرات الجانبية الوالدية غير شائعة لكنها قد تتضمن الغثيان والحرقة، قد تخفي هذه الأدوية أعراض الحمى.
- تضم التأثيرات الجانبية الجنينية والوليدية الانغلاق الباكر للقناة الشريانية الذي قد يسبب قلة السائل الامنيوسي وارتفاع الضغط الرئوي الوليدي والنزف داخل البطينات

وفرط بيليروبين الدم والتهاب الأمعاء والكولون النخري، يزداد خطر الانسداد العابر للقناة الشريانية بازدياد عمر الحمل وبطول فترة العلاج. ونادراً ما يحدث إذا لم يستخدم الدواء بعد الأسبوع 32 من الحمل [20،25].

❖ مضادات الأكسيتوسين:

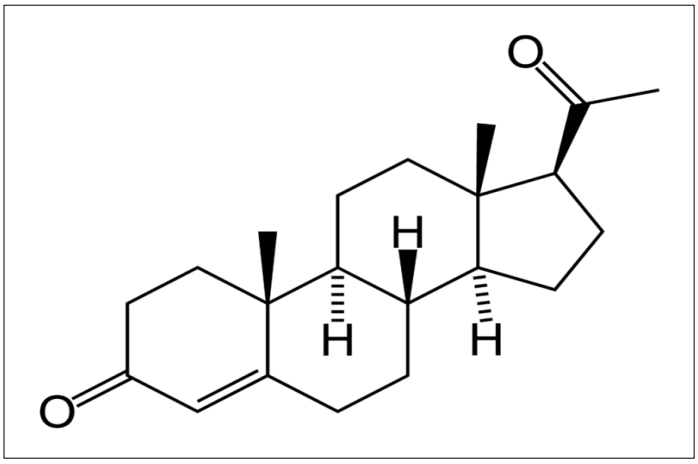
إن مضادات الأكسيتوسين مثل Atosiban تثبط تحرر الأكسيتوسين.

تعطى بالتسريب الوريدي بمعدل 300 ملغ/دقيقة لمدة أقصاها 12 ساعة.

كان الدواء مُتحملاً بشكل جيد مع بعض التأثيرات الجانبية، وسُجلت دراسة عالمية متعددة المراكز نسب التأثيرات الجانبية كما يلي: الغثيان(12%)، والإقياء(7%)، والصداع(10%)، والألم الصدري(1%)، والخفقان(2%)، وتسرع القلب(6%)، وارتفاع الضغط(3%) [22].

البروجستيرون

- ✓ اكتشف هرمون البروجستيرون عام 1933 م، واشتق اسمه من **PROGE**stational**STER**oidalket**ONE**، يبلغ الوزن الجزيئي له 314 دالتون. يتركب من أربع حلقات هيدروكربون، ويحتوي على كيتون ومجموعات وظيفية مؤكسدة وفرعي ميثيل "الشكل (1) التالي"، وكباقي الهرمونات الستيروئيدية فهو كاره للماء Hydrophobic [26].



الشكل (2) البنية الجزيئية للبروجسترون

- ✓ ينتج من قبل: الغدة الكظرية، والأقناد "وخاصة بعد الإباضة من الجسم الأصفر"، والدماغ، وخلال الحمل من المشيمة بعد الأسبوع الثامن من الحمل.

تأثيرات البروجستيرون:

- يقوم البروجستيرون بعمله من خلال المستقبلات داخل الغشاء الخلوي الرابطة للبروجستيرون.
- يؤثر على بطانة الرحم وبطانة قناة عنق الرحم والمخاط الموجود فيها، وعلى الجهاز المناعي في مرحلة التعشيش والمرحلة الباكرة من الحمل، ويقوم على إنقاص تشنج العضلات الملساء الرحمية ويساهم في إرخائها، ويعد هبوط مستوى البروجسترون آلية محتملة لبدء المخاض.

التوافر الحيوي:

إن امتصاص البروجسترون ضعيف بالجهاز الهضمي إذا لم يكن على شكل مسحوق وفي زيت "الفول السوداني"، أو مع الأطعمة الدسمة.

إن التطبيق المهبلي أو الشرجي فعال، ويمكن إعطاؤه بشكل حقن أو غرسات.

التأثيرات الجانبية للبروجسترون:

تضم التأثيرات الجانبية للبروجسترون: الصداع، احتقان الثدي ،.غثيان، سعال، تخريش موضعي.

استطبابات البروجسترون:

- ضبط النزوف اللاإباضية.
- دعم الحمل الباكر.
- المريضات مع اسقاطات متكررة بسبب انتاج البروجستيرون غير الكافي.
- معالجة هرمونية معيضة.
- مخاض مبكر.
- معاكسات مستقبلات البروجسترون[26] .

البروجستيرون ودوره في المخاض المبكر:

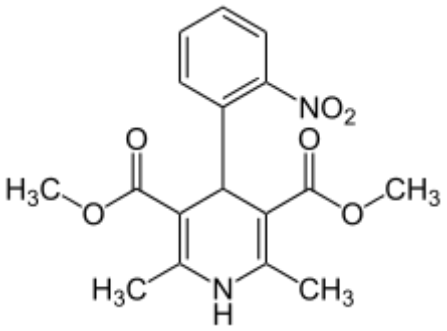
- ✓ أُقترح استخدام البروجسترون للحفاظ على الهدوء الرحمي في النصف الثاني من الحمل بتحديده إنتاج البروستاغلاندينات المنبّهة، وتثبيط تعبير مورثات البروتين المرافق للتقلصات (قنوات الشوارد، مستقبلات الأوكسيتوسين والبروستاغلاندين، والوصلات الفجوية) ضمن العضلية الرحمية [27].
- ✓ ويزيد إعطاء البروجسترون من تعبير البروتين المضاد للجراثيم Defensin-1 في الخلايا العنقية وبالتالي يعمل على تعزيز خصائص الحاجز الظهاري المضادة للجراثيم مما يقي من تحطم الحاجز الظهاري بالحدثية الخمجية [28].
- ✓ إن الإعطاء الجهازي للبروجسترون وقائياً يستطيع فقط تأجيل ولكن ليس تثبيط النضج العنقي ويقترح ذلك تدخل آليات ضبط أخرى في حدثية النضج، ومنها حدوث

سحب وظيفي للبروجسترون من عضلية الرحم وعنق الرحم، وهذا يتظاهر بتغير في معدلات المستقبلات وعددها الكلي، بالإضافة لتداخل مستقبلات البروجسترون الغشائية [29].

- ✓ هناك تاريخ طويل حول استخدام البروجستينات لمنع المخاض المبكر؛ ناقشت الدراسات الباكرة أهمية **17–α– هيدروكسي بروجستيرون كابروات** للمعالجة والوقاية من المخاض المبكر [31،30].
- ✓ أثبتت دراسات أخرى أهمية البروجسترون المهبلي في إنقاص الولادة الباكرة لدى السيدات مع عنق رحم قصير [33،32].
- ✓ نصحت الكلية الأمريكية للتوليد والنسائية باستخدام البروجسترون فقط للوقاية من الولادة الباكرة في الحمل المفرد مع ولادة باكرة سابقة عفوية بسبب مخاض مبكر عفوي أو تمزق أغشية باكر [10].
- ✓ أما بالنسبة للحمول التوأمية فقد ترافق إعطاء البروجسترون مع نقص غير هام في معدل الولادة الباكرة <33 أسبوع (30.4% مقابل 44.8%)، بينما أدت إلى معدل وفيات ومراضة وليدية أقل بشكل هام (23.9% مقابل 39.7%) [34].

النيفيديبين

- ✓ إن النيفيديبين هو دواء من حاصرات قنوات الكالسيوم Calcium Channel Blockers من فئة ثنائي هيدروالبيريدين. يعمل على منع دخول الكالسيوم إلى الخلايا الملساء وخلايا عضلة القلب.
- ✓ يبلغ التوافر الحيوي له 45–56%، ويرتبط بالبروتينات بنسبة 92–98%، ويستقلب كبدياً. يبلغ نصف العمر الحيوي له ساعتين، ويطرح عن طريق الكلية بنسبة أكثر من 50% وعن طريق الصفراء بنسبة 5–15%.



الشكل (3) البنية الجزيئية للنيفيديبين

استخدامات النيفيدبين:

- ✓ يُستعمل الدواء لعلاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني، وفي حالات الخناق الصدري Angina Pectoris بمنعه لتشنج الشريان الإكليلي، ويقلل حاجة العضلة القلبية للأوكسجين. يفيد في تحسين جريان الدم الأطراف في متلازمة رينو Raynaud's Disease.

✓ يفيد النيفيدبين في الحالات التالية [35]:

- يعمل على تسهيل جريان الدم بالأطراف، وبالتالي علاج متلازمة رينو.
- علاج الذبحة الصدرية.
- يُعالج فرط ضغط الدم.
- الوقاية من الذبحة الناتجة من تقلص الشرايين.
- علاج حالات فشل القلب وانسداد الشرايين.
- يتم استخدام المرهم من هذا الدواء في حالة علاج الأمراض الشرجية.
- التشنجات المؤلمة في المريء لدى مرضى السرطان والتيتانوس.
- تأخير الولادة.

الأعراض الجانبية لـ نيفيديبين:

على الرغم من الآثار العلاجية المطلوبة للنيفيدبين، إلا إنه قد يتسبب في حدوث بعض الآثار الجانبية الغير مرغوب فيها، ومع قلة حدوث هذه الأعراض الجانبية إلا أنها تحتاج لعناية طبية عند حدوثها.

يجب استشارة الطبيب المعالج في حالة حدوث أياً من الأعراض الجانبية الآتية:

- تورم في الوجه والذراعين والقدمين والساقين.
- سعال. صعوبة في التنفس.
- دوخة ودوار.

- سرعة أو عدم انتظام في ضربات القلب.
- زيادة سريعة في الوزن.
- وخز في اليدين والقدمين.
- ضعف عام.
- صداع شديد نصفي أو كلي.
- دوخة شديدة وتعب حاد.
- احمرار حاد بالوجه.
- تشنجات بالساقين.
- غثيان وزيادة نوبة الذبحة.

✓ قد تحدث عادة بعض الأعراض الجانبية التي لا تحتاج إلى رعاية طبية، وقد تختفي هذه الأعراض الجانبية أثناء العلاج، في حالة تكيف الجسم مع الدواء، ومن ضمنها: ألم في الصدر. احمرار في الوجه والرقبة والذراعين. تصلب المفاصل. تشنجات الساق أو الألم، مشاكل في النوم [35].

النيفيدين كموقف للمخاض: [36،19]

<u>التأثير</u>: تقوم حاصرات قناة الكالسيوم مثل النيفيدبين بمنع دخول الكالسيوم إلى العضلة الملساء الرحمية، وبما أن تقلص العضلة الملساء يعتمد على توافر الكالسيوم فإنها تمنع حدوث هذا التقلص، ولا بد من الإشارة إن النيفيدبين غير نوعي للرحم.

- ✓ أفاد تحليل تلوي للبيانات بأن النيفيدبين مقارنة بباقي موقفات المخاض كان فعالاً في تأخير الولادة، والإقلال من توارد وزن وليد منخفض عند الولادة، وبالتالي الإقلال من المراضة الوليدية المرافقة.

الجرعة:

الجرعة البدئية هي 10 ملغ فموياً كل 20 دقيقة وحتى ثلاث جرعات. جرعة الصيانة هي 10–20 ملغ كل 4–6 ساعات عن طريق الفم.

التأثيرات الجانبية الوالدية:

ترتبط التأثيرات الجانبية غير الشائعة بالتوسع الوعائي المحيطي وهي التوهج والصداع والتعب وهبوط الضغط الخفيف والدوار والوذمة المحيطية.

من التأثيرات الجانبية الأخرى تسرع القلب. يجب إيقاف الجرعة إذا أصبح معدل نبض الأم أعلى من 120 أو إذا انخفض الضغط الدموي تحت 50/90.

التأثيرات الجانبية الجنينية:

يبدو أن التأثيرات السلبية على الجنين خفيفة. قد ينتج نقص الجريان الدموي الرحمي المشيمي عن وجود هبوط ضغط شديد لدى الأم.

المعالجة الداعمة للمخاض المبكر المتوقف

- ❖ إنّ حلّ المخاض الداعم "صيانة maintanance" هو الاستمرار بالأدوية الحالّة للمخاض بعد توقف هجمة المخاض المبكر الحادة، وذلك لمنع عودة المخاض المبكر.
- ❖ يؤخر حل المخاض المبكر الحاد الولادة بـ 48 ساعة وهي الفترة الحرجة لإعطاء الستيروئيدات قبل الولادة لنضج رئتي الجنين. إن التأثير الهام على باقي المراضات الوليدية يتحقق فقط باستمرار حل المخاض وإطالة أمد الحمل لتمامه [9]
- ❖ يعد الاستمرار بحل المخاض ضرورياً ويهدف لإطالة عمر الحمل وتحسين الناتج الوليدي، وتوجد عدة أسباب لحل المخاض الداعم:
  - ارتباط المراضة الوليدية ووفيات الولدان عكسياً مع عمر الحمل، ولذلك فإن تأخير الولادة يمكن أن يحسّن الناتج الوليدي [37].
  - إن العامل المحرّض لحدثية المخاض المبكر أول مرة يبقى حتى بعد إيقاف الهجمة الحادة منه، ويبقى خطر الولادة الباكرة كبير [38].

← **وجد Haas ورفاقه (2012)** أنّ مثبطات البروستاغلاندين وحاصرات أقنية الكالسيوم تملك أعلى فعالية في تأخير الولادة وتحسين الناتج الوليدي والوالدي [39].

➢ لتحديد الدواء الأفضل لاستمرار توقف المخاض **المبكر أُجري تحليل تلوي للدراسات الطبية المنشورة (نُشِر عام 2016م)**للمقارنة بين النيفيدين والبروجسترون، **حيث وجدت 10 دراسات** حققت شروط التحليل:

☒ حيث قارنت **5 دراسات** تأثير النيفيدبين لحل المخاض الداعم بعد توقفه مقارنة بالدواء الغفل أو بدون علاج.

☒ بينما قيمت **4 دراسات** تأثير البروجسترون مقارنة بالدواء الغفل أو بدون علاج.

☒ **ودراسة وحيدة** قارنت بين الدواءين [40].

✓ كان معدل الولادة قبل 37 أسبوع يبلغ 41% في مجموعة البروجسترون، و67% في مجموعة النيفيدبين، و64% في مجموعة الغفل أو دون علاج، أظهر التحليل الإحصائي أن الفروق هامة بين البروجسترون والنيفيدبين وبين البروجسترون والغفل، بينما لم يكن للفرق أهمية بين النيفيدبين والغفل.

✓ حسّن العلاج الداعم بالبروجسترون بشكل هام من وزن الوليد عند الولادة مقارنة بالغفل (P<0.001) أما النيفيدبين فإنه لم يكن هاماً (P=0.92). لم يكن هناك فروق هامة من حيث القبول في العناية الوليدية، والحواضن، ومدة الإقامة في المشفى، والوفيات الوليدية [40].

➢ **أجرت Kamat ورفاقها دراسة عام 2014م**للمقارنة بين النيفيدبين والبروجسترون في استمرارية إيقاف المخاض الباكر بعد توقفه. كان معدل الولادة بعمر حملي أكبر

من 37 أسبوع يبلغ 10% في مجموعة النيفيدبين مقابل 61% في مجموعة البروجسترون. أما فترة إطالة الحمل لمدة أكثر من 7 أسابيع فقد حدثت في 25% من مريضات مجموعة البروجسترون، ولم يتحقق هذا أبداً في مجموعة النيفيدبين [41].

- ✓ وجدت الدراسة فروق هامة بين الدواءين بالنسبة للوليد، فقد كان وسطي وزن الوليد عند الولادة: 1806.67 غرام في مجموعة النيفيدبين، مقابل 2506.12 غرام في مجموعة البروجسترون. كانت الفروق في أبغار الوليد هامة بين المجموعتين، واحتاج 21.6% من الولدان في مجموعة النيفيدبين للتهوية الآلية مقابل 10.6% من الولدان في مجموعة البروجسترون [41].
- ✓ كانت الفروق في المراضة الجنينية هامة (P=0.015)، فقد وجد أن 43% من الولدان في مجموعة النيفيدبين و20% من الولدان في مجموعة البروجسترون لديهم مراضة واحدة على الأقل مرتبطة بالخداج "متلازمة عسرة التنفس، النزف ضمن البطينات، التهاب الكولون النخري" [41].

❖ إن استخدام النيفيدبين في حل المخاض الداعم ممارسة شائعة في الولايات المتحدة، فقد وجد مسح لجمعية طب الجنين أن 79% من الأطباء استخدموا النيفيدبين الخيار الأول لحل المخاض الداعم [39].

❖ إن البيانات حول فعالية النيفيدبين متضاربة، فقد سجلت مراجعة Haas ورفاقه للأدب الطبي أن حل المخاض الداعم بالنيفيدبين فموياً قد أطال عمر الحمل بشكل هام [39]. بينما لم تجد دراسات أخرى أهمية لهذه الفروق [42،44].

❖ سجلت دراستان سريريتان وتحليل تلوي فائدة استخدام البروجسترون في المخاض المبكر المتوقف.

a) ضمت الدراسة الأولى 70 مريضة مع مخاض باكر متوقف، وتم إعطاء بروجسترون مهبلي 400 ملغ مرتين يومياً [45]، وكانت النتائج الاساسية حول الفترة الكامنة للولادة لاحقاً أطول بشكل هام في مجموعة البروجسترون بحوالي 12 يوم (36 يوم مقابل 24 يوم)، كان معدل عودة المخاض المبكر أقل (35% مقابل 58%)، وكذلك معدل قبول الولدان بالعناية المشددة الوليدية (24% مقابل 39%)، كما وجد نقص في معدلات وزن الولادة المنخفض ومتلازمة عسرة التنفس وخمج الوليد (5% مقابل 18%).

b) اشتملت الدراسة الثانية 60 مريضة مع حمل مفرد، وأعطيت 341 ملغ من 17–بروجسترون مرتين أسبوعياً [46]، وكانت النتائج: معدل ولادة باكرة أقل، والمدة الزمنية حتى حدوث الولادة كانت أطول بحوالي 10 أيام (35 يوم مقابل 25 يوم)، ووزن الوليد عند الولادة أعلى بـ 300 غرام تقريباً (3103 غرام مقابل 2809 غرام). إن

الفارق في معدل الولادة بعمر حملي أقل من 35 أسبوع لم يكن هاماً (10% مقابل 23%)، ولكن تقاصر عنق الرحم كان أبطأ في مجموعة البروجسترون.

- وجد التحليل التلوي أن استخدام البروجسترون المهبلي أو الفموي فعال في إطالة أمد الحمل، وازدياد وزن الولادة للولدان، كما وجدت أن جرعة 200 ملغ أو 400 ملغ فعالة. كما استنتجت أنه لا زيادة في الآثار الجانبية للبروجسترون [47].

الجزء العملي

منهج الدراسة

1. عنوان الرسالة:

مقارنة بين البروجسترون والنيفيدين في المعالجة الداعمة للمخاض المبكر المتوقف

Progesterone V.S nifedipine for maintenance therapy at arrested preterm labor

2. هدف الرسالة:

المقارنة بين فعالية وأمان البروجسترون والنيفيدين في المعالجة الداعمة للمخاض المبكر المتوقف ومدة إطالة الحمل ومنع عودة المخاض المبكر.

3. أهمية وأساس الدراسة:

- تعرف الولادة الباكرة بأنها الولادة التي تحدث بعمر حملي أقل من 37 أسبوع. كان هناك 15 مليون ولادة مبكرة في جميع أنحاء العالم وأكثر من مليون وفاة للرضع نتيجة لمضاعفات الولادة المبكرة في عام 2010م [48].
- تراوح معدل حدوث الولادة المبكرة بين 5–18% حول العالم، وكان المعدل في دول غرب آسيا ومنها سوريا يتراوح بين 8–11% [48].

- تمثل معالجة المخاض المبكر تحدياً كبيراً، وتأتي صعوبة ذلك من غياب معيار فعال للتنبؤ ومعالجة مبكرة للمخاض المبكر [49].
- بعد إيقاف المخاض المبكر باستخدام موقفات المخاض الحادة فإنه يجب دعم المعالجة الموقفة بهدف إطالة مدة الحمل وتحسين النتائج الوليدية.

يُعتبر النيفيدين دواء فعال وآمن في إيقاف المخاض المبكر مع تأثيرات جانبية قليلة [39]. وتحدثت دراسات عديدة عن دور له في المعالجة الداعمة للمخاض المبكر المتوقف [40].

- إنّ البروجسترون عامل مهم ويوجد استخدام متزايد له للوقاية من المخاض المبكر لدى عاليات الخطورة وحديثاً في المعالجة الداعمة للمخاض المبكر المتوقف [40].
- نشرت دراسات قليلة تقارن بين البروجسترون والنيفيدين في المعالجة الداعمة بعد توقف المخاض المبكر [41]، ومن هنا كانت أهمية دراستنا للمقارنة بينهما من حيث الأمان والفعالية وإطالة مدة الحمل وتقليل عودة المخاض المبكر.

4. المواد والطرائق :

← تصميم الدراسة:

هذه الدراسة هي دراسة تجريبية سريرية معشّاة Randomized clinical trial .

← مكان الدراسة:

الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي في دمشق.

← مدة الدراسة:

الفترة بين 2018/4/29 وحتى 2019/4/28

← عينة الدراسة:

السيدات الحوامل بعد إيقاف هجمة مخاض مبكر، وحققن معايير الإدخال. حيث تم تقسيم السيدات في عينة الدراسة إلى مجموعتين كالتالي:

1) **المجموعة الأولى "مجموعة البروجسترون (P)"**: وهي مجموعة السيدات اللاتي أعطين البروجسترون فموياً بجرعة 400 ملغ يومياً.
2) **المجموعة الثانية "مجموعة النيفيدين (N)"**: وهي مجموعة السيدات اللاتي أعطين النيفيدين فموياً بجرعة 20 ملغ كل 8 ساعات.

← تعاريف الدراسة (ACOG. 2008):

- **المخاض المبكر preterm labor:** هو حدوث ≤4 تقلصات رحمية منتظمة خلال 20 دقيقة، وتؤدي على اتساع في عنق الرحم ≤2 سم، وإمحاء ≤80% وذلك بعد الأسبوع 20 من الحمل وقبل الأسبوع 37 من الحمل مع سلامة الأغشية الجنينية [48].
- **المعالجة الداعمة لإيقاف المخاض Maintenance tocolysis:** هي المتابعة بإعطاء موقف مخاض بعد توقف المخاض المبكر لمنع عودة المخاض المبكر[41] .
- **تهديد المخاض المبكر Threatened preterm labor:** حدوث تقلصات كما ذُكر سابقاً بدون أي تبدلات في عنق الرحم[41].

← معايير الإدخال:

- ✓ حمل مفرد حي.
- ✓ وجود قصة مخاض مبكر وتم إيقافها باستخدام موقفات المخاض.
- ✓ عمر حملي (28–36.6 أسبوع)

← معايير الاستبعاد:

- ☒ الحمل المتعدد.
- ☒ وجود تشوهات أو عيوب جنينية أو نقص نمو داخل الرحم.

☒ وجود تطويق عنق رحم.

☒ وجود اتساع عنق رحم أكبر من 4 سم.

☒ نزف مهبلي قبل الولادة أو تمزق أغشية باكر.

☒ انتان أمنيوسي (محدّد أو مشتبه به).

☒ وجود أسباب والدية تمنع إيقاف المخاض.

☒ وجود حساسية أو مضاد استطباب للأدوية المستخدمة.

☒ رفض السيدة المشاركة.

← طريقة العمل:

- ✓ أُجريت الدراسة على الحوامل بعمر (28–36.6 أسبوع) اللاتي حققن معايير الإدخال، وتم إيقاف المخاض المبكر عندهن بموقفات المخاض المعتادة، وإعطاء الستيروئيدات القشرية لتحسين النضج الرئوي للجنين بحال استطبابها، وإعطاء الصادات اللازمة (بحال وجود ما يستلزم إعطاءها مخبرياً).
- ✓ تم اعتماد الحد الأدنى للعمر الحملي لغاية 28 أسبوعاً حملياً (لعدم عيوشة الولدان الأقل من ذلك في مجتمعنا).
- ✓ اعتبر المخاض المبكر متوقفاً بعد مرور 12 ساعة بدون أي تقلصات بعد آخر جرعة موقفة للمخاض.

- ✓ تم أخذ بيانات القصة السريرية والمرضية لكل سيدة مع إجراء تصوير صدوي للتأكد من العمر الحملي وحيوية الجنين وكمية السائل الأمنيوسي.
- ✓ إجراء فحص نسائي لتقييم اتساع وإمحاء العنق.
- ✓ بعد وضع المريضة في المجموعة المحددة لها، كان يتم وصف بروجسترون (Uterosterone™) بعيار 400 ملغ يومياً مساءً، أو النيفيدين (Nifidine™) عيار 10 ملغ، وتعطى 20 ملغ كل 8 ساعات.
- ✓ تم الاستمرار بالمعالجة حتى حدوث الولادة أو اكتمال الأسبوع 37 من الحمل.
- ✓ كانت السيدات تراجع بزيارة روتينية كل أسبوعين، أو عند حدوث أي طارئ لتقييم النمو الجنيني والتأثيرات الجانبية للدواءين.
- ✓ عند حدوث الولادة كان يتم تسجيل العمر الحملي، وطريقة الولادة وتقييم حالة الوليد.
- ✓ تم ملء البيانات المطلوبة للدراسة وفق نموذج الاستبيان الخاص بالدراسة.
- ✓ ترميز البيانات وإدخالها إلى الحاسب وتحليلها باستخدام برنامج إكسل Excel 2010 ضمن جداول ومخططات.
- ✓ استخلاص النتائج التي ظهرت على شكل متوسط حسابي (Mean) ± انحراف معياري (SD)، واعتبار المتغير ذو أهمية إحصائية عندما تكون قيمة مستوى الدلالة P value أصغر من 0.05 حسب الاختبار المجرى.
- ✓ مقارنة نتائجنا بالتقارير المنشورة عالمياً.

← الاعتبارات الأخلاقية

تم أخذ الموافقة المستنيرة من المريضات في الدراسة، مع التعهد بالحفاظ على سرية المعلومات الشخصية للمريضة. كما أن الإجراءات المتخذة خلال الدراسة غير مؤذية للسيدة أو لجنينها.

5. عرض النتائج

➢ وصف عينة الدراسة:

- تألفت العينة في البدء من250 سيدة، وتم فقدان 36 سيدة إما بسبب الانسحاب من الدراسة أو فقدان التواصل وعدم المراجعة. بقي حجم العينة النهائي (214) سيدة حامل تراوحت أعمارهن بين 16 و39 عاماً.
- تم تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعتين رئيستين اثنتين:

الأولى مجموعة السيدات اللاتي أعطين **بروجسترون (مجموعة P)**، **والثانية** مجموعة السيدات اللاتي أعطين **نيفيدين (مجموعة N)**.

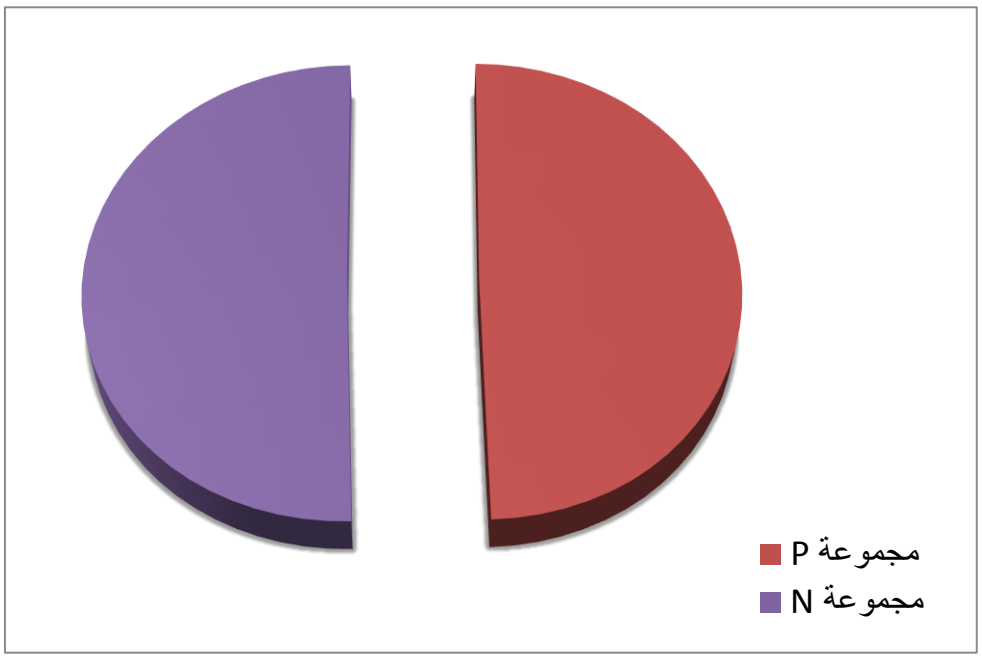
فيما يلي استعراض توزع عينة الدراسة وفقاً للمتغيرات المستقلة. ثم نتائج تطبيق الدواء على الحمل وعلى الوليد.

أولاً: توزع عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة:

يعرض الجدول (1) توزع عينة الدراسة وفق المجموعتين.

جدول رقم (1) يبين توزع عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة.

المجموعة المدروسة	عدد السيدات	النسبة المئوية
مجموعة P	106	49.53%
المجموعة N	108	50.47%
مجموع العينة	214	100%



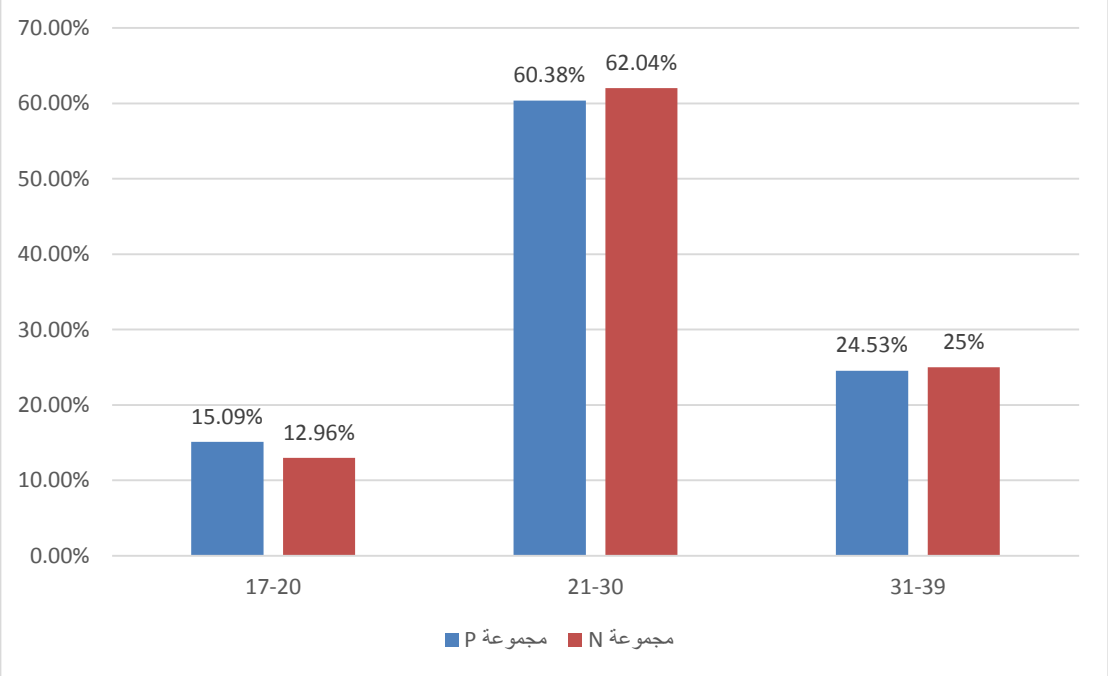
مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة الدراسة وفقاً للمجموعتين المدروستين.

ثانياً: أعمار السيدات (بالسنوات) في عينة الدراسة:

بلغ المتوسط الحسابي لأعمار السيدات في مجموعة البروجسترون 26.26±4.82 سنة، وفي مجموعة النيفيدين كان 26.24±4.57 سنة. يظهر الجدول رقم (2) توزع عينة الدراسة وفق الفئات العمرية، ولم يجد التحليل الإحصائي أهمية للفروق في تكرار الفئات العمرية بين المجموعتين، أي أن المجموعتين مضبوطتين بالنسبة للمتوسط الحسابي للعمر حيث (P=0.8) أكبر من 0.05 .

الجدول (2) عمر السيدات في عينة الدراسة

الفئة العمرية (بالسنة)	مجموعة P	مجموعة N	P-value
20–16	(%15.09) 16	(%12.96) 14	0.6
30–21	(%60.38) 64	(%62.04) 67	0.9
39–31	(%24.53) 26	(%25) 27	0.9
SD±Mean	4.82±26.26	4.57±26.24	**0.8**



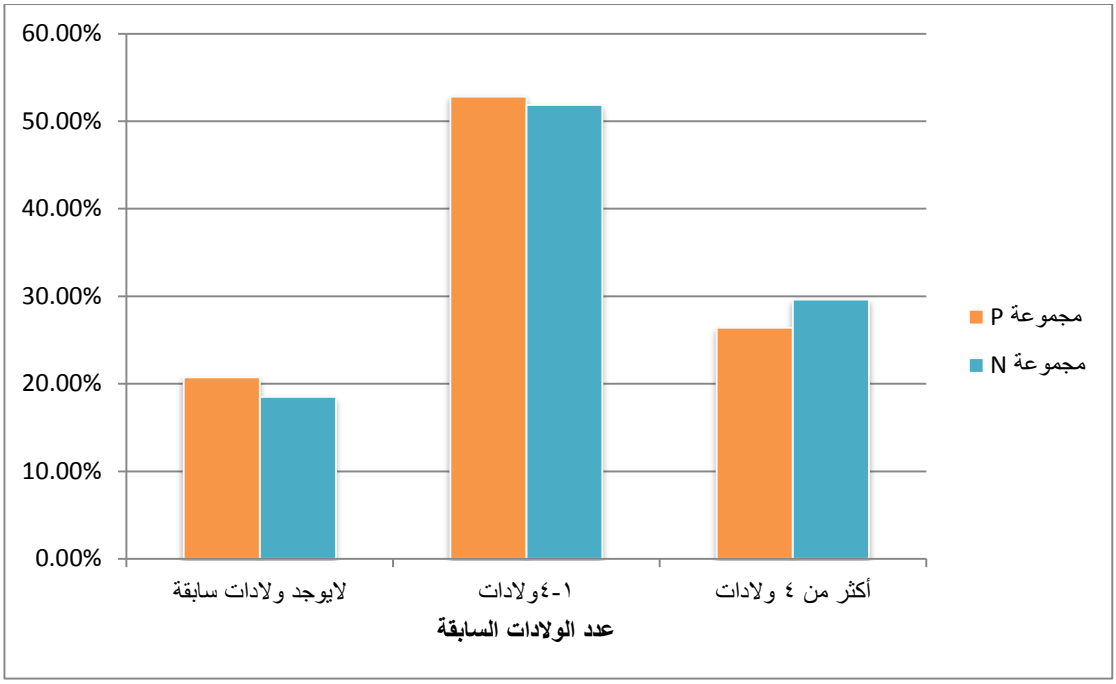
مخطط رقم (2) مقارنة النسب المئوية للفئات العمرية بين مجموعتي الدراسة

ثالثاً: القصة التوليدية:

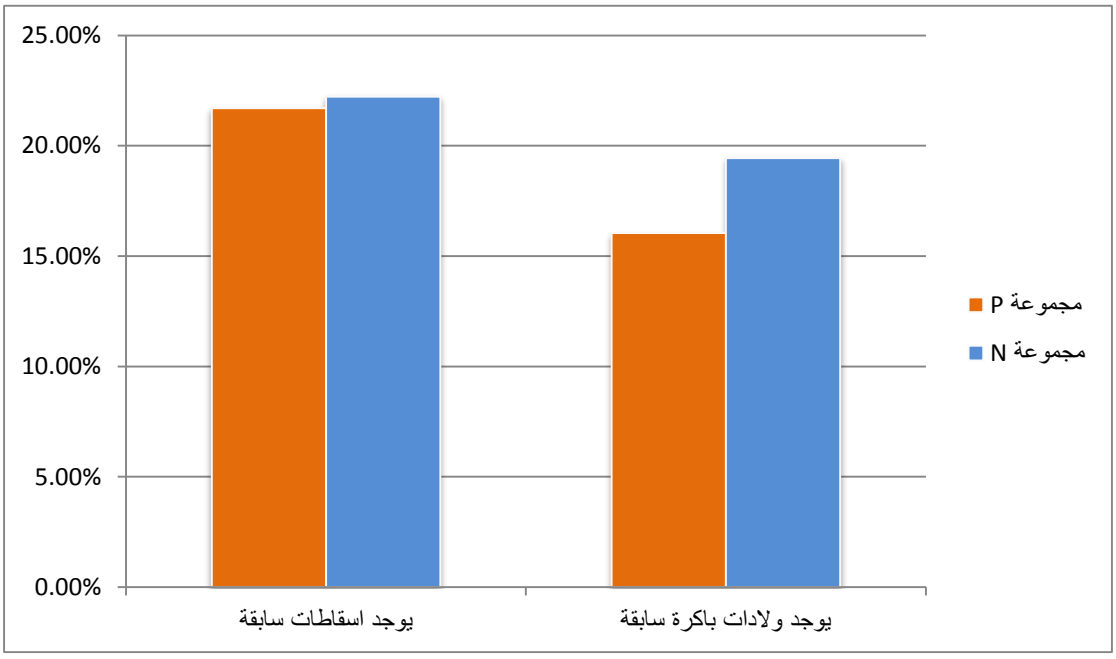
يبين الجدول (3) متغيرات القصة التوليدية السابقة لدى السيدات في عينة الدراسة. حيث لم يكن هناك أهمية إحصائية للفروق بين المجموعتين (P value>0.05).

الجدول (3) متغيرات القصة التوليدية السابقة

المتغير		مجموعة P	مجموعة N	P-value
عدد الولادات السابقة	0	(%20.75) 22	(%18.52) 20	0.7
	4-1	(%52.83) 56	(%51.85) 56	0.8
	4<	(%26.42) 28	(%29.63) 32	0.7
وجود اسقاطات سابقة		(%21.7) 23	(%22.22) 24	0.9
وجود ولادات باكرة سابقة		(%16.04) 17	(%19.44) 21	0.5



المخطط (3) مقارنة النسب المئوية لعدد الولادات السابقة في عينة الدراسة



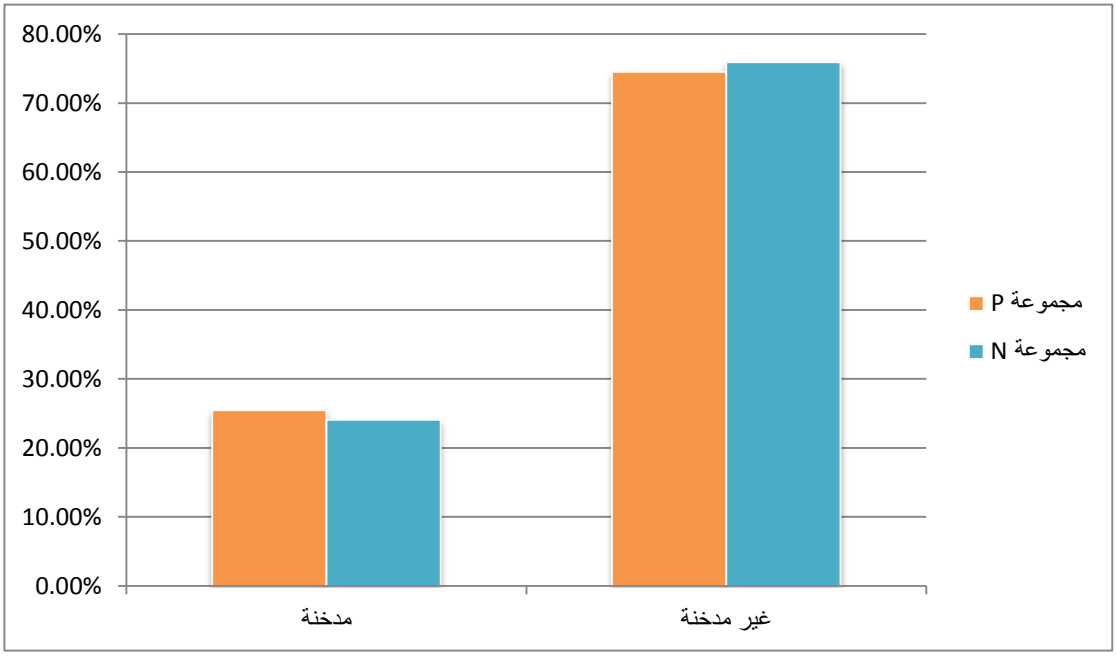
المخطط (4) مقارنة بين المجموعتين من حيث متغيرات القصة التوليدية السابقة

رابعاً:التدخين:

يعرض الجدول (4) توزع السيدات في عينة الدراسة حسب التدخين. بلغت نسبة المدخنات 25.47% في مجموعة البروجسترون و 24.07% في مجموعة النيفيدين، وبالتحليل الإحصائي لتحديد وجود فروق بين المتوسطات الحسابية نجد أن قيمة (p=0.7) أكبر من 0.05 وبالتالي لم يكن للفرق أهمية إحصائية .

الجدول (4) التدخين لدى السيدات في عينة الدراسة

الحالة	مجموعة P	مجموعة N	P-value
مدخنة	(%25.47) 27	(%24.07) 26	0.7
غير مدخنة	(%74.53) 79	(%75.93) 82	



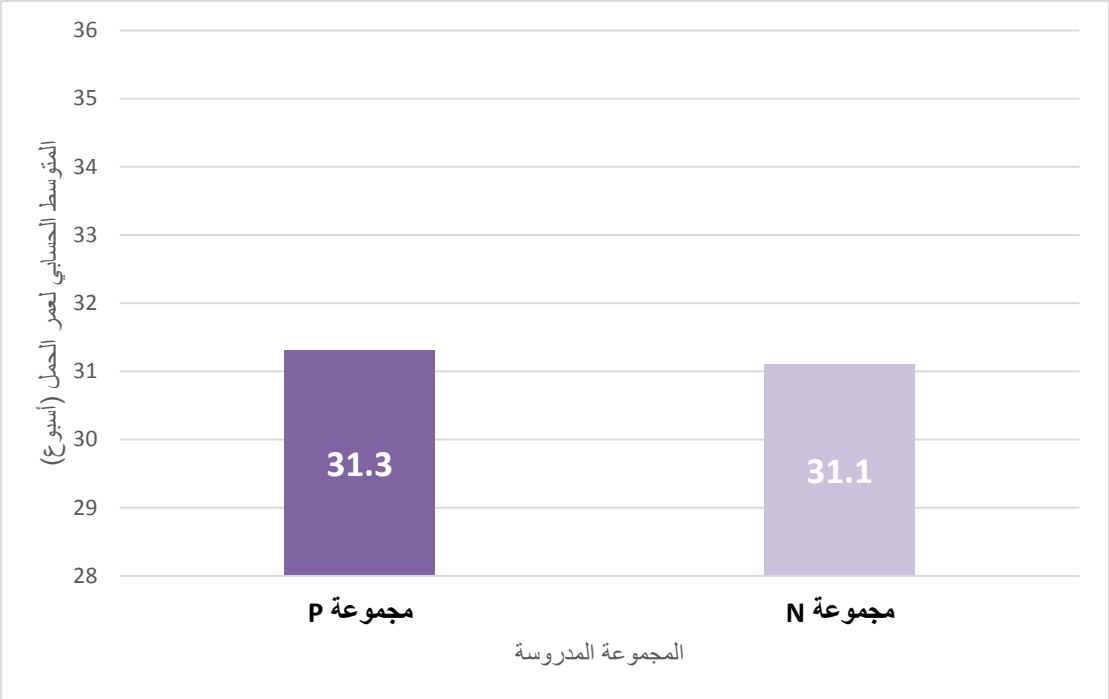
المخطط (5) مقارنة بين المجموعتين من حيث التدخين

خامساً: عمر الحمل عند الإدخال في الدراسة:

بلغ المتوسط الحسابي لعمر الحمل عند الإدخال 31.3 أسبوع حملي في مجموعة البروجسترون و31.1 أسبوع حملي في مجموعة النيفيدين. يعرض الجدول (5) خصائص العمر الحملي عند الإدخال في الدراسة. لم يكن للفرق بين المتوسطين الحسابيين أهمية إحصائية (P value>0.05).

جدول (5)خصائص عمر الحمل عند الإدخال في الدراسة

المجموعة المدروسة	عدد الحوامل	الحد الأدنى بالأسابيع	الحد الأعلى بالأسابيع	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
المجموعة P	106	28	34.6	31.3	2.4
المجموعة N	108	28.4	35.1	31.1	2.2
P value				***0.25***	



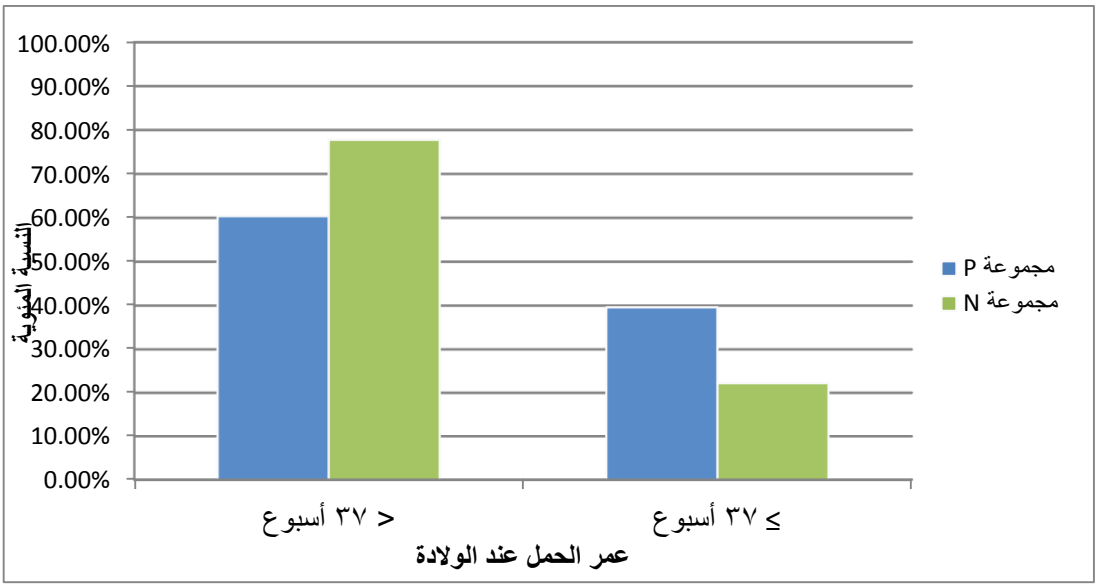
مخطط (6) مقارنة عمر الحمل بالأسابيع عند الإدخال في الدراسة بين المجموعتين

سادساً:العمر الحملي عند حدوث الولادة:

يستعرض الجدول (6) العمر الحملي عند حدوث الولادة في المجموعتين، حيث بلغ المتوسط الحسابي للعمر الحملي عند الولادة في مجموعة البروجسترون 35.5±2.11 أسبوعاً حملياً. وفي مجموعة النيفيدين34.12±2.43 أسبوعاً حملياً وبالتحليل الإحصائي نجد أن المتوسط الحسابي للقيم كان أعلى بشكل هام في مجموعة p مقارنة مع N حيث قيمة (P value<0.05).

جدول (6) عمر الحمل عند حدوث الولادة

عمر الحمل عند الولادة (بالأسابيع)	مجموعة P	مجموعة N	P value
	العدد (النسبة المئوية)	العدد (النسبة المئوية)	
< 37 أسبوع	(%60.38) 64	(%77.78) 84	0.005
≤ 37 أسبوع	(%39.62) 42	(%22.22) 24	
SD±Mean	2.11±35.55	2.43±34.12	0.001



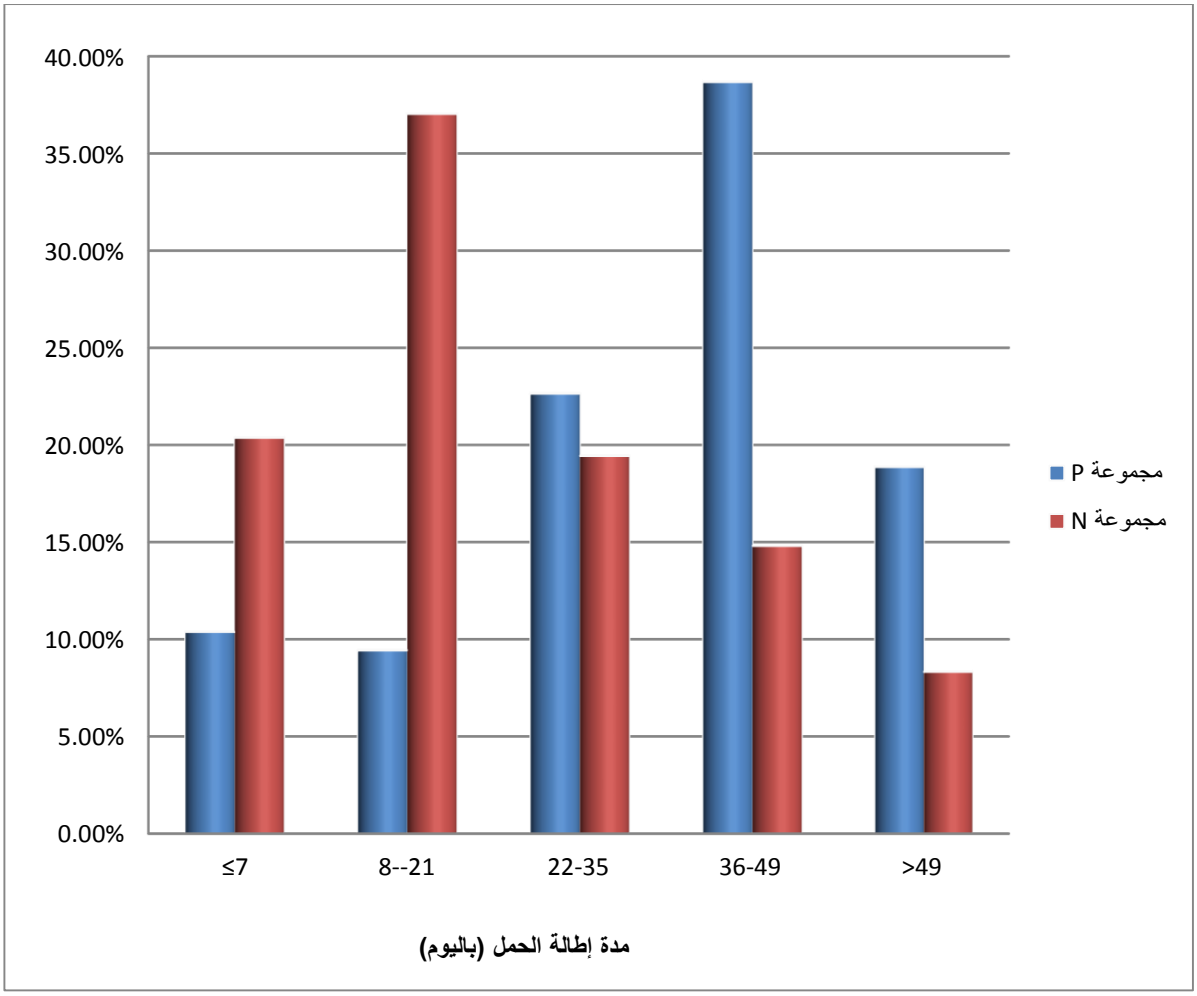
مخطط (7) مقارنة النسب المئوية لعمر الحمل عند الولادة بين المجموعتين

سابعاً: مدة إطالة الحمل:

تم الاستقصاء عن مدة إطالة الحمل وهي الفترة بين بدء العلاج وحدوث الولادة أو الوصول لسن تمام الحمل. وكانت لدينا النتائج الواردة في الجدول (7).

الجدول (7) مدة إطالة الحمل في مجموعتي الدراسة

مدة إطالة الحمل (باليوم)	مجموعة P	مجموعة N	P-value
	العدد (النسبة المئوية)	العدد (النسبة المئوية)	
≥7 أيام	(%10.38) 11	(%20.37) 22	0.046
8–21	(%9.43) 10	(%37.04) 40	0.001
22–35	(%22.64) 24	(%19.44) 21	0.5
36–49	(%38.68) 41	(%14.81) 16	0.001
<49 يوم	(%18.87) 20	(%8.33) 9	0.025
المجموع	(%100) 106	(%100) 108	
SD±Mean	10.04±36.92	9.13±23.27	**0.001**



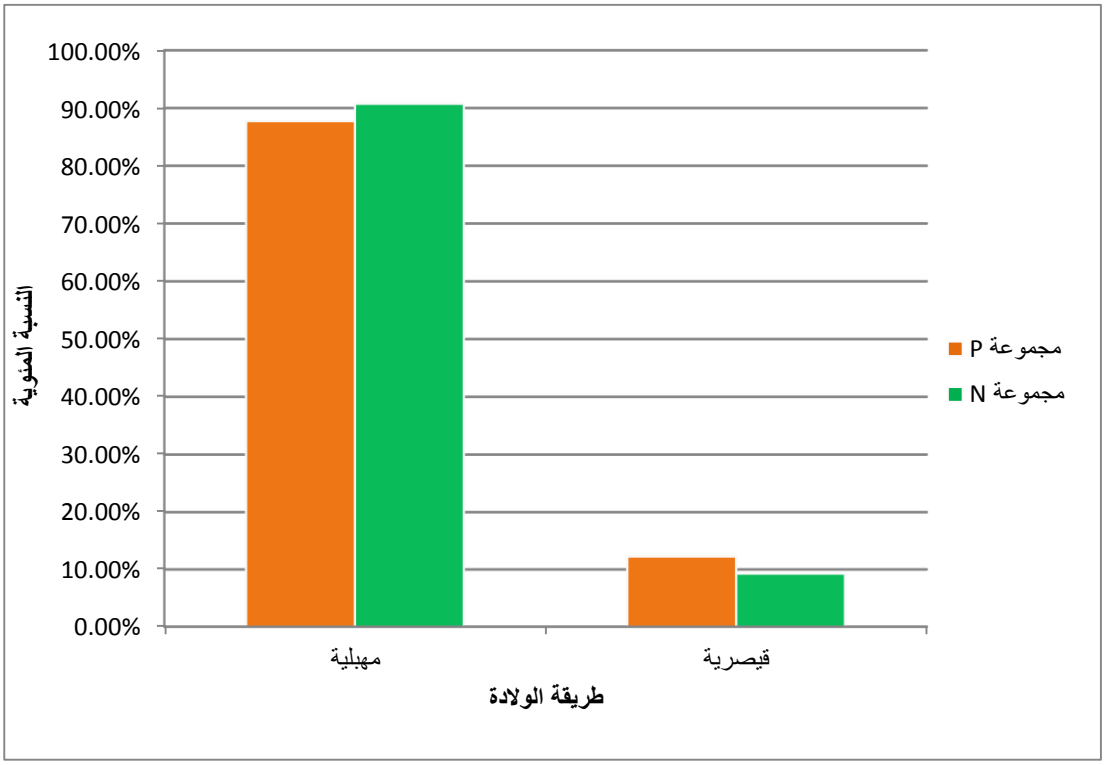
مخطط رقم (8) مقارنة النسب المئوية لمدة إطالة الحمل بين مجموعتي الدراسة

ثامناً: طريقة الولادة:

تم تقسيم مجموعتي الدراسة وفق طريقة الولادة في الجدول (8). لم يكن هناك أهمية إحصائية للفرق في طريقة الولادة بين المجموعتين (P value>0.05).

جدول (8) طريقة الولادة في عينة الدراسة

طريقة الولادة	مجموعة P	مجموعة N	P value
	العدد (النسبة المئوية)	العدد (النسبة المئوية)	
مهبلية	(%87.74) 93	(%90.74) 98	0.4
قيصرية	(%12.26) 13	(%9.26) 10	



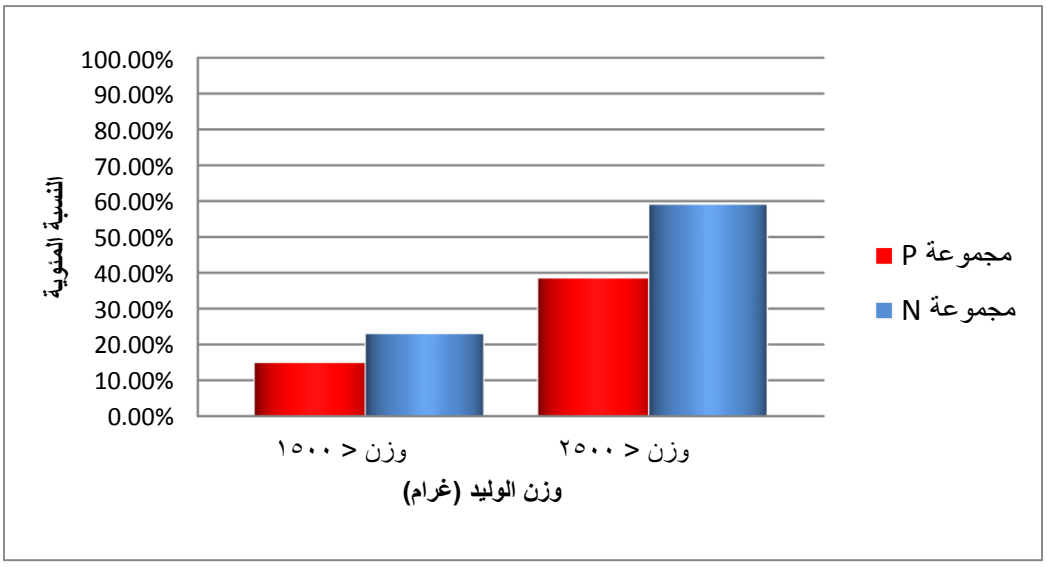
مخطط (9) مقارنة النسب المئوية لطريقة الولادة بين المجموعتين

تاسعاً: وزن الولدان عند الولادة:

يبين الجدول (10) توزع الولدان حسب وزن الولادة وفق القيمتين 1500 غرام و2500 غرام كقيمتين حديتين. كان الفارق بين المجموعتين هام إحصائياً بالنسبة لتكرار الولدان مع وزن ولادة **أقل من 2500**غ، وغير هام بالنسبة لوزن ولادة أقل من 1500 غ.

جدول (9) وزن الولدان عند الولادة في مجموعتي الدراسة

وزن الوليد (غرام)	مجموعة P	مجموعة N	P value
	العدد (النسبة المئوية)	العدد (النسبة المئوية)	
< 1500 غ	(%15.09) 16	(%23.15) 25	0.1
< 2500 غ	(%38.68) 41	(%59.26) 64	**0.002**
المجموع	(%53.77) 57	(%82.41) 89	
≤2500 غ	(%46.23) 49	(%17.59) 19	**0.001**



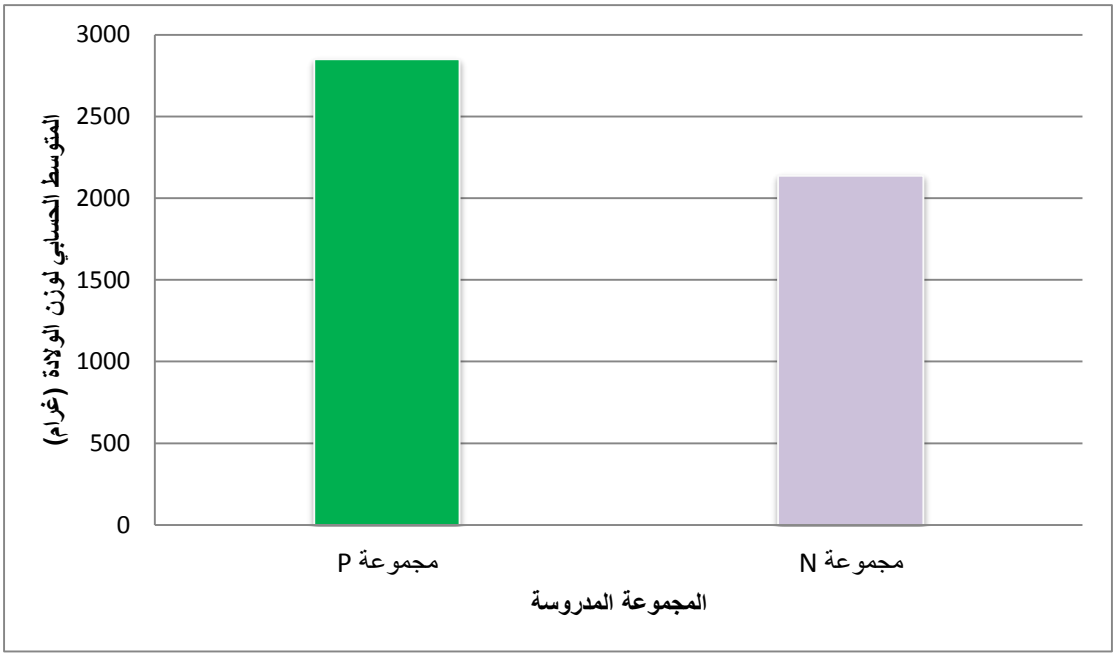
المخطط (10) مقارنة النسب المئوية لوزن الولدان بين مجموعتي الدراسة

أما بالنسبة لمتوسط الحسابي لوزن الولادة فيعرض في الجدول (10).

حيث نلاحظ بالتحليل الإحصائي وجود فارق هام بين متوسط أوزان الولادة بين المجموعتين مع قيمة (p=0.001) أقل من 0.05.

جدول (10) خصائص وزن الولدان عند الولادة في مجموعتي الدراسة

المجموعة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	P value
مجموعة P	2850	688	**0.001**
مجموعة N	2138	521	



المخطط (11) مقارنة المتوسط الحسابي لوزن الولدان بين مجموعتي الدراسة

أخيراً: التأثيرات الجانبية للدواء:

سجلت التأثيرات الجانبية للأدوية الملاحظة لدى السيدات وفق الجدول (12). بلغ معدل حدوث تأثير جانبي للدواء 30.56% في مجموعة النيفيدين، و3.77% في مجموعة البروجسترون مع وجود فارق هام إحصائياً.

كان تسرع النبض والصداع أشيع التأثيرات الجانبية المسجلة. وتفرّد البروجسترون بتسجيل ألم ثدي احتقاني كتأثير جانبي في حالتين (1.89%).

جدول (11) التأثيرات الجانبية للأدوية في مجموعتي الدراسة

التأثير		مجموعة P	مجموعة N	P value
		العدد (النسبة المئوية)	العدد (النسبة المئوية)	
وجود تأثير جانبي واحد على الأقل		(%3.77) 4	(%30.56) 33	**0.0001**
عدم وجود أي تأثير جانبي		(%96.23) 102	(%69.44) 75	
التأثيرات الجانبية المسجلة	صداع	(%1.89) 2	(%19.44) 21	0.0004
	هبوط ضغط	0	(%8.33) 9	0.002
	تسرع نبض	(%1.89) 2	(%25) 27	0.0001
	توهج الوجه	0	(%16.67) 18	0.001
	أرق	0	(%1.85) 2	
	ضيق نفس	0	(%2.78) 3	
	ألم بالثدي	(%1.89) 2	0	



المخطط (12) مقارنة النسب المئوية لحدوث التأثيرات الدوائية الجانبية بين مجموعتي الدراسة

6. مناقشة النتائج

1) إن الغاية المنشودة من الوقاية والعلاج في المخاض المبكر هي ولادة طفل مُعافى بتمام الحمل، ومن المؤكد أنّ النتائج الوليدية تصبح أفضل بكثير إذا أمكن إطالة الحمل حتى تنضج رئتي الجنين. ويعتقد أن تأجيل المخاض ولو لعدة أيام له فائدة.
2) إن علاج المخاض المبكر تحدي توليدي كبير وخاصة مع غياب المعايير الموضوعية للتنبؤ الباكر به. إنّ حل المخاض هو الوسيلة الوقائية الأساسية حالياً للمخاض المبكر وسوف يبقى كذلك حتى تطور فهم أفضل لآلية انطلاقه.
3) تُستخدم عدة أدوية بهدف المعالجة الداعمة للمخاض المبكر المتوقف، ولكن ما تزال الدراسات المقارنة بينها قليلة. أُجريت هذه الدراسة للمقارنة بين البروجستيرون والنيفيدبين كمعالجة داعمة للمخاض المبكر المتوقف.
4) تألفت عينة الدراسة من مجموعتين: مجموعة البروجستيرون (106 مريضات)، ومجموعة النيفيدين (108 مريضات). كانت المجموعتان مضبوطتين من أجل عدة متغيرات عامة كالعمر والسوابق التوليدية "الاسقاطات والولادات الباكرة السابقة"، كما كانتا مضبوطتين بالنسبة لعمر الحمل عند الإدخال، وطول عنق الرحم (P-value>0.05).
5) أظهرت النتائج أن **عمر الحمل** عند الولادة كان أعلى بشكل هام في **مجموعة البروجسترون** مقارنة بالنيفيدين (35.55±2.11 أسبوع حملي مقابل 34.12±2.43 أسبوع حملي)، وتتفق هذه النتيجة مع نتيجة المراجعة المنهجية التي قام بها

Dingورفاقه (2016) [40]، كما تتوافق أيضاً مع نتيجة الدراسة التي قامت بها Kamat ورفاقها (2014) وهي الدراسة المقارنة التي وجدت، والتي درست المقارنة بين البروجسترون والنيفيدين [41].

6) كما وجد في دراستنا أن إعطاء البروجسترون أنقص بشكل هام (P-value<0.05) من معدل حدوث الولادة الباكرة مقارنة بالنيفيدين، وتتوافق هذه النتيجة مع نتيجة الدراسة السابقة [40].

7) إن الفارق الهام في عمر الحمل عند الولادة هو انعكاس لمدة إطالة الحمل والتي كان الفارق فيها هام إحصائياً بين المجموعتين (36.92±10.04 يوم في مجموعة البروجسترون مقابل 23.27±9.13 يوم في مجموعة النيفيدين)، وبشكل مخصوص فإن النسبة المئوية للسيدات اللاتي تمت إطالة الحمل لفترة تتجاوز 49 يوماً بلغت 18.87% في مجموعة البروجسترون مقابل 8.33% في مجموعة النيفيدين، وفي دراسة Kamat ورفاقها كانت النسب المئوية لذلك: 25% في مجموعة البروجسترون مقابل 0% في مجموعة النيفيدين [40].

8) إن الدواء المطبق لم يكن له تأثير على طريقة الولادة، ولا يوجد فارق هام في تكرار اللجوء للولادة القيصرية اعتماداً على الدواء المطبق، وهو ما يتفق مع الدراسة المقارنة السابقة [40]، وبالتالي عدم تداخل هذه المعالجة في ازدياد معدل اللجوء للولادة القيصرية.

الجدول (12) مقارنة بين نتائج الدراسة الحالية والدراسة المقارنة

المتغير	دراسة Kamat [41]		الدراسة الحالية	
	مجموعة P	مجموعة N	مجموعة P	مجموعة N
المكان. العام	الهند. 2014م		سوريا. 2018م	
حجم العينة	100مريضة		214مريضة	
الولادة <37 أسبوع	%61	%10	%39.62	%22.22
الإطالة <49 يوم	%25	%0	%18.87	%8.33
ولادة مهبلية	%82	%90	%87.74	%90.74
وزن الولادة (غ)	2506.12	1806.67	2850	2138
تسرع النبض	%0	%23.5	%1.89	%25

9) أما بالنسبة لتأثير العلاج على الوليد فقد كان المتوسط الحسابي لوزن الوليد عند الولادة أعلى في مجموعة البروجسترون مقارنة بمجموعة النيفيدين (2850±688 غرام، مقابل 2138±521 غرام؛ $P<0.05$)، وهو ما يتفق مع الدراسة المقارنة [40].

10) كانت النسبة المئوية للأجنة منخفضة الوزن أقل في مجموعة البروجسترون، وبلغت النسبة المئوية للولدان مع وزن ولادة أقل من 2500 غرام: 38.68% في مجموعة

البروجسترون مقابل 59.26% في مجموعة النيفيدين وكان الفارق هام إحصائياً ($P<0.05$)،

11) ولم يكن الفارق هاماً بالنسبة لتكرارات الولدان مع وزن ولادة أقل من 1500 غرام($P>0.05$)، وبالتالي فإن الفروق الهامة بين الدواءين لم تظهر بالأعمار الحملية الباكرة جداً، والتي قد تكون آلية انطلاق المخاض المبكر فيها أقوى من الاستجابة الدوائية.

12) لم تسجل الدراسة تأثيرات جانبية هامة مرتبطة بالبروجسترون، وبلغت النسبة المئوية لها 3.77%، وهو ما تم تسجيله سابقاً عن أمان البروجستيرون [34.33].

13) أما بالنسبة للنيفيدين فقد سجلت تأثيرات جانبية في 30.56% من الحالات، ولكن لم يكن هناك حاجة لإيقاف الدواء بسبب ذلك. كان أهم التأثيرات الجانبية هي تسرع النبض والصداع وتوهج الوجه. وقد سجلت دراسات سابقة هذه التأثيرات كالصداع 24%، وهبوط الضغط 5% [42].

☒ إن نتائج هذه الدراسة تدعم أفضلية البروجسترون على النيفيدبين كداعم للمخاض المبكر المتوقف، مع نتائج أفضل من حيث إطالة مدة الحمل وبالتالي ولادة أجنة بأوزان حملية أعلى مع اختلاطات وليدية أقل وتأثيرات جانبية أقل مقارنة بالنيفيدبين.

التوصيات

- **الاستمرار بإعطاء علاج داعم للمخاض المبكر المتوقف حتى الوصول لتمام الحمل لإطالة مدة الحمل قدر المستطاع.**
- **إعطاء البروجسترون فموياً 400 ملغ لغاية الأسبوع 37 من الحمل لدعم المخاض المبكر المتوقف وإطالة مدة الحمل.**
- **إجراء دراسات لاحقة لتحديد فاعلية جرعات علاجية أقل من المستخدمة في دراستنا.**

الملاحق

الملحق الأول

الموافقة المستنيرة

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم التوليد وأمراض النساء

رقم الحالة:
التاريخ: / /2018

عنوان الدراسة:

مقارنة بين البروجسترون والنيفيدين في المعالجة الداعمة للمخاض المبكر المتوقف.

سيدتي:

إننا نقوم بإجراء دراسة بحثية لمقارنة الفعالية بين البروجسترون والنيفيدين لدعم توقف المخاض المبكر ومنع عودته وإطالة مدة الحمل. كلا الدواءين آمنان للاستخدام عند الحامل مع حدوث قليل من التأثيرات الجانبية كالصداع والتعب والخمول وتسرع القلب للأم. سيتم تقديم المعالجة اللازمة لإيقاف المخاض المبكر لديك وإعطاء الأدوية المساعدة لنضج رئتي الجنين والحصول على بعض المعلومات التي لن تشتمل على ما يشير إلى هويتك بأي صورة كانت والنتائج التي سوف تظهر تتمتع بالسرية التامة ولن تستخدم إلا لأغراض بحثية فقط وسنستمر بالتواصل معك ومتابعة حملك ومعينتك كل فترة حسب ما يتطلبه البحث حتى الولادة.

طبيعة الدراسة لا تحمل خطراً على السيدة ولا تشتمل على أي تداخل من شأنه التأثير في سير الحمل. ستتم الإجابة عن أي استفسار ترغبين به من قبل الباحثة.

يمكنك رفض الدخول بالدراسة أو الانسحاب منها في أي وقت دون أن يؤثر ذلك على نوعية الخدمة الصحية المقدمة ولك كامل الحق في رفض الإجابة عن أي سؤال لا ترغبين الإجابة عنه.

نطمح لمشاركتك في هذه الدراسة.

وشكراً لك.

أقر أن هذه الموافقة تمت بعد الاطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً، والإجابة على كل أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع.

اسم وتوقيع السيدة

الطبيبة الباحثة رفيف حداقي

الملحق الثاني

استبيان الدراسة

رقم السيدة: **مجموعة البروجسترون ()** **مجموعة النيفيدين ()**

رقم الإضبارة: **تاريخ:**

اسم السيدة:العمر:

عدد الولادات السابقة: **تمام الحمل:** **باكرة:** **عدد الإسقاطات:**

التقييم عند القبول:

تاريخ آخر دورة طمثية:العمر الحملي:

اتساع عنق الرحم: **امحاء عنق الرحم:**

طول عنق الرحم:

المتابعة والولادة:

عودة المخاض المبكر: **الوصول لتمام الحمل:**

العمر الحملي عند الولادة:

طريقة الولادة:

وزن الوليد عند الولادة:

عدم تحمل الدواء:

تأثيرات جانبية للدواء: صداع ( ) تسرع قلب ( ). ضيق تنفس ( ). هبوط ضغط ( ).

توهج وجه ( ). أرق ( ).

المراجع

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008;371(9606):75–84.
2. Cunningham FG, et al. Williams Obstetrics, 23nded. New York: McGraw-Hill, 2009.
3. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. Lancet 2002;360.
4. Kuon RJ, Shi S, Maul H, Sohn C, Balducci J, et al. Pharmacological actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend upon their properties, the route of administration and the vehicle. Am J ObstetGynecol 2010; 202(5): 455.e1–455.e9.
5. Glassman W, Byam-Smith M, Garfield RE. Changes in rat cervical collagen during gestation and after antiprogesterone treatment as measured in vivo with light-induced autofluorescence. Am J ObstetGynecol 1995;173:1550–1556.
6. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. Reproduction.2012; 143(4):429–38.
7. Xu H, Gonzalez JM, Ofori E, Elovitz MA.Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth? Am J Obstet Gynecol. 2008; 198(3):314, e1–8.
8. Ji H, Dailey TL, Long V, Chien EK. Androgen-regulated cervical ripening: a structural, biomechanical, and molecular analysis. Am J ObstetGynecol 2008;198(543):e1–e9.
9. وائل إبراهيم وزملاؤه. الحمول والولادات عالية الخطورة. دمشق: دار القدس،2009.(مترجم).
10. ACOG committee opinion no 419. The use of progesterone to prevent preterm birth. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2008; 112:963–965.
11. Honest H, Bachmann LM, Khan K. Electronic searching of the literature for systematic reviews of screening and diagnostic tests for preterm birth. Eur J ObstetGynecolReprodBiol 2003; 107.
12. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, et al. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. BMJ 2002;325.

13. Lopez RL, Francis JA, Garite TJ, et al. Fetal fibronectin detection as a predictor of preterm birth in actual clinical practice. Am J ObstetGynecol 2000;182.
14. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth, Obstet Gynecol. 2007; 110(2 I):311–317.
15. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. NEJM 1996, 334(9): 567–572.
16. Berghella V, Owen J, MacPherson C, et al. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol. 2007;109(4): 863–869.
17. ACOG. Management of Preterm Labor. ACOG Practice Bulletin No 43.Washington, DC: ACOG, 2003.
18. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Sys Rev 2000:CD 000065.
19. Greenfield PJ, Lamont RF. The contemporary use of tocolytics. Current ObstetGynaecol 2000; 10.
20. Tan T C,etal.Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review Singapore Med J 2006; 47(5)
21. Zhao SC, Dong J. Clinical effect of ritodrine hydrochloride in the treatment of preterm labor. Northwest Phar J 2000; 15.
22. Simhan H, Caritis S. Inhibition of preterm labor. In: Rose BD, editor. Up-To-Date online. 2005;12.
23. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. Obstet Gynecol. 1999;94.
24. Wang HJ, et al. Clinical comparison of ritodrine hydrochloride and magnesium sulfate on control of preterm labor. J West Chin Uni Med Sci 2000; 31.
25. Hannah ME. Search for best tocolytic for preterm labor. Lancet 2000;356.
26. Gargari SS, Habibolahi M, Zonobi Z, Khani Z, Sarfjoo FS, et al. Outcome of Vaginal Progesterone as a Tocolytic Agent: Randomized Clinical Trial. ISRN Obstetrics and Gynecology Volume 2012.

27. Challis J, Matthews S, Gibb W, Lye S. Endocrine and Paracrine Regulation of Birth at Term and Preterm. Endocr Rev 2000; 21:514–550.
28. Nold C, Maubert M, Anton L, Yellon S, Elovitz MA. Prevention of preterm birth by progestational agents: what are the molecular mechanisms? Am J ObstetGynecol 2013; 208(3): 223.e1–223.e7.
29. MesianoS.Myometrial progesterone responsiveness and the control of human parturition. J SocGynecolInvestig 2004;11:193–202.
30. Kuon RJ, Shi S, Maul H, Sohn C, Balducci J, et al. Pharmacological actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend upon their properties, the route of administration and the vehicle. Am J ObstetGynecol 2010; 202(5): 455.e1–455.e9.
31. Durnwald CP, Lynch CD, Walker H, Iams JD. The effect of treatment with 17 alphahydroxyprogesteronecaproate on changes in cervical length over time. Am J ObstetGynecol 2009;201(410):e1–e5.
32. O'Brien JM, Defranco EA, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, et al. Effect of progesterone on cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound ObstetGynecol 2009;34:653–659.
33. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med 2007;357(5):462–469
34. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J ObstetGynecol 2012;206(2):124 e121–119.
35. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. March 2000, 107:299-307
36. King JF, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour Cochrane Database Syst Rev 2002;(3).

37. Soloff MS, Jeng YJ, Copland JA, Strakova Z, Hoare S. Signal pathways mediating oxytocin stimulation of prostaglandin synthesis in select target cells. ExpPhysiol 2000.
38. Papatsonis DN, Kok JH, Geing V, Bleker OP, Ader HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labour. Obstet&Gynecol 2000; 95:77-81.
39. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, WeltonNJ.Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta analysis. BMJ. 2012 Oct 9;345:e6226
40. Ding MX, Luo X, Zhang XM, Bai B, Sun JX, Qi HB. Progesterone and nifedipine for maintenance tocolysisafter arrested preterm labor: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016 Jun;55(3):399-404
41. Kamat S, Veena P, Rani R. Comparison of nifedipine and progesterone for maintenance tocolysis after arrested preterm labour. J ObstetGynaecol. 2014 May;34(4):322-5
42. Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, Chitkara U, Druzin ML, Caughey AB, El Sayed YY. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008 Dec;112(6):1221-6
43. Parry E, Roos C, Stone P, Hayward L, Mol BW, McCowanL.The NIFTY study: a multicentrerandomised double-blind placebo-controlledtrial of nifedipine maintenance tocolysis in fetal fibronectin-positive women in threatened preterm labour. Aust N Z J ObstetGynaecol. 2014 Jun;54(3):231-6
44. RoosC, Spaanderman ME, Schuit E, Bloemenkamp KW, Bolte AC, et al.; APOSTEL-II Study Group. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. JAMA. 2013 Jan 2;309(1):41-7
45. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labor: a randomized controlled trial. Aust N Z J ObstetGynaecol 2008;48:58-63.

46. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of a 17-a-hydrosyprogesterone caproate. Am J ObstetGynecol 2007;196:453e1-4.
47. Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther CA. Progesterone for the prevention of preterm birth. ObstetGynecol 2008;112:127-34.
48. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. Born too soon: The global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization. Geneva, 2012.
49. Bolisetty S, Bajuk B, Abdel-Latif ME, Vincent T, Sutton L, Lui K. Preterm outcome table (POT): a simple tool to aid counselling parents of very preterm infants. Aust N Z J ObstetGynaecol 2006.