

CELECOXIB VERSUS MAGNESIUM SULFATE IN MANAGEMENT OF PRETERM LABOR

*Protocol of Thesis
Submitted for Partial Fulfillment of The Master Degree
In Obstetrics & Gynecology*

By

Sherif Fathi Abd El-Aziz
M.B B.CH 2001

Supervised by

Dr. Sherif Abd El- khalek Akl
*Professor of Obstetrics & Gynecology
Faculty of Medicine
Ain Shams University*

Dr. Sherif Fathi El-mekkawi
*Lecturer of Obstetrics & Gynecology
Faculty of Medicine
Ain Shams University*

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2008

INTRODUCTION

Preterm labor refers to the onset of uterine contractions of sufficient strength and frequency to effect progressive dilatation and effacement of cervix between 20 and 37 weeks of gestation (**Chandrabaran et Arulkumaran.,2005**).

Low-birth-weight infants, born after a preterm birth or secondary to intrauterine growth restriction, account for much of the increased morbidity, mortality, and cost. Wide disparities exist in both preterm birth and growth restriction among different population groups (**Robert L et al.,2007**).

Preterm labor complicates 5-10% of pregnancies and is a leading cause of neonatal morbidity and mortality worldwide (**Chandrabaran et Arulkumaran.,2005**).

Overall incidence of preterm labor is reported to be 6-15% and 4-50% of these occur spontaneously, whereas 25% occur following preterm pre-labor rupture of membranes (PPROM). Iatrogenic preterm labor due to obstetric intervention to avoid maternal or fetal compromise, accounts for about 25% (**Slattery et Morrison.,2002**).

There is still much confusion regarding the ideal tocolytic and this has been exemplified by a recent survey among the obstetricians in Australia and New Zealand, which revealed a wide range of opinions and uncertainty over the effectiveness of tocolytic therapy in clinical management, the most appropriate drug and side effects (**Cook CM et al.,2004**).

Tocolytics should be considered if the few days gained would be put to good use such as completing a course of corticosteroids or in-utero transfer (**Althuisius SM et al.,2003**).

Tocolytics are not recommended after 34 weeks of gestation and currently there is no consensus regarding the lower gestational limit at which they could be used (**Goldenberg RL.,2002**).

Ionic magnesium in a sufficiently high concentration can alter myometrial contractility. Its role is presumably that of a calcium antagonist. Clinical observations are that magnesium in pharmacological doses may inhibit labor. Intravenously administered magnesium sulfate at 4-g loading dose followed by a continuous infusion of 2 g/hr usually arrests labor (**Steer et Petrie,1977**).

Tocolysis with magnesium sulfate found to be 87-percent effective, an extraordinarily high success rate (**Elliott .,1983**).

Very-low-birthweight neonates (less than 1500 g) whose mothers were treated with magnesium sulfate for preterm labor or preeclampsia had a reduced incidence of cerebral palsy at 3 years (**Grether et al.,2000**).

A variety of pharmacological agents are used to suppress uterine contractions. Newer agents like cyclo-oxygenase-2 inhibitors (celecoxib) and oxytocin antagonists (atosiban) have been introduced into clinical practice with the hope of reducing the complications of betasympathomimetic drugs. Calcium- channel blockers are used but there are recent case reports of acute pulmonary oedema with the use of these agents (**Chandrabaran et al.,2005**).

Although it is generally accepted that a large proportion of preterm deliveries are caused by infection and inflammation, previous attempts at treating all preterm labor patients with antibiotics have failed to reverse the process. This may be partly because patients whose preterm labor is caused by factors other than infection and inflammation do not respond to antibiotic therapy (**Kate Johnson.,2005**).

Early identification of at-risk gravidas with timely referral for subspecialized obstetrical care may help identify women at risk for preterm labor and delivery and decrease the extreme prematurity (<32 wk) rate, thereby reducing the morbidity, mortality, and expense associated with prematurity (**Eden RD et al., 2005**).

Most studies about the effect of celecoxib in the prevention of premature contractions have been done on animals, especially on mice, and have showed effective results (**Borna et al., 2007**).

AIM OF THE WORK:

The aim of our study is to compare the effectiveness of oral celecoxib versus intravenous magnesium sulphate as an effective method to arrest preterm labor.

PATIENTS AND METHODS:

This prospective randomized study will be conducted on 50 in-patient pregnant woman with preterm labor in (Ain Shams University Maternity Hospital, Cairo, Egypt in period starting from March 2008) the patients will be divided into 2 groups:

Group A:-

- Patients will receive celecoxib 100 mg b.i.d. in the form of oral tabs for maximum 48 hours. Preterm labor is an off-label indication for celecoxib use.

Group B:-

- Patients will receive magnesium sulphate in the form of intravenous injection or infusion of 4-6 g MgSO₄ loading dose followed by a continuous infusion at a rate of 2-4 g/h for maximum of 48 hours.

An informed verbal consent will be taken from the patients before enrollment in the study.

INCLUSION CRITERIA:

- Singleton gestations
- Intact amniotic membranes
- No contra-indications to tocolysis as:
Acute fetal distress , Chorioamnionitis , Eclampsia or severe preeclampsia , Fetal demise (singleton), Fetal maturity, Maternal hemodynamic instability,placenta previa,renal or hepatic dysfunction, thrombocytopenia,platelet dysfunction or coagulation disorder and base line amniotic fluid index (AFI<8).
- 24-34 gestation by last menstrual period and/or ultrasound-
- Documented cervical change, and regular painful uterine contractions at least 4 in 20 minutes or 8 in 60 minutes, less than 4cm cervical dilation and progressive effacement.

EXCLUSION CRITERIA:

- Ruptured amniotic membranes
- Signs and or symptoms of chorioamnionitis (maternal temperature greater than 100.4f/38.0c,fetal tachycardia, uterine tenderness).
- Non-reassuring fetal heart rate tracings.
- Contra-indications to celecoxib or magnesium sulphate as:
Hypocalcemia, myasthenia gravis & renal failure for magnesium sulphate.
Allergic-type reactions to sulfonamides, asthma, urticaria, or severe allergic-type reactions, advanced renal disease and peptic ulcer disease for celecoxib.
- General contra-indications to tocolysis as above.

METHODS:

All patients will be submitted for:

1. History taking to detect inclusion and exclusion criteria.
2. Examination:
 - a) General examination.
 - b) An abdominal ultrasound:
It will be performed in the labor and delivery unit prior to the administration of the tocolytic in order to assess fetal position and fluid level, and to document fetal cardiac activity and movement.
 - c) Local examination:
By p\ v examination to document cervical change and to exclude ruptured amniotic membranes.
3. Then the treatment will be started for 2days in the form of oral celecoxib in group of patients and intravenous magnesium sulphate in the other group.
4. After 2days of treatment reassessment of the patients groups by:
 - a) Asking the patients about improvement of symptoms (lower abdominal pain) and the side effects of the treatment.
 - b) Local vaginal examination to document cervical changes.
 - c) An abdominal ultrasound will be performed in order to assess fetal position and fluid level, and to document fetal cardiac activity and movement.

SATISTICAL ANALYSIS

Data collected will be statistically analyzed using the proper statistical testing.

REFERENCES

1. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P et al. cervical incompetence prevention randomized cerclage trial : emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:907-10.
2. Chandraharan, Edwin; Arulkumaran, Sabaratnam; Acute tocolysis. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 17(2):151-156, April 2005.
3. Cook CM, Peek MJ; Survey of the management of preterm labour in Australia and New Zealand in 2002. *Aust NZJ Obstet. Gynecol*. 2004;44:35-8.
4. Eden RD, Penka A, Britt DW, Landsberger EJ, Evans MI. Re-evaluating the role of the MFM specialist: lead, follow, or get out of the way. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Oct 2005; 18(4):253-8. (Medline).
5. Edwin Chandraharan, Sabaratnam Arulkumaran. Recent advances in management of preterm labor. *J Obstet Gynecol India* Vol. 55, No. 2: March/April 2005.
6. Elliott JP: Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 147:277, 1983 [PMID: 6624792].
7. Goldenberg RL. The management of preterm labour. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (5 pt 1): 1020-37.
8. Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E, et al: Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 183:717, 2000 [PMID: 10992199]
9. Kate Johnson; Proteomic analysis may predict preterm labor .*OB/GYN News*, March 1, 2005.
10. Robert L Goldenberg and Jennifer F Culhane. Low birth weight in the United States. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 85, No. 2, 584S-590S, February 2007.
11. Sedigheh Borna and Fatemeh Mir Saeidi , Celecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor : Randomized trial . *J. Obstet. Gynaecol. Res*. Vol. 33, No. 5 : 631-634, October 2007 .
12. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm Delivery. *Lancet* 2002; 360:1489-97.
13. Steer CM, Petrie RH: A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 129:1, 1977 [PMID: 331952].

مقدمة

الولادة المبكرة هي بداية الانقباضات الرحمية بقوة كافية وتتردد كافي لاحداث اتساع وانطماس متزايد في عنق الرحم ما بين 20 و 37 اسبوع من العمر الجنيني.(5)

الاطفال ناقصي الوزن المولودون بعد ولادة مبكرة او نتيجة لقصور النمو داخل الرحم يشكلون معظم الزيادة في معدل الاطفال المرضى ووفيات الاطفال وكذلك التكلفة الاقتصادية كما يوجد تفاوت كبير بين معدلات الولادة المبكرة وقصور النمو داخل الرحم في المجتمعات المختلفة.(10)

تحدث الولادة المبكرة بمعدل 5-10% في الحوامل وتعتبر سبب رئيسي من اسباب مرض ووفيات الاطفال علي مستوي العالم.(5)

وبشكل عام يبلغ معدل الولادة المبكرة 6-15% من هذه النسبة من 4-50% تحدث بشكل تلقائي بينما 25% تحدث نتيجة للانفجار المبكر للاغشية الامنيوسية بينما يشكل التدخل الطبي لاحداث الولادة المبكرة لتجنب الاخطار الجنينية او المتعلقة بالام حوالي 25%. (12)

كما يوجد الكثير من الحيرة تجاه اختيار العقار المثالي لتثبيط الانقباضات الرحمية كما وضح من المسح الذي تم بين اطباء التوليد في استراليا ونيوزيلندا والذي اظهر مدي واسع من الاراء والغموض تجاه فاعلية العلاج بالادوية المثبطة للانقباضات الرحمية في التعامل الاكلينيكي مع الحالات وكذلك معرفة ما هو العقار الاكثر ملائمة واعراضه الجانبية.(3)

يوضع استخدام الادوية المثبطة للانقباضات الرحمية في الحسبان عندما تكون الايام القليلة التي ستكتسب باستخدامها ستوضع في مصلحة الام والجنين مثل اكمال جرعات مركبات الكورتيكوسترويد او النقل للجنين داخل الرحم.(1)

لا يوصي باستخدام الادوية المثبطة للانقباضات الرحمية بعد 34 اسبوع من العمر الجنيني وحاليا لا يوجد اجماع تجاه اقل عمر جنيني يمكن استخدام هذه الادوية فيه.(7)

ايونات الماغنسيوم بتركيزات عالية بالدرجة الكافية من الممكن ان تؤثر علي انقباضية الرحم ودورها من المفترض ان يكون من خلال معاكسة فعل ايونات الكالسيوم الملاحظات الاكلينيكية وجدت ان الماغنسيوم بجرعات دوائية من الممكن ان يثبط الولادة ,سلفات الماغنسيوم المعطية عن طريق الوريد بجرعة مبدئية 4 جرام تتبع ب 2 جرام في الساعة غالبا توقف الولادة. (13)

ايقاف الانقباضات الرحمية عن طريق سلفات الماغنسيوم وجد انها فعالة بنسبة 87% وهو ما يعتبر معدل نجاح غير عادي.(6)

الرضع شديدي الانخفاض في وزن الولادة (اقل من 1500 جرام) والذين عولجت امهاتهم بسلفات الماغنسيوم سواء للولادة المبكرة او لعلاج تشنجات الحمل لديهم معدل اقل من الشلل الدماغي عند سن 3 سنوات.(8)

تستخدم العديد من الادوية لاجهاض الانقباضات الرحمية الادوية الجديدة مثل ميثبطات السيكلو او كسجيناز-2 (السيليكوكسيب) ومضادات الاوكسيتوسين (اتوسييان) قد ادخلت الي الممارسة الاكلينيكية بامل تقليل مضاعفات الادوية الاخرى مثل منشطات مستقبلات البيتا ,قوافل قنوات الكالسيوم تستخدم ولكن تقارير حديثه اثبتت وجود بعض حالات الارتشاح الرئوي الحاد مع استخدام هذه الادوية.(2)

بالرغم من انه من المقبول عموما ان نسبة كبيرة من الولادة المبكرة تسببها العدوي والالتهابات, الا ان المحاولات السابق ة لعلاج الولادة المبكرة بالمضادات الحيوية قد فشلت في ايقاف الولادة المبكرة, وربما يكون ذلك بسبب ان بعض المريضاات اللاتي يعانون من الولادة المبكرة لاسباب غير العدوي والالتهابات لا يستجيبون للمضادات الحيوية.(9)

التحديد المبكر للحوامل ذوي الحمل الخطر واحالتهم في الوقت المناسب لمتخصصي الولادة من الممكن ان يساعد في تحديد السيدة المعرضة للولادة المبكرة ومن الممكن ان يقلل من معدل الولادة لطفل شديد النقص في النمو(اقل من 32 اسبوع) وبذلك يقلل من معدلات المرض والوفاة والتكلفة الاقتصادية المرتبطة بولادة طفل ناقص النمو.(4)

معظم الدراسات التي اجريت عن تأثير السيليكوكسيب في منع الانقباضات المبكرة للرحم اجريت على حيوانات التجارب خاصة الفئران وقد اظهرت نتائج مؤثرة . (11)

الهدف من الدراسة :

هدفنا من هذه الدراسة هو مقارنة فاعلية عقار السيلكو كسيب المعطي عن طريق الفم بعقار سلفات الماغنسيوم المعطي عن طريق الوريد كوسيلة فعالة لايقاف الولادة المبكرة.

المرضى وطريقة البحث:

سيتم عمل الدراسة في مستشفى النساء والتوليد بجامعة عين شمس علي 50 حالة (سيدة حامل تعاني من الولادة المبكرة بداية من مارس 2008) وسيتم تقسيمهم الي مجموعتين:

المجموعة الاولى:

25 سيدة ستعطي عقار السيلكو كسيب عن طريق الفم بجرعه 100 مجم مرتين يوميا لمدة اقصاها 48 ساعة.

المجموعة الثانية:

25 سيدة ستعطي عقار سلفات الماغنسيوم عن طريق الوريد 4-6 جرام كجرعة مبدئية تتبع ب 2-4 جرام / الساعة عن طريق الحقن المستمر بالوريد لمدة اقصاها 48 ساعة. سيتم اخذ موافقة من المريضة قبل مشاركتها في الدراسة.

المواصفات الواجب توافرها:

1. حمل احادي .
2. سلامة الغشاء الامنيوسي.
3. الا يوجد مانع لكبت الانقباضات الرحمية مثل: الهبوط الجنيني الحاد, التهاب الاغشية الامنيوسية, تشنجات الحمل او ما قبل تشنجات الحمل, موت الجنين, نزوج الجنين, وعدم الثبات الدموي الدوري للام, المشيمة المنخفضة, الاختلال الوظيفي للكبد او الكلي, انخفاض عدد او التدهور الوظيفي للصفائح الدموية, او اضطرابات التجلط, ومعدل السائل الامنيوسي اقل من 8 .
4. حمل لمدة من 24-34 اسبوع محسوبا من اول يوم في اخر دورة شهرية او محسوبا عن طريق الاشعة التليفزيونية
5. تغيرات مسجلة في عنق الرحم وانقباضات منتظمة في الرحم علي الاقل 4 انقباضات كل 20 دقيقة او 8 انقباضات كل 60 دقيقة مع انطماس متصاعد في عنق الرحم .

المواصفات الواجب تجنبها:

1. انفجار الغشاء الامنيوسي.
2. وجود اعراض او علامات التهاب الاغشية الامنيوسية مثل درجة حرارة اعلي من 38.5 وجود تسارع في نبض الجنين.
3. وجود نبض غير مطمئن للجنين.
4. وجود موانع لتعاطي السيلكوزيب او سلفات الماغنسيوم مثل:
 - انخفاض نسبة الكالسيوم بالدم , حالة ميسينيا جرافيز , والفشل الكلوي بالنسبة لسلفات الماغنسيوم.
 - الحساسية لمركبات السلفا , الربو , الارتيكاريا , الامراض الكلوية الشديدة وقرحة المعدة بالنسبة للسيلكوزيب.
5. وجود موانع لكبت الانقباضات الرحمية: كما هو مذكور مسبقا.

الطريقة:

- كل المريضات سوف يخضعن الى:
1. اخذ التاريخ المرضي لمعرفة الصفات المتوفرة واستبعاد الحالات المرفوضة
 2. الفحص:
 - فحص عام.
 - اشعة تليفزيونية علي البطن: سوف يتم عملها قبل اعطاء ادوية كبت الانقباضات الرحمية ولمعرفة وضع الجنين وحالة السائل الامنيوسي وكذلك لتسجيل نشاط وحركية قلب الجنين.
 - فحص موضعي : عن طريق الفحص المهبل لتسجيل تغيرات عنق الرحم واستبعاد انفجار الاغشية الامنيوسية.
 3. ثم يبدأ العلاج لمدة يومين في صورة عقار السيلكو كسيب عن طريق الفم لمجموعة من المرضى وعقار سلفات الماغنسيوم عن طريق الوريد في المجموعة الاخرى.

4. وبعد يومين من العلاج يتم اعادة تقييم الحالات عن طريق:
 - سؤال الحالات عن تحسن الاعراض (كالام اسفل البطن) وعن حدوث الاعراض الجانبية للعلاج من عدمه.
 - اعادة الفحص المهبل لتسجيل تغيرات عنق الرحم.
 - عمل اشعة تليفزيونية علي البطن للتحقق من وضع الجنين ومستوي السائل الامنيوسي ولتسجيل نشاط وحركية قلب الجنين.

التحليل الاحصائي:

يتم تجميع البيانات وتحليلها احصائيا باستخدام الوسيلة الاحصائية المناسبة.

مقارنة نشاط عقار السيلكوكسريب وعقار سلفات الماغنسيوم في علاج الولادة المبكرة

خطة بحث توطئة للحصول علي درجة الماجستير في أمراض النساء والتوليد
مقدمة من

الطبيب / شريف فتحي عبد العزيز
بكالوريوس الطب والجراحة
2001

تحت اشراف

الاستاذ الدكتور / شريف عبد الخالق عقل
استاذ أمراض النساء والتوليد
كلية الطب
جامعة عين شمس

دكتور / شريف فتحي المكاوي
مدرس أمراض النساء والتوليد
كلية الطب
جامعة عين شمس

جامعة عين شمس
كلية الطب
2008

**Celecoxib versus Magnesium Sulfate
In Management
of Preterm Labor**

Thesis

***Submitted for Partial Fulfillment of The Master Degree
In Obstetrics & Gynecology***

By

**Sherif Fathi Abd El-Aziz
M.B B.CH 2001**

Supervised by

**Dr. Sherif Abd El- khalek Akl
*Professor of Obstetrics & Gynecology
Faculty of Medicine – Ain Shams University***

**Dr. Sherif Fathi El-Mekkawi
*Lecturer of Obstetrics & Gynecology
Faculty of Medicine – Ain Shams University***

**Faculty of Medicine
Ain Shams University
2009**

Acknowledgement

First of all, I would like to thank Allah who granted me the strength to accomplish this work.

Words do fail to express my deepest gratitude and appreciation to Prof. Dr. Sherif Abd El- khalek Akl, Professor of Obstetrics and Gynecology, Ain Shams University, for his excellent guidance and powerful support.

My deepest thanks and appreciation go to Dr. Sherif Fathi El-Mekkawi, Lecturer of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for his valuable instructions and support.

I would also like to truly thank each and every person who gave me a hand in accomplishing this work.

Last but not least, my true affection and love goes to all my Family, who were, and will always be, by my side and without whom I would have never been able to accomplish this work. Their love, patience and support are most appreciated