

# تأثیر افزودن پروپرانولول به اکسی‌توسین در موفقیت تحریک لیبر

\*دکتر سیده هاجر شامی (M.D)<sup>۱</sup> دکتر فروزان میلانی (M.D)<sup>۱</sup> دکتر مرجان توفیقی (M.D)<sup>۱</sup> فاطمه سلامت (M.Sc)<sup>۱</sup>  
سیده فاطمه دلیل حیرتی (B.S)<sup>۱</sup>

\*نویسنده مسئول: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان الزهراء، مرکز تحقیقات بهداشت باروری

پست الکترونیک: Sharami@gums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۹۰/۸/۵ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۱/۲۵

## چکیده

مقدمه: تحریک زایمان با انفوزیون اکسی‌توسین روش معمول مامایی در سخت‌زایی است. با توجه به خطر دوز بالا یا تجویز اشتباه آن سازمان داروی ایمن تجویز و ریدی اکسی‌توسین را به فهرست داروهای پرخطر اضافه کرده و برنامه‌هایی برای به حداقل رساندن آسیب‌های مادر و جنین را با کاهش دوز مصرفی اکسی‌توسین توصیه کرده است. یکی از این روش‌ها برای کاهش دوز اکسی‌توسین، تجویز پروپرانولول است. در بررسی‌ها نشان داده شده که تجویز پروپرانولول با دوز کم طی مرحله فعال لیبر قادر است قدرت انقباض رحم را افزایش داده و سبب موفقیت لیبر شود و نیز موارد سزارین را به طور قابل توجه کاهش دهد بدون این‌که مشکل مادر یا نوزاد را افزایش دهد.

هدف: مقایسه ترکیب اکسی‌توسین پروپرانولول با اکسی‌توسین پلاسبو بر روی القاء و سیر زایمان و میزان سزارین

مواد و روش‌ها: مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسو کور بر ۱۱۸ زن باردار شکم اول ۴۱ تا ۳۸ هفته بدون پیشرفت زایمانی صورت گرفت و بیماران به طور اتفاقی به دو گروه اکسی‌توسین یا پروپرانولول و اکسی‌توسین و پلاسبو تقسیم شدند. سپس نتایج حاملگی (آتونی رحم، عوارض حین لیبر شامل دیسترس جنین، مکونیوم و جداسدن زودرس جفت)، زایمان و پیامدهای نوزادی (آپکار دقیقه ۱ و ۵ تولد، نیاز به بستری در NICU و وزن نوزاد) با هم در دو گروه مقایسه شدند.

نتایج: مدت مرحله فعال لیبر در گروه پروپرانولول ۳۲۵/۷۴±۷۱/۵۷ به طور معنی‌دار کمتر از گروه پلاسبو ۳۲۸/۳۳±۱۲/۳۳ بود (P<۰/۰۰۱). همچنین، فراوانی سزارین (۹/۱۵٪) در گروه پروپرانولول بطور معنی‌دار کمتر از گروه پلاسبو (۱۵/۲۵/۹٪) (P<۰/۰۰۱) و نداشتن پیشرفت در گروه پروپرانولول (۲/۳۳٪) به طور معنی‌دار کمتر از گروه پلاسبو (۵/۸/۶٪) بود (P<۰/۰۲۳). نتیجه: به نظر می‌رسد مصرف پروپرانولول قادر است مدت فاز فعال و مرحله دوم لیبر، میزان مصرف اکسی‌توسین و نیز میزان سزارین را کاهش دهد.

## کلید واژه‌ها: اکسی‌توسین / پروپرانولول / زایمان طبیعی / زنان باردار / سزارین

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست‌ویکم شماره ۸۲، صفحات: ۶۴-۵۷

## مقدمه

طول کشیدن بیش از اندازه مرحله القاء یا با بروز مشکلات مادر یا نوزاد که همراه باشد، انجام سزارین ضرورت می‌یابد (۴۵-۱۳).

تجویز اکسی‌توسین توسط پزشکان برای طولانی کردن انقباض رحم و کوتاه‌تر کردن مدت لیبر به طور روزافزون در حال افزایش است (۱۳ و ۱۶). با توجه به خطر دوز بالا یا تجویز اشتباه آن (همچون هیپراکتیویته رحم، ضربان قلب غیر اطمینان بخش، احتباس ادراری، هیپوتانسیون مادر و...)، در سال ۲۰۰۷ سازمان داروی ایمن (Institute for Safe Medication) تجویز و ریدی اکسی‌توسین را به فهرست داروهای پرخطر (High Alert Medication) اضافه کرد و برنامه‌هایی برای به حداقل رساندن آسیب‌های مادری و جنینی را با کاهش دوز مصرفی اکسی‌توسین توصیه کرد (۱۶ و ۱۷). یکی از روش‌ها

علت ۳۰٪ سزارین‌ها شکست سیر لیبر یا سخت‌زایی است (۱) این آمار در کشور ما در استان چهارمحال بختیاری ۴۴٪ گزارش شده که علت ۲۰/۶٪ آن پیشرفت نکردن لیبر بوده است (۲) در مطالعه دیگری در اردبیل علت ۵۳/۲٪ سزارین‌ها را دیستوشی اعلام کردند (۳). همچنین، میزان نداشتن پیشرفت در مطالعه ایی در جهرم (۴) ۱۱/۱٪ و در بیمارستان بقیه‌الله تهران (۵) ۷/۳٪ بوده است. یکی از علل عمده دیستوشی منجر به سزارین، توقف لیبر ناشی از کاهش فعالیت عضله رحم است (۴۰-۶) که می‌تواند منجر به افزایش مدت لیبر، دیسترس نوزاد و مشکلات مادر شود. تحریک زایمان که به طور معمول با انفوزیون اکسی‌توسین صورت می‌گیرد، روش معمول مامایی در مواجهه با این مشکل است (۱۱ و ۱۲). با این حال در برخی موارد به علت

شماره IRCT 138902141096N2 انجام شد. شرایط ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: کلیه زنان با معیارهای سن حاملگی ۴۱ ± ۳۸ هفته (بر اساس LMP مطمئن یا تایید سونوگرافی سه ماهه اول)، نولی پار، تک قلو، نمایش سفالیک، کیسه آب سالم، ضربان قلب جنین ۱۲۰ ± ۶۰ ضربه در دقیقه، وزن تخمینی جنین بین ۲۵۰۰ تا ۴۰۰۰ گرم (توسط معاینه کننده یا سونوگرافی) و نداشتن پیشرفت زایمان در فاز فعال لیبر. ولی موارد زیر وارد مطالعه نشدند: زنان باردار چندزا با سابقه جراحی بر رحم، نمایش غیر از سفالیک، نداشتن تطابق سر جنین با لگن مادر (CPD)، دیسترس جنین (افت دیررس و افت طولانی مدت ضربان قلب جنین)، ماکروزومی (وزن بالای ۴۰۰۰ گرم)، پلی هیدرآمنیوس، تاخیر رشد جنین، فشار خون سیستولی ۹۰ میلی متر جیوه یا کمتر و سرعت ضربان قلب کمتر از ۶۰ ضربه در دقیقه، هرگونه هیپرتانسیون، بیماری قلبی ریوی، اختلال عملکرد کلیه و کبد، دیابت، هیپوگلیسمی، میاستنی گراو و ولف پارکینسون وایت. در کلیه بیماران با دوساعت توقف دیلاتاسیون سرویکس در فاز فعال زایمان (دیلاتاسیون سه تا چهار سانتی متر و افسمان ۱۰٪) و نبودن قدرت انقباضی مؤثر رحمی (نداشتن سه انقباض ۴۵ تا ۶۰ ثانیه ای طی ۱۰ دقیقه) با تشخیص پیشرفت نکردن لیبر آمیوتومی انجام شد و پس از آن به مدت یک ساعت به آنها فرصت داده شد تا در صورت بوجود نیامدن دردهای مؤثر به صورت داوطلبانه و کسب رضایت آگاهانه کتبی در مطالعه شرکت کنند. برای اختصاص افراد به دو گروه، روش بلوک تصادفی چهارتایی بکار رفت. به یک گروه اکسی توسین همراه ۲ میلی گرم پروپرانولول و به گروه دیگر اکسی توسین و ۲ سی سی پلاسبو (سالین نرمال) تجویز شد. سرنگ های حاوی پروپرانولول و سالین نرمال توسط سرپرستار بخش لیبر آماده شده و با برچسب A و B مشخص می شد. مجری طرح و دستیار مسئول اجرای طرح از آن اطلاعی نداشتند.

در هر دو گروه اکسی توسین به میزان ۲ میلی واحد بر میلی لیتر شروع و هر ۱۵ دقیقه اضافه شد تا انقباض مؤثر (۳ انقباض ۴۵ ثانیه ای در ۱۰ دقیقه) بدست آید ولی حداکثر تا میزان ۴۲ میلی واحد بر میلی لیتر افزایش داده شد. سپس، این دوز تا

جهت کاهش دوز اکسی توسین و عوارض بالقوه ناشی از آن، تجویز پروپرانولول است. دردهای زایمانی که با ترس و اضطراب مادر همراه باشد، می تواند منجر به افزایش میزان کاتکولامین های خون شوند. کاتکولامین ها شدت انقباض عضله رحم را با تحریک گیرنده های بتا آدرنژیک کاهش می دهند و موجب اختلال عملکرد لیبر می شود (۱۸). طبق بررسی های آزمایشگاهی، پروپرانولول با بلوک گیرنده های بتا آدرنژیک انقباض رحمی ناشی از اکسی توسین را تشدید می کند (۴۰ ± ۱۹). در چندین مطالعه نشان داده شده که تجویز پروپرانولول با دوز کم طی مرحله فعال لیبر قادر است قدرت انقباض رحم را افزایش داده، سبب موفقیت لیبر شود و موارد سزارین را به طور قابل توجه کاهش دهد بدون این که موجب افزایش بروز مشکل مادر یا نوزاد شود (۱۱، ۱۷، ۱۸ و ۲۲). پروپرانولول طبق تقسیم بندی سازمان دارو و غذا (FDA) جزء گروه C است و تجویز آن برای تحریک زایمان بر ضربان قلب جنین و وضع عمومی مادر تأثیری بجا نمی گذارد (۲۳).

گرچه نتیجه برخی بررسی ها نشان می دهد که پروپرانولول به تنهایی یا همراه با اکسی توسین قادر است در کاهش سزارین مؤثر باشد اما مطالعات دیگری هم وجود دارد که چنین کاهشی را نشان نداده اند و تنها تأثیر پروپرانولول را محدود به کاستن مدت لیبر یا مقدار اکسی توسین مورد نیاز دانسته اند (۱۷، ۲۳ و ۲۴) با توجه به مغایرت نتایج و همچنین تعداد اندک مطالعات در این مورد و نیز اهمیت عوارض بالقوه دوز بالای اکسی توسین بر سلامت مادر و جنین، این تحقیق با هدف ارزیابی کاربرد پروپرانولول به همراه اکسی توسین در مقایسه با پلاسبو و در مرحله فعال بر موفقیت القاء زایمان انجام شده است.

## مواد و روش ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در مرکز آموزشی درمانی الزهرا رشت بر ۱۱۸ زن باردار اولزا با تشخیص پیشرفت نکردن لیبر در سال ۱۳۸۸ پس از موافقت کمیته اخلاق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گیلان و ثبت در پایگاه کارآزمایی بالینی ایران با

رحم پس از زایمان)، عوارض حین لیبر شامل دیسترس جنین (افت دیررس و افت طولانی مدت ضربان قلب جنین)، مکنونیوم و دکولمان (جداشدن زودرس جفت قبل از تولد نوزاد) و نتایج نوزادی شامل آپگار دقیقه ۱ و ۵ تولد، نیاز به بستری در NICU و وزن نوزاد در دو گروه بررسی و مقایسه شد. نتایج با نرم‌افزار آماری SPSS ۱۶ تجزیه و تحلیل شده و آزمون T مستقل و Mann Whitney U Test برای مقایسه متغیرهای کمی و آزمون  $\chi^2$  و فیشر برای مقایسه متغیرهای کیفی بکار رفتند. مقادیر  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد. براساس مطالعه Chulia و همکاران با در نظر گرفتن فراوانی سزارین در گروه پروپرانولول (۲۶٪) و گروه پلاسبو (۵۰٪) و توان ۹۰٪، ۵۸ نفر در هر گروه انتخاب شدند و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

۱۱۸ زن باردار در گروه مورد (۶۰ نفر) که ۲ میلی‌گرم پروپرانولول را حداکثر در دو نوبت و گروه شاهد (۵۸ نفر) که نرمال سالیین را به عنوان پلاسبو دریافت کرده بودند، بررسی شدند. بیماران دو گروه از نظر سن مادر و سن حاملگی تفاوت آماری معنی‌دار نداشتند (جدول ۱).

مدت فاز فعال لیبر و مرحله دوم زایمان و دوز مصرفی اکسی‌توسین در گروه پروپرانولول به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه پلاسبو بود. تعداد قطره‌های مصرفی اکسی‌توسین در گروه مورد  $12/63 \pm 25/43$  میلی‌واحد در میلی‌لیتر و در گروه شاهد  $10/97 \pm 40/68$  میلی‌واحد در میلی‌لیتر بود که اختلاف معنی‌دار داشت ( $P < 0/001$ ) و در گروه مورد تعداد قطره‌های اکسی‌توسین به مراتب کمتر بود (جدول ۲).

در مطالعه ما فقط یک مورد دکولمان جفت در گروه پروپرانولول دیده شد و نیاز به بستری نوزاد در NICU در هیچ موردی پیش نیامد. همچنین، بین دو گروه از نظر مکنونیوم، آپگار، دیسترس جنین، وزن نوزاد و آتونی رحم اختلاف آماری معنی‌داری دیده نشد (جدول ۳).

۳/۳٪ از مادران گروه مورد دچار عدم پیشرفت شدند، حال آن‌که این حالت در گروه شاهد ۸/۶٪ بود که تعداد موارد نداشتن پیشرفت به‌طور معنی‌دار در گروه پروپرانولول کمتر از

هنگام زمان زایمان ادامه یافت. در صورتی که تعداد انقباض بیش از ۵ بار در یک دوره ۱۰ دقیقه‌ای یا بیش از ۷ بار در یک دوره ۱۵ دقیقه‌ای باقی می‌ماند و منجر به الگوی غیراطمینان بخش قلب جنین می‌شد، با تشخیص هیپراستیمولیشن تجویز اکسی‌توسین فوری قطع، بیمار به پهلوئی چپ خوابانده شده و اکسیژن و سرم ساده (رینگر لاکتات یا دکستروز) تجویز می‌شد. پس از رفع هیپراستیمولیشن، مجدداً تحریک زایمان با نصف دوز قبلی اکسی‌توسین شروع شده و در صورت هیپراستیمولیشن مجدد که منجر به الگوی غیراطمینان بخش قلب جنین می‌شد بلافاصله اکسی‌توسین قطع و بیمار از مطالعه خارج می‌شد. در گروه اکسی‌توسین همراه پروپرانولول، همزمان با شروع اینداکشن، ۲ میلی‌گرم پروپرانولول وریدی، آهسته با سرعت ۱mg/min به بیمار تزریق شد. و در گروه اکسی‌توسین همراه پلاسبو، همزمان با شروع اینداکشن، ۲ سی‌سی نرمال سالیین بصورت وریدی و آهسته به بیمار توسط رزیدنت مجری طرح که از نوع داروی تجویزی اطلاعی نداشت، تزریق می‌شد. یک ساعت پس از تجویز دارو (پروپرانولول یا نرمال سالیین)، بیمار معاینه واژینال می‌شد در صورتی که پس از یک ساعت تغییری در دیلاتاسیون سرویکس حاصل نمی‌شد دوز پروپرانولول یا نرمال سالیین فقط یک بار دیگر تکرار می‌شد. استیمولیشن ادامه یافته و بیمار کنترل می‌شد و تصمیم‌گیری جهت ادامه استیمولیشن تا زمان زایمان و یا ختم حاملگی بوسیله سزارین انجام می‌گرفت. در صورت پیشرفت سیر لیبر، اینداکشن تا زایمان ادامه می‌یافت ولی در پیشرفت نکردن دیلاتاسیون به مدت بیش از ۴ ساعت اینداکشن قطع شده و با تشخیص پاسخ‌ندادن به اینداکشن، بیمار سزارین می‌شد. فشارخون بیماران هر یک ساعت و ضربان قلب هر ۱۵ دقیقه کنترل و وضع بیماران تا زایمان پی‌گیری و اطلاعات بدست آمده یادداشت می‌شد. سن مادر، سن حاملگی و میانگین دوز اکسی‌توسین (میلی واحد در میلی لیتر)، تعداد قطره‌های اکسی‌توسین (قطره در دقیقه)، مدت فاز فعال زایمان (از دیلاتاسیون ۳ سانتی‌متری تا کامل شدن)، مدت مرحله دوم زایمان، میزان سزارین و اندیکاسیون آن (نداشتن پیشرفت یا دیسترس جنین)، عوارض مادر شامل آتونی رحم (جمع نشدن

گروه پلاسبو بود ( $P < 0/023$ ) (جدول ۳). تعداد سزارین در گروه پروپرانولول (۱۵٪) هم به طور معنی دار کمتر از پلاسبو بود و اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه بدست آمد ( $P < 0/001$ ) (جدول ۳) وزن نوزادان در دو گروه اختلاف آماری معنی دار نداشت (جدول ۳).

جدول ۱: مشخصات بیماران در دو گروه از نظر سن و سن حاملگی

متغیرها	گروه اکسی توسین + پروپرانولول تعداد = ۶۰	گروه اکسی توسین + پلاسبو تعداد = ۵۸	P-value
سن (سال)	۲۳/۹۱ ± ۵/۱۸	۲۴/۲ ± ۴/۵۶	۰/۷۴
(میانگین ± انحراف معیار)			
سن حاملگی (روز)	۲۷۴/۳۳ ± ۷/۹۶	۲۷۲/۱۸ ± ۷/۳۳	۰/۱۳۲
(میانگین ± انحراف معیار)			

جدول ۲: نتایج طول مدت فاز فعال و مرحله دوم و دوز مصرفی اکسی توسین در دو گروه

متغیرها	گروه اکسی توسین + پروپرانولول تعداد = ۶۰	گروه اکسی توسین + پلاسبو تعداد = ۵۸	P-value
طول مدت فاز فعال زایمان (دقیقه)	۳۲۵/۷۴ ± ۷۱/۵۷	۴۰۶/۰۴ ± ۸۰/۳۲	*۰/۰۰۱
(میانگین ± انحراف معیار)			
طول مدت مرحله دوم لیبر (دقیقه)	۲۳/۰۳ ± ۸/۳۱	۳۳/۸۳ ± ۱۲/۳۳	*۰/۰۰۱
(میانگین ± انحراف معیار)			
دوز مصرفی اکسی توسین (میلی واحد در میلی لیتر)	۱۰/۳۳ ± ۲/۵۸	۲۰/۵۱ ± ۵/۱۰	*۰/۰۰۱
(میانگین ± انحراف معیار)			
تعداد قطرات اکسی توسین (قطره در دقیقه)	۲۵/۴۳ ± ۱۲/۶۳	۴۰/۶۸ ± ۱۰/۹۷	*۰/۰۰۱
(میانگین ± انحراف معیار)			

\* T. test

جدول ۳: مقایسه نتایج مادری و نوزادی بین دو گروه

متغیرها	گروه اکسی توسین + پروپرانولول تعداد = ۶۰	گروه اکسی توسین + پلاسبو تعداد = ۵۸	P-value
دکولمان تعداد(٪)	۱(۱/۷)	۰	-
آپگار > ۷ تعداد(٪)	۵۶(۹۳/۳)	۵۴(۹۳/۱)	۰/۱۹
مکونیوم تعداد(٪)	۳(۵)	۳(۵/۲)	۰/۴۶
دیسترس جنینی تعداد(٪)	۳(۵)	۶(۱۰/۳)	۰/۳۱
آتونی رحمی تعداد(٪)	۲(۳/۳)	۳(۵/۲)	۰/۶۷
عدم پیشرفت تعداد(٪)	۲(۳/۳)	۵(۸/۶)	۰/۰۲۳
نوع زایمان سزارین تعداد(٪)	۹(۱۵)	۱۵(۲۵/۹)	۰/۰۰۱
وزن نوزاد برحسب گرم	۳۶۸۷/۶۶ ± ۳۹۱۶/۵۰	۳۱۵۳/۶۲ ± ۴۷۳/۲۱	۰/۳۰
(میانگین ± انحراف معیار)			

## بحث و نتیجه گیری

در مطالعه ما که در زنان باردار شکم اول با پیشرفت نکردن لیبر در بیمارستان الزهراء (س) رشت انجام شد، میانگین مدت فاز فعال، مرحله دوم و دوز مصرفی اکسی توسین در گروه دریافت کننده پروپرانولول نسبت به گروه شاهد به طور معنی دار کمتر بوده است ( $P < 0/001$ ). در مطالعه Ziolkowski (۲۳) و Palomaki و همکاران (۱۷)

در مطالعه Adamson نیز نتایج نشان داد موارد سزارین در گروه پروپرانولول ۱۱/۷٪ در مقایسه با گروه شاهد ۱۷/۳٪ کمتر بود. در این مطالعه نیز مانند مطالعه ما بین آپگار کمتر از ۷، دفع مکونیوم و بستری نوزاد در NICU بین گروه مورد و شاهد تفاوت آماری معنی دار بدست نیامد (۲۲).

در مطالعه Palomaki (۱۷) برخلاف مطالعه ما هیچ تفاوت آماری معنی داری بین تعداد موارد زایمان سزارین در دو گروه بدست نیامد که علت آن را می توان مربوط به مشخص نبودن زمان تزریق دوز دوم پروپرانولول و در نظر نگرفتن پارته بیمارارن مورد مطالعه دانست که مسلماً هر کدام از این موارد تاثیر گذار است. اما در مطالعه ما در صورت پیشرفت نکردن بعد از یک ساعت، دوز دوم پروپرانولول تزریق شد و تمام بیمارارن نولی پار بوده اند. در این مطالعه نیز مشابه مطالعه ما تفاوتی در تعداد موارد آپگار کمتر از ۷ در بین دو گروه وجود نداشت.

در مطالعه کاشانیان (۲۴) مشابه مطالعه ما تفاوت آماری معنی دار در تعداد موارد آپگار کمتر از ۷ در بین دو گروه مشاهده نگردید ولی برخلاف مطالعه ما تفاوت آماری معنی دار بین تعداد موارد سزارین در دو گروه مشاهده نگردید. البته در این مطالعه در گروه مورد تنها یک دوز پروپرانولول قبل از شروع القاء تزریق شد، ولی در مطالعه ما بعد از تزریق دوز اول پروپرانولول در صورت عدم پیشرفت بعد از یک ساعت دوز دوم نیز تزریق شد.

از آنجایی که نیمه عمر پروپرانولول ۳ تا ۲ ساعت و اوج رسیدن اثر آن ۱ ساعت پس از تزریق می باشد (۳۱) و با توجه به اینکه در مطالعه ما و مطالعه Sanchez Ramos و مطالعه Adamson میزان سزارین در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش یافته بود و در هر ۳ مطالعه از چند دوز پروپرانولول استفاده شد، بنظر میرسد تزریق مکرر پروپرانولول نسبت به تزریق یک دوز آن میتواند تاثیر بهتری روی کاهش میزان سزارین داشته باشد.

در مطالعه ما دوز مصرفی اکسی توسین در گروه دریافت کننده پروپرانولول به طور معنی داری کمتر از گروه شاهد بوده است. در مطالعه کاشانیان (۲۴) نیز مشابه یافته های مطالعه ما دوز اکسی توسین در گروه دریافت کننده پروپرانولول به طور

همچون مطالعه ما مدت لیبر به طور معنی دار در گروه مصرف کننده پروپرانولول کمتر از گروه شاهد بود ( $P < 0/001$ ) و در مطالعه Kashanian (۲۴) نیز میانگین مدت پاسخ به اینداکشن تا زایمان و طول مدت لیبر در گروه پروپرانولول کمتر از گروه شاهد بود و در مطالعه دیگری توسط Mitrani (۱۸) نیز نشان داده شد که تزریق پروپرانولول در اختلال عملی لیبر باعث تسریع روند لیبر می شود که با یافته های مطالعه ما همخوانی دارد. به نظر می رسد که تسریع روند لیبر بخاطر وجود گیرنده های  $\beta$  آدرنژیک موجود بر میومتر باشد و مهار آنهاست که سبب افزایش انقباض رحمی می تواند (۲۴ و ۲۶). در چندین مطالعه توسط Rouget (۲۷)، Bardou (۲۸) و Chandrachakul (۲۹) نیز نشان داده شد که گیرنده های  $\beta$  آدرنژیک میومتر رحم در زنان حامله به طور معنی دار بیش از میومتر زنان غیرحامله است. بنابراین، به نظر می رسد ترکیب های بلوک کننده آدرنژیک بتوانند در رحم ترم باعث افزایش انقباض رحم شوند. به نظر می رسد سطح گیرنده های  $\beta_2$  آدرنژیک در موقع لیبر نسبت به رحم غیرحامله و نیز رحمی که وارد لیبر نشده است کاهش می یابد (۳۰). ممکن است این نکته نشانگر کاهش عملکرد این گیرنده ها در هنگام لیبر و در نتیجه شروع انقباض رحم در این زمان باشد (۲۷ و ۲۸) و با تجویز پروپرانولول بتوان با بلوک بیشتر این رسپتورها قدرت انقباضی رحم را افزایش داد و مدت فاز فعال و مرحله دوم را کاهش داد.

در این مطالعه تعداد موارد سزارین به طور معنی دار در گروه دریافت کننده پروپرانولول (۱۵٪) کمتر از گروه شاهد (۲۵/۹٪) بود ( $P < 0/001$ ) اما دفع مکونیوم، دکولمان جفت، آپگار کمتر از ۷ و نیاز به بستری نوزاد در NICU در دو گروه تفاوت آماری معنی دار نداشت.

در مطالعه Sanchez Ramos همچون مطالعه ما تفاوت آماری معنی دار در تعداد موارد زایمان سزارین در گروه مورد و شاهد بدست آمد به طوری که فراوانی سزارین در مادران دریافت کننده پروپرانولول و اکسی توسین (۲۶/۵٪) در مقایسه با مادران دریافت کننده فقط اکسی توسین (۵۱/۱٪) به طور معنی دار کمتر بود ( $P < 0/02$ ). در این مطالعه نیز هیچ تفاوت آماری معنی داری بین آپگار کمتر از ۷ در دو گروه دیده نشد (۲۱).

شاهد بود ( $P < 0.001$ ) با توجه به اینکه میزان سزارین پیشنهادی در سال ۲۰۱۰ برای نولی‌پارهای ۳۷ هفته و بالاتر و جنین تک‌قلو و سفالیک ۱۵/۵٪ بود (۳۱) در مطالعه ما این میزان تنها در گروه مصرف کننده پروپرانولول (۱۵٪) بدست آمد و در گروه شاهد موارد سزارین (۲۵/۹٪) بیشتر بوده است. به طور کلی با توجه به تعداد محدود مطالعات انجام شده در این مورد که خود نشانگر بدیع بودن و نوآوری در مطالعه ماست، به نظر می‌رسد که در صورت تایید نتایج در پژوهش‌های گسترده‌تر می‌توان از پروپرانولول برای کمک به سیر لیبر و کاهش مدت آن و همچنین کاهش تعداد موارد سزارین استفاده کرد.

**تشکر و قدردانی:** بدینوسیله از همکاران محترم مرکز آموزشی درمانی الزهرا(س) که در انجام تحقیق با نویسندگان مقاله همکاری کردند تشکر و قدردانی می‌نمایم. این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دستیاری دانشگاه علوم پزشکی گیلان می‌باشد.

معنی‌دار کمتر بود که این نکته برخلاف نتایج مطالعه Palomaki (۱۷) است که هیچ تفاوتی در دوز اکسی‌توسین در دو گروه وجود نداشت با این تفاوت که زمان تجویز پروپرانولول در مطالعه کاشانیان قبل از شروع القا بوده در حالی که در مطالعه ما و Palomaki، پروپرانولول بعد از شروع القا جهت تحریک لیبر تجویز داده شده است. با توجه به اینکه گیرنده‌های آدرنرژیک پیش از شروع لیبر افزایش می‌یابد می‌توان نتیجه گرفت که تجویز پروپرانولول قبل از شروع لیبر هم می‌تواند موثر باشد. در مطالعه ما هیچ تفاوت آماری معنی‌داری در میزان دیسترس جنین در گروه مورد و شاهد بدست نیامد. در مطالعه Palomaki (۱۷)، Adamson (۲۲) نیز همچون یافته‌های مطالعه ما هیچ تفاوت آماری معنی‌دار در میزان دیسترس جنین در دو گروه دیده نشد و نداشتن پیشرفت در گروه دریافت‌کننده پروپرانولول به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه شاهد بوده است ( $P < 0.023$ ) و همچنین میزان سزارین در گروه دریافت‌کننده پروپرانولول به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه

## منابع

- Hinshaw K, Simpson S, Cummings S, Hildreth A, Thornton J. A Randomized Controlled Trial Of Early Versus Delayed Oxytocin Augmentation To Treat Primary Dysfunctional Labour In Nulliparous Women. *BJOG* 2008; 115(10):1289-95.
- Shakerian B. Relative Frequency of Cesarean Section and Its Causes in the Province of Chahar Mahal Bakhtiari, 2003 Years. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences* 2005; 6(1):63-69. [Text in Persian]
- Tamok A, Moghadam Yeganeh Z, Mardi A. Cesarean Section Rates and Indications of the Social Security Hospital in 2004. *Journal of Medical Sciences* 2004; 2(8):28-32. [Text in Persian]
- Rahmanian K, Ghosorian M, Rahmanian V. CS Still Requires Attention: The Prevalence And Causes Of Cesarean Sections Performed In The City Of Jahrom 2010. *Journal Of Medical Sciences Jahrom* 2011; 9(1):46-52. [Text In Persian]
- Kashanizadeh N. Determine The Frequency And Causes Of Cesarean Sections Performed In Other Hospitals. *Journal Of Medical Kosar* 2003; 7(3):239-243. [Text In Persian]
- American College of Obstetrics, Gynecology Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin Number 49, December 2003; Dystocia and Augmentation of Labor. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1445-54.
- O'Driscoll K, Foley M, Macdonald D. Active Management of Labor as an Alternative to Cesarean Section for Dystocia. *Obstet Gynecol* 1984; 63:485-90.
- Schuitemaker N, Van Roosmalen J, Dekker G, Van Dongen P, Van Geijn H, Gravenhorst JB. Maternal Mortality after Cesarean Section in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:332-4.
- Ha'Ger RM, Daltveit AK, Hofoss D, Nilssen ST, Kolaas T, Oian P, Et Al. Complications of Cesarean Deliveries: Rates and Risk Factors. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:428-34.
- Jackson N, Paterson-Brown S. Physical Sequelae of Caesarean Section. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15:49-61.
- Simpson KR. Clinicians' Guide to the Use of Oxytocin for Labor Induction and Augmentation. *J Midwifery Womens Health* 2011; 56(3):214-21.
- Zohar Nachum, Gali Garmi, Yfat Kadan, Noah Zafran, Eliezer Shalev\*, Raed Salim. Comparison between Amniotomy, Oxytocin or Both for Augmentation of Labor in Prolonged Latent Phase: A Randomized Controlled Trial. *Nachum et al. Reproductive Biology and Endocrinology* 2010; 8:136.
- Oscarsson ME, Amer-Wählin I, Rydhstroem H, Källén K. Outcome in Obstetric Care Related to Oxytocin Use. A Population-Based Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(9):1094-8.

14. Wei SQ, Luo ZC, Xu H, Fraser WD. The Effect of Early Oxytocin Augmentation in Labor: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3):641-9.
15. Gross MM, Petersen A, Hille U, Hillemanns P. Association between Women's Self-Diagnosis of Labor and Labor Duration after Admission. *J Perinat Med* 2010; 38(1):33-8.
16. Simpson KR, Knox GE. Oxytocin as A High-Alert Medication: Implications For Perinatal Patient Safety. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2009; 34(1):8-15.
17. Palomäki O, Uotila J, Tammela O, Kaila T, Lavapuro M, Huhtala H, Tuimala R. A Double Blind, Randomized Trial on Augmentation of Labour with A Combination of Intravenous Propranolol And Oxytocin Versus Oxytocin Only. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125(1):44-9.
18. Mitrani A, Oettinger M, Abinader EG, Sharf M, Klein A. Use of Propranolol in Dysfunctional Labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82(8):651-5.
19. Peiker G, Mares J, Fleck C, Hasanová M. The Effect of Propranolol (Obsidan) As Well As Propranolol and Fenoterol (Partusisten) on the Motility of The Smooth Uterus Musculature in Vitro. *Pharmazie* 1990; 45(2):124-5.
20. Chulia S, Noguera MA, Fayos G, Anselmi E, Ivorra MD, D'Ocon MP. Different Actions of Some Relaxant Agents Acting Via the Camp System in Rat Uterus. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17(1): 39-45.
21. Sanchez Ramos L, Quillen MJ, Kaunitz AM. Randomized Trial of Oxytocin Alone and with Propranolol in The Management of Dysfunctional Labor. *Obstet Gynecol* 1996; 88(4 Pt 1):517-20.
22. Adamsons K, De La Vega A, Santiago P. Reduction in The Cesarean Section Rate in Nulliparous Patients After Administration of Intravenous Propranolol. *P R Health Sci J* 1999; 18(1):5-8.
23. Ziólkowski K. Induction of Labor in Prolonged Pregnancy with Propranolol as a Personal Evaluation. *Pol Tyg Lek* 1994; 49(8-9):184-5.
24. Kashanian M, Fekrat M, Zarrin Z, Ansari NS. A Comparison between the Effect of Oxytocin Only and Oxytocin Plus Propranolol on The Labor (A Double Blind Randomized Trial). *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34(3):354-8.
25. Kitazawa T, Nakagoshi K, Teraoka H, Taneike T. 5-HT (7) Receptor and Beta (2)-Adrenoreceptor Share in The Inhibition Of Procine Uterine Contractility in A Muscle Layer-Dependent Manner. *Eur J Pharmacol* 2001; 433: 187-197.
26. Flier JS, Underhill LH. Adrenergic Receptors-Evolving Concepts and Clinical Implications. *N Engl J Med* 1996; 334: 580.
27. Rouget C, Bardou M, Breuiller- Fouche M, Loustalot C, Qi H, Naline E, et al. Beta 3-Adrenoceptor is the Predominant Beta-Adrenoceptor Subtype in Human Myometrium and its Expression is Up-Regulated in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1644-50.
28. Bardou M, Loustalot C, Cortijo J, Simon B, Naline E, Dumas M, et al. Functional, Biochemical and Molecular Biological Evidence for A Possible Beta(3)-Adrenoceptor In Human Near-Term Myometrium. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1960-1966.
29. Chanrachakul B, Matharoo-Ball B, Turner A, Robinson G, Broughton-Pipkin F, Arulkumaran S, et al. Reduced Expression of Immunoreactive Beta2-Adrenergic Receptor Protein in Human Myometrium with Labor. *Jclin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4997-5001.
30. Smith YR, Dombrowski MP, Leach KC, Hurd WW. Decrease in Myometrial Beta-Adrenergic Receptors with Prenatal Cocaine Use. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 357-360.
31. Katzung BG. *Clinical Pharmacology*. Philadelphia; Appleton, 1998.

# Effect of Oxytocin Plus Propranolol on The Success of Labor Augmentation

\*Sharami S.H.(M.D)<sup>1</sup>- Milani F.(M.D)<sup>1</sup>- Tofighi M.(M.D)<sup>1</sup>- Salamt F.(M.Sc)<sup>2</sup>- Dalil Heirati S.F.(B.S)<sup>1</sup>

\*Corresponding Address: Reproductive Health Research center, Alzahra Hospital, Guilan university of Medical Sciences, Rasht, IRAN

Email: sharami@gums.ac.ir

Received: 14/Feb/2012 Accepted: 26/Nov/2011

## Abstract

**Introduction:** Labor augmentation with intravenous oxytocin is a common method of midwifery in dealing with delivery dystocia and considering the dangers of using high dosage or wrong prescription, the Institute for safe medication has added intravenous administration of oxytocin to the list of high alert medications and recommended creating programs to minimize fetal and maternal injury by reducing the dosage of oxytocin. One method to reduce the dosage of oxytocin is propranolol administration. It has been observed that low dosage of propranolol during the active phase of labor can increase the uterine contractions and cause delivery and reduce the cesarean section significantly without causing maternal and no neonatal complications and cesarean rate.

**Objective:** The comparison between the effects of oxytocin with propranolol and oxytocin with Placebo on the labor augmentation.

**Materials and Methods:** A double-blind randomized clinical trial was performed on 118 nulliparas 38-41 weeks in active phase of labor and failure to progress. Exclusion criteria: Multi-parity with History of surgery on the uterus, malpresentation (non-cephalic), cephalopelvic disproportion(CPD), Fetal distress, macrosomia, polyhydramnios, IUGR, HTN ,Cardiac disease, lung disease, Patients with kidney or liver dysfunction, diabetes, patients prone to hypoglycemia, myasthenia Gravis and Wolf - Parkinson – White. The patients were divided randomly into two groups. The first group was given Oxytocin with propranolol and the second group oxytocin with placebo. Pregnancy outcomes including maternal complications including uterine atonic, complications during labor including hyperstimulation, fetal distress, meconium and placental abruption and neonatal complications including Apgar 1 and 5 minutes of birth, admission in NICU and birth weights in two groups were compared.

**Results:** Duration of the active phase of labor in propranolol group  $325.74 \pm 71.57$  was significantly less than that in the placebo group  $406.04 \pm 80.32$  ( $p < 0.001$ ). Duration of the second stage of labor in propranolol group  $23.03 \pm 8.31$  was significantly less than that in the placebo group  $33.83 \pm 12.33$  ( $p < 0.001$ ). Cesarean section in propranolol group 9(15%) was significantly less than that in the placebo group 15(25.9%) ( $p < 0.001$ ). Failure to progress in propranolol group 2(3.3%) was significantly less than that in the placebo group 5(8.6%) ( $p < 0.023$ ).

**Conclusion:** Propranolol may shorten the duration of the active phase labor and the second stage of it and reduce the dosage of oxytocin and also Cesarean section rate.

**Key words:** Natural Childbirth/ Oxytocin/ Pregnant Women/ Propranolol/ Cesarean section

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 82, Pages: 57-64

1. Reproductive Health Research Center, Alzahra Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN

2. Vice- Chancellorship Research, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN