

مقایسه اثر میزوپروستول و پروپرانولول با میزوپروستول به تنهایی در القاء زایمان

دکتر عطیه محمدزاده وطنچی^۱، دکتر لیلا پورعلی^{۲*}، دکتر صدیقه آیتی^۳، دکتر سارا میرزائیان^۱، دکتر حسن مهرداد مجد^۴، دکتر عذرا رشیدنژاد^۵

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استاد گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استادیار گروه پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۰۶

خلاصه

مقدمه: یکی از مشکلات مهم در حیطه مامایی، القاء زایمان در وضعیت نامناسب برای سرویکس است. استفاده از میزوپروستول با بهبود شرایط سرویکس می‌تواند به کوتاه شدن مدت و موفقیت زایمان کمک کند. در مورد تأثیر پروپرانولول بر روی سیر زایمان نیز مطالعاتی به نفع کوتاه شدن زمان زایمان منتشر شده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر میزوپروستول و پروپرانولول با میزوپروستول به تنهایی در القاء زایمان انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور از آبان ۱۳۹۶ تا شهریور ۱۳۹۸ بر روی ۷۰ زن باردار مراجعه‌کننده به زایشگاه‌های بیمارستان‌های دانشگاهی مشهد انجام شد. افراد به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه ۲۵ میکروگرم میزوپروستول زیرزبانی هر ۶-۴ ساعت تا ۶ دوز به همراه پلاسبو داده شد و در گروه دیگر میزوپروستول با دوز و روش گروه اول به همراه دو دوز قرص پروپرانولول ۲۰ میلی‌گرم خوراکی با فاصله ۴ ساعت تجویز شد. مدت زمان فاصله شروع تجویز دارو تا شروع انقباضات مؤثر، شروع فاز فعال و زایمان در دو گروه مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون‌های تی، کای اسکوئر و در صورت لزوم از روش‌های نان پارامتریک معادل استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین فاصله شروع اینداکشن تا بروز انقباضات مؤثر در دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($p > ۰/۰۵$). میانگین فاصله شروع اینداکشن تا شروع دیلاتاسیون ۴ سانتی‌متر بین دو گروه ($p = ۰/۰۸۲$) و میانگین فاصله شروع اینداکشن تا زایمان بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p = ۰/۱۰۸$). عوارض زایمان نیز در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($p = ۰/۳۹۷$). میانگین آپگار دقیقه اول و پنجم بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (به ترتیب $p = ۰/۷۱۵$ و $p = ۰/۸۱۹$).

نتیجه‌گیری: مصرف پروپرانولول تأثیری در کاهش فاصله القاء تا زایمان و کاهش سزارین نداشته و تغییری در پیامدهای نوزادی و عوارض مادری ایجاد نمی‌کند. عوارضی از قرص پروپرانولول شامل برادی‌کاردی، افت فشارخون و خواب آلودگی مشاهده نشد.

کلمات کلیدی: القاء زایمان، پروپرانولول، میزوپروستول

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر لیلا پورعلی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۱۲۴۷۷؛ پست الکترونیک:

pouralil@mums.ac.ir



مقدمه

با توجه به اهمیت القاء زایمان، عوامل موفقیت در القاء و عوامل تعیین کننده در بهبود پیشرفت آن در پژوهش‌های اخیر مامایی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در حقیقت القاء زایمان یک مداخله مامایی است که به صورت مصنوعی فرآیند افاسمان سرویکس، دیلاتاسیون، انقباضات رحمی و در نهایت تولد نوزاد را آغاز می‌کند (۱). شرایط مختلفی می‌تواند منجر به لزوم القاء زایمان در زنان باردار با سرویکس غیرآماده شود که در این شرایط القاء زایمان می‌تواند طولانی، خسته‌کننده و ناموفق باشد و منجر به انجام سزارین گردد و القاء ناموفق می‌تواند با عوارضی نظیر افزایش احتمال خونریزی بعد زایمان و سزارین همراه باشد. روش‌های متفاوتی برای القاء زایمان استفاده می‌شود که یکی از رایج‌ترین آنها در کشور ما، میزوپروستول (PGE1) می‌باشد. اثر این دارو بر روی آمادگی سرویکس و شروع انقباضات رحمی اثبات شده است (۲-۶).

تاکنون مطالعات زیادی بر روی داروهای مؤثر بر رسپتور بتاآدرنرژیک انجام شده است که حجم اصلی مطالعات مربوط به اثر داروهای بتاآدرنرژیک به‌عنوان توکولیتیک می‌باشد. این اثر با کاهش سطح کلسیم داخل سلولی اتفاق می‌افتد. در مورد تأثیر پروپرانولول بر روی سیر زایمان نیز چندین مطالعه انجام شده است که بیشتر آنها به مقایسه اکسی‌توسین به‌تنهایی و یا همراه با این دارو در سیر زایمان پرداخته‌اند.

پروپرانولول، مسدودکننده گیرنده‌های β_1 و β_2 آدرنرژیک می‌باشد. تحریک این گیرنده‌ها باعث مهار انقباضات رحم می‌شود (۶). دیده شده که پروپرانولول باعث ایجاد انقباض در عضله رحم حامله شده و بدون ایجاد تأثیر منفی در نوزاد، طول مدت تحریک زایمان را کاهش می‌دهد (۶). بر اساس تقسیم‌بندی سازمان و غذا و دارو (FDA)^۱ پروپرانولول جزو داروهای گروه C بوده و تجویز آن برای تحریک زایمان تأثیری بر ضربان قلب جنین و وضعیت عمومی مادر نمی‌گذارد (۷). پیک اثر پروپرانولول بعد از یک ساعت شروع می‌شود و نیمه‌عمر

آن نیز ۲ تا ۳ ساعت است. همچنین منع مصرف میزوپروستول همراه با داروهای بتابلوکر وجود ندارد. مطالعاتی که در این زمینه انجام شده، نشان‌دهنده کوتاه‌تر شدن طول مدت زایمان و کاهش میزان سزارین در نتیجه مصرف پروپرانولول بوده است (۸، ۹). بررسی‌های اخیر نشان داده است که استفاده همزمان پروپرانولول و اکسی‌توسین در مقایسه با اکسی‌توسین به‌تنهایی منجر به ایجاد سریع‌تر انقباضات مطلوب رحم و کاهش طول مدت زایمان می‌شود (۶، ۱۰). به‌عنوان مثال در مطالعه دیرکوند مقدم و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی ۱۴۶ زن باردار ۴۲-۴۰ هفته انجام شد، تجویز پروپرانولول به‌صورت قرص ۲۰ میلی‌گرم بود که میانگین زمان فاز فعال زایمان و مرحله دوم و سوم زایمان در گروه پروپرانولول کمتر بود. آمار سزارین کاهش یافته بود و تفاوتی در آپگار نوزادان و بستری در NICU در دو گروه مشاهده نشد (۱۱).

هرچند فراهمی زیستی پروپرانولول در تجویز خوراکی کم و حدود ۳۰٪ است و در نهایت غلظت پلاسمایی خیلی کمتر از ۲ میلی‌گرم تزریق وریدی (که اکثراً بدون عارضه گزارش شده است) ایجاد می‌کند، اما مطالعات دوز ۲۰ را مؤثر و بدون عارضه گزارش می‌کنند. بر اساس مطالعات انجام شده، عوارضی چون خونریزی پست‌پارتوم، آتونی رحم، افت فشار و برادی‌کاردی در مادران بارداری که پروپرانولول خوراکی با این دوز دریافت کرده‌اند، مشاهده نشده است (۱۲). بنابراین در مطالعه حاضر از قرص پروپرانولول ۲۰ میلی‌گرم خوراکی برای بررسی اثر این دارو استفاده شده است. با توجه به اینکه کاهش طول زایمان یک نتیجه مطلوب می‌باشد و بر اساس بررسی انجام شده توسط محققین این طرح تاکنون مطالعه‌ای در زمینه القاء زایمان با استفاده همزمان از پروپرانولول انجام نشده است، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر میزوپروستول و پروپرانولول با میزوپروستول به‌تنهایی در القاء زایمان انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور از آبان ۱۳۹۶ تا شهریور ۱۳۹۸ بر روی ۷۰ زن باردار که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند و به بیمارستان‌های دانشگاهی

¹ Food and Drug Administration

دانشگاه علوم پزشکی مشهد مراجعه کردند، انجام شد. ابزار گردآوری اطلاعات، چک‌لیست شامل مشخصات فردی بیمار و داده‌های بالینی بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن بارداری بیش از ۴۰ هفته، تک‌قلو، پرزانتاسیون سفالیک، امتیاز بیشاپ کمتر از ۵؛ و معیارهای خروج از مطالعه شامل: سابقه سزارین، داشتن انقباض، دیسترس جنینی، پارگی کیسه آب، ماکروزومی، عوارض و بیماری‌های دوران بارداری، پلی‌هیدروآمینوس، فشارخون سیستولیک زیر ۱۰۰ میلی‌متر جیوه، نبض زیر ۶۰ و بالای ۱۲۰، گلوکوم، سابقه بیماری قلبی و ریوی بود.

حجم نمونه با توجه به مطالعه دکتر کاشانیان و همکاران (۲۰۰۸) و بر اساس فرمول تعیین حجم نمونه و با در نظر گرفتن $\alpha=0/05$ و $\beta=0/2$ ، در مجموع ۶۰ نفر در نظر گرفته شد که با احتمال ریزش، ۳۵ نفر در هر گروه محاسبه شد (۶).

در بیماران تخصیص تصادفی به‌روش پاکت‌های در بسته در دو گروه مداخله و شاهد انجام شد؛ به این‌صورت که قرص‌های پروپرانولول و دارونما که کاملاً از نظر ظاهری مشابه هم بودند، توسط همکار محترم فارماکولوژیست در دو پاکت A و B قرار گرفت. برای هر بیمار انتخاب پاکت توسط سایت تصادفی‌سازی انجام شد. مجریان طرح و بیماران از محتوای پاکت‌ها بی‌اطلاع بودند، بدین ترتیب می‌توان گفت مطالعه به‌صورت دوسوکور انجام شد.

پیش از تجویز داروها، تعیین امتیاز بیشاپ و معاینات اولیه توسط معاینه‌کننده ثابت (مامای همکار طرح) انجام گرفت. سپس به یک گروه، ۲۵ میکروگرم میزوپروستول زیرزبانی به همراه کپسول پلاسبو داده شد و برای گروه دیگر میزوپروستول با دوز و روش گروه اول به همراه قرص پروپرانولول ۲۰ میلی‌گرم (20 propranolol miligram, Abidi) خوراکی هر ۴ ساعت تا ۲ دوز تکرار شد. در صورت عدم ایجاد انقباضات مؤثر رحمی، دوز میزوپروستول هر ۶-۴ ساعت تا حداکثر ۶ دوز تکرار می‌شد و بعد از شروع انقباضات رحمی به میزان ۲۰۰ واحد مونته ویدئو، در صورت پیشرفت آهسته زایمان ۴ ساعت بعد از آخرین دوز میزوپروستول، برای ادامه القاء

از اکسی‌توسین استفاده می‌شد. تجویز داروها توسط دستیاران محترم زنان و زایمان و شرح‌حال‌گیری و تکمیل پرسش‌نامه توسط دانشجوی مجری طرح انجام شد. بیماران تحت مانیتورینگ FHR بودند و در صورت افت ضربان قلب و دیسترس جنینی، این موارد ثبت می‌شدند.

با وجود بی‌خطر بودن دوز ۲۰ میلی‌گرم برای پروپرانولول، در طول دریافت دارو، بیماران از نظر عوارض پروپرانولول از جمله برادی‌کاردی، افت فشار، ضعف و خواب‌آلودگی مورد بررسی مکرر قرار گرفتند. همچنین وضعیت سرویکس، میزان انقباضات و پیشرفت زایمان، هر ۳ ساعت در مرحله اول و هر ۱ ساعت در مرحله دوم زایمان توسط دستیاران محترم بررسی و در پرونده بیمار ثبت شد. سلامت مادر و جنین نیز در طول زایمان به دقت کنترل و ثبت شد. مدت زمان فاصله شروع تجویز دارو تا بروز انقباضات مؤثر و شروع دیلاتاسیون ۴ سانتی‌متر و زایمان بررسی و در دو گروه مقایسه شد. میزان سزارین و افت قلب جنین شامل افت دپرس و پرولانگ، آپگار نوزادان و بستری در NICU نیز در دو گروه مقایسه شد.

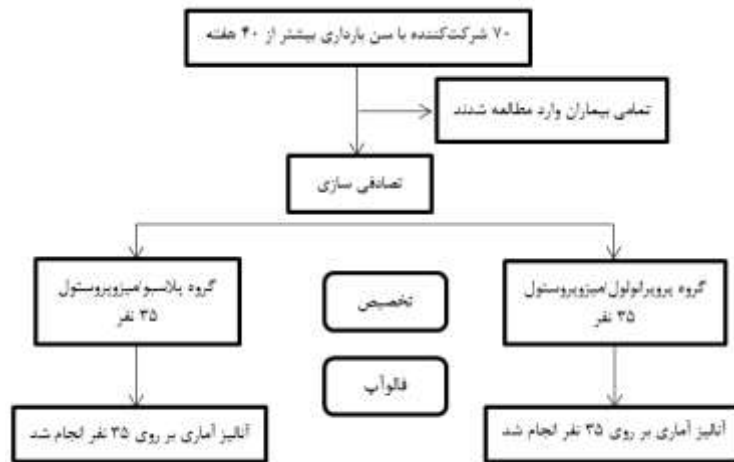
داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سپس برای توصیف داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار و برای داده‌های کیفی از جداول و نمودارها استفاده شد. برای مقایسه گروه‌ها از آزمون‌های تی، کای اسکوئر و در صورت لزوم از روش‌های نان‌پارامتریک معادل استفاده شد. پیامد مورد استفاده برای محاسبه حجم نمونه فاصله تجویز دارو تا شروع انقباضات زایمانی در نظر گرفته شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

از نظر ملاحظات اخلاقی، فرم رضایت‌نامه اخلاقی تأیید شده توسط کمیته اخلاق برای تمام بیماران تکمیل گردید و به بیماران اطمینان خاطر داده شد که نتایج حاصل از این مطالعه فقط به‌صورت اعداد و ارقام کلی و در قالب جداول و نمودارها و با حفظ اسرار بیمار خواهد بود.

یافته‌ها

(۳۵ نفره) و پلاسبو و میزوپروستول (۳۵ نفر) مورد مطالعه قرار گرفتند. فلوجارت ۱ نحوه ورود افراد به مطالعه را نشان می‌دهد (تصویر ۱).

در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور انجام شد، ۷۰ زن با حاملگی ۴۰ هفته، به صورت تصادفی در دو گروه پروپرانولول و میزوپروستول



تصویر ۱- فلوجارت کانسورت

بر اساس نتایج مطالعه خصوصیات پایه و زمینه‌ای شامل سن بارداری و بیشاپ اسکور در دو گروه تفاوت معناداری نداشت (به ترتیب $p=0/73$, $p=0/417$). (جدول ۱).

یافته‌های حاصل از مطالعه در ۴ دسته اطلاعات دموگرافیک، فواصل (Intervalها)، سزارین (شامل میزان و علل سزارین) و عوارض (شامل عوارض نوزادی و مادری) بررسی شده است.

جدول ۱- خصوصیات زمینه‌ای آزمودنی‌ها در دو گروه

سطح معنی‌داری	گروه پلاسبو/میزوپروستول / میزوپروستول (نفر ۳۵)	گروه پلاسبو/میزوپروستول (نفر ۳۵)	خصوصیات
۰/۰۲	۲۸/۱۲±۶/۲۴	۲۳/۹۰±۳/۷۰	سن (سال)
۰/۱۶۶	۴۱/۰۵±۰/۶۷	۴۱/۲۹±۰/۵۳	سن حاملگی با LMP (هفته)
۰/۷۳	۴۱/۰۳±۰/۵۸	۴۱/۲۸±۰/۴۸	سن حاملگی بر اساس سونوگرافی (هفته)
۰/۴۱۷	۱/۶۵±۱/۲۸	۱/۴۰±۱/۱۶	امتیاز بیشاپ

پروپرانولول/میزوپروستول و پلاسبو/میزوپروستول تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۲).

بر اساس نتایج مطالعه، میانگین فاصله شروع اینداکشن تا شروع انقباضات مؤثر و شروع دیلاتاسیون ۴ سانتی‌متر (فاز فعال زایمان) و زایمان بین دو گروه

جدول ۲- فواصل (Intervals) مداخله تا انقباض، فاز فعال زایمانی و زایمان در دو گروه مورد مطالعه

سطح معنی‌داری*	گروه پروپرانولول/میزوپروستول n=۳۲	گروه پلاسبو/میزوپروستول n=۳۲	خصوصیات
۰/۳۹۴	۱۱/۲۰±۸/۴۷	۹/۴۸±۶/۵۹	فاصله شروع اینداکشن تا انقباض مؤثر (ساعت)
۰/۰۸۲	۱۳/۴۷±۹/۳۷	۹/۶۶±۶/۷۶	فاصله شروع اینداکشن تا دیلاتاسیون ۴ سانت (فاز فعال زایمان) (ساعت)
۰/۱۰۸	۱۷/۶۱±۱۰/۰۵	۱۳/۸۷±۸/۲۱	فاصله شروع اینداکشن تا زایمان (ساعت)

*آزمون تی مستقل

سزارین بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۳).

در مجموع اختلاف معنی‌داری در نوع زایمان و علت

جدول ۳- اطلاعات مربوط به میزان و علل سزارین در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه پلاسبو/ میزوپروستول تعداد (درصد)	گروه پروپرانولول/ میزوپروستول تعداد (درصد)	سطح معنی داری*
طبیعی	۲۶ (۸۱/۲)	۲۲ (۶۸/۸)	۰/۲۴۸
سزارین	۶ (۱۸/۸)	۱۰ (۳۱/۲)	
دیسترس جنینی	۳ (۵۰)	۵ (۵۰)	
ارست نزول و دیلاتاسیون	۲ (۳۳/۳)	۱ (۱۰)	۰/۵۸۲
عدم پاسخ به اینداکشن	۰ (۰)	۱ (۱۰)	
نامشخص	۱ (۱۶/۷)	۳ (۳۰)	

* آزمون کای دو

دیلاتاسیون ۴ سانتی متر در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معناداری نداشت. میزان سزارین و عوارض نوزادی از جمله آپگار دقیق ۱ و ۵ نیز در دو گروه اختلاف معناداری نداشت.

در مطالعه مشابه دکتر کاشانیان و همکاران (۲۰۰۸) همانند مطالعه حاضر، میانگین فاصله شروع القاء تا شروع انقباضات مؤثر و میانگین فاصله بین شروع القاء تا شروع فاز فعال بررسی شد. با این تفاوت که روز اول و دوم پس از القاء، به صورت جداگانه مورد مطالعه قرار گرفتند. در این مطالعه میانگین فاصله القاء تا شروع انقباضات مؤثر برخلاف مطالعه حاضر، در گروه پروپرانولول در روز اول و دوم القاء کوتاه تر بود. میانگین فاصله بین شروع القاء تا فاز فعال در روز اول القاء نیز در گروه پروپرانولول کوتاه تر بود. همچنین میزان اکسی توسین مورد نیاز در روز اول القاء در گروه پروپرانولول کمتر بود (۶). در مطالعه سانچز و همکاران (۱۹۹۶)، ۹۶ بیمار با اختلال در فاز فعال زایمان به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند که یکی از این دو گروه ۲ میلی گرم پروپرانولول داخل وریدی و گروه دیگر پلاسبو دریافت کردند. در صورت عدم تغییر در دیلاتاسیون سرویکال، تجویز پروپرانولول یا پلاسبو یک ساعت بعد تکرار شد. در این مطالعه مانند مطالعه حاضر که آپگار نوزادان، بستری در NICU و میزان سزارین در دو گروه مداخله و شاهد بررسی شد، تفاوتی در امتیاز آپگار، pH شریانی بندناف و شیوع بستری در NICU در دو گروه وجود نداشت. مرگومیر مادران در دو گروه مشابه بود. پس از تحلیل رگرسیون برای کنترل نولی پاریتی، وزن تولد و استفاده از بی حسی اپیدورال، کاهش قابل توجهی در میزان سزارین در گروه پروپرانولول مشاهده شد. تجویز پروپرانولول با کاهش

بر اساس نتایج مطالعه، میزان و دوز دریافت اکسی توسین در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($p=0/160$). میانگین آپگار دقیقه اول و پنجم در گروه پلاسبو به ترتیب ۸/۷۵ و ۹/۷۸ و در گروه پروپرانولول به ترتیب ۸/۶۸ و ۹/۸۱ بود که تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت (به ترتیب $p=0/715$, $p=0/819$). ۴ نفر (۱۲/۵٪) از نوزادان گروه پروپرانولول/ میزوپروستول و ۹ نفر (۲۸/۱٪) از نوزادان گروه پلاسبو/ میزوپروستول در NICU بستری شدند که در این مورد نیز تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/120$).

در گروه پروپرانولول/ میزوپروستول، ۱ نفر (۳/۱٪) خونریزی پست پارتوم، ۱ نفر (۳/۱٪) انتقال خون و ۱ نفر (۳/۱٪) دیستوشی به دنبال زایمان داشتند و ۲۹ نفر (۹۰/۶٪) هیچ عارضه ای را تجربه نکردند، اما در گروه پلاسبو/ میزوپروستول، ۱ نفر (۳/۱٪) خونریزی پست پارتوم و انتقال خون به دنبال زایمان داشت و ۳۱ نفر (۹۶/۹٪) هیچ عارضه ای نداشتند. اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر این عوارض وجود نداشت ($p=0/397$).

قابل ذکر است که در هیچ یک از دو گروه، مرگ نوزادی مشاهده نشد. همچنین عوارضی از داروی پروپرانولول مانند افت فشار، برادی کاردی، ضعف و خواب آلودگی در مادران مشاهده نشد.

بحث

در مطالعه حاضر فاصله زمانی شروع القاء تا زایمان در دو گروه پروپرانولول/ میزوپروستول و پلاسبو/ میزوپروستول تفاوت معناداری نداشت. دو یافته مهم دیگر نیز، یعنی فاصله بین القاء زایمان تا شروع انقباضات مؤثر و شروع

قابل توجه در میزان سزارین در بیماران با انقباض ناکافی رحمی همراه بود. شاید بتوان علت این تفاوت در نتیجه مطالعه را به تفاوت در روش تجویز دارو نسبت داد که در مطالعه ذکر شده به صورت وریدی و در مطالعه حاضر به صورت خوراکی بود (۹).

یکی از ویژگی‌های متمایز کننده مطالعه حاضر، بررسی عوارض زایمانی (شامل خونریزی پست پارتوم، دیستوشی و انتقال خون) در دو گروه پروپرانولول/ میزوپروستول و پلاسبو/ میزوپروستول بود. در مطالعه حاضر خونریزی پست پارتوم، دیستوشی و انتقال خون در دو گروه مقایسه شد که اختلاف معناداری مشاهده نشد ($p=0/397$). بررسی عوارض زایمانی در مطالعات قبلی کمتر مورد توجه قرار گرفته بود.

برخلاف نتایج مطالعات پیشین که نشان دادند افزودن پروپرانولول در زمان القاء می‌تواند میزان سزارین، مدت القاء و زایمان را کاهش دهد، نتایج مطالعه حاضر حاکی از عدم تأثیر افزودن پروپرانولول به میزوپروستول در میزان سزارین، مدت القاء و مدت زایمان بود. همچنین بر اساس این مطالعه، عوارض زایمانی (شامل خونریزی پست پارتوم، دیستوشی و انتقال خون) با مصرف پروپرانولول تغییری نداشته است. نکته مهم قابل ذکر این است که استفاده از پروپرانولول که طبق مطالعات قبلی می‌تواند در القاء زایمان مؤثر باشد، برای نوزادان بی‌خطر است و احتمال بستری در NICU یا افت آپگار را افزایش نمی‌دهد.

یکی از نقاط قوت مطالعه حاضر، انجام مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی بود. همچنین با توجه به اینکه در مطالعات قبلی، عمدتاً اثر پروپرانولول همراه با اکسی‌توسین بررسی شده است، تجویز میزوپروستول با و بدون پروپرانولول، از نقاط متمایز کننده مطالعه حاضر بود. از نقاط ضعف مطالعه این بود که برخی از نمونه‌ها به علت کامل نبودن اطلاعات، از داده‌های مطالعه حاضر حذف شدند و حجم نمونه از کفایت لازم برای تشخیص اختلاف بین گروه‌ها برخوردار نبود. تحلیل توان بر طبق نتایج به دست آمده بیانگر این مطلب است که حجم نمونه انتخابی قدرت آماری کافی برای یافتن اختلافات موجود بین گروه‌های مورد مطالعه را نداشته، لذا به عنوان یکی از محدودیت‌های مطالعه در قسمت بحث به آن

اشاره می‌گردد. از سویی عدم مقایسه روش‌های مختلف مصرف میزوپروستول و پروپرانولول نیز از نقاط ضعف این مطالعه بود. عدم همگنی سنی شرکت‌کنندگان در دو گروه مورد مطالعه از نظر آماری معنادار بود، اما از نظر بالینی، این میزان اختلاف در سن شرکت‌کنندگان اهمیت زیادی نداشته و در تصمیم‌گیری بالینی کم‌اهمیت است.

پیشنهاد می‌شود مطالعه بر روی تأثیر پروپرانولول در القاء زایمان، با دوزهای دیگر این دارو نیز انجام شود؛ چراکه این احتمال وجود دارد با دوزهای بالاتر دارو، اثربخشی مشاهده شود. همچنین سایر راه‌های تجویز پروپرانولول، غیر از شکل خوراکی می‌تواند مورد بررسی و مطالعه قرار گیرد. توصیه می‌شود با توجه به تأثیر مشاهده شده از پروپرانولول در برخی مطالعات، تأثیر سایر بتابلوکرها نیز که مکانیسم اثر مشابهی بر روی گیرنده‌های بتا دارند، در کاهش مدت زایمان و القاء مؤثر زایمان بررسی شود. همچنین عوارض مادری به دنبال مصرف این دارو نباید مورد غفلت قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

استفاده از پروپرانولول در مادران باردار پست‌ترم، کاهش قابل توجهی در میزان سزارین ایجاد نمی‌کند. همچنین فاصله شروع القاء تا شروع انقباضات مؤثر، شروع دیلاتاسیون ۴ سانتی‌متر و زایمان با مصرف این ماده کاهش قابل توجهی ندارد. هرچند موارد ذکر شده در مطالعات مشابه انجام شده، کاهش قابل توجه داشته است. تفاوت معنی‌دار در پیامدهای نوزادی مانند آپگار دقیقه اول و پنجم و بستری در NICU با مصرف پروپرانولول نسبت به افرادی که میزوپروستول تنها مصرف کرده‌اند، ایجاد نمی‌شود و این موضوع نشان‌دهنده بی‌خطر بودن این داروست. همچنین میزان بروز عوارض زایمان مانند خونریزی پست پارتوم، انتقال خون و دیستوشی، با مصرف پروپرانولول تغییر واضحی ندارند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در سامانه کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT2016110530709N1 ثبت و در تاریخ ۱۳۹۵/۴/۳۰ در کمیته اخلاق سازمانی دانشگاه علوم

پژشکی مشهد تحت عنوان "مقایسه اثر میزوپروستول و پروپرانولول با میزوپروستول به تنهایی در القاء زایمان" و شماره ۹۴۱۴۳۸ مطرح و با کد IR.MUMS.fm.REC.1394.89 مصوب گردیده است. بدین وسیله از تمام افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

پژشکی مشهد تحت عنوان "مقایسه اثر میزوپروستول و پروپرانولول با میزوپروستول به تنهایی در القاء زایمان" و شماره ۹۴۱۴۳۸ مطرح و با کد IR.MUMS.fm.REC.1394.89 مصوب گردیده است. بدین وسیله از تمام افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Ten Eikelder ML, Rengerink KO, Jozwiak M, De Leeuw JW, De Graaf IM, Van Pampus MG, et al. Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet* 2016; 387(10028):1619-28.
2. Aquino MM, Cecatti JG. Misoprostol versus oxytocin for labor induction in term and post-term pregnancy: randomized controlled trial. *Sao Paulo Medical Journal* 2003; 121:102-6.
3. Bernardes TP, Broekhuijsen K, Koopmans CM, Boers KE, Van Wyk L, Tajik P, et al. Caesarean section rates and adverse neonatal outcomes after induction of labour versus expectant management in women with an unripe cervix: a secondary analysis of the HYPITAT and DIGITAT trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2016; 123(9):1501-8.
4. Pourali L, Saghafi N, Eslami Hasan Abadi S, Tara F, Vatanchi AM, Motamedi E. Induction of labour in term premature rupture of membranes; oxytocin versus sublingual misoprostol; a randomised clinical trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2018; 38(2):167-71.
5. Teimoori B, Esmailpoor M, Ashkezari AK, Farzaneh F. Comparison of induction abortion in the first trimester using misoprostol alone and misoprostol with estrogen priming. *blood vessels* 2019; 7:8.
6. Kashanian M, Fekrat M, Zarrin Z, Ansari NS. A comparison between the effect of oxytocin only and oxtocin plus propranolol on the labor (A double blind randomized trial). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2008; 34(3):354-8.
7. Amiri E, Yazdani M, Noei Teymoordash S, Salimi Kordasiabi AH. Comparing effect of oxytocin versus oxytocin-propranolol combination on labor progression. *International Journal of Medical Investigation* 2017; 6(4):176-85.
8. Direkvand Moghadam A, Jaafarpour M, Nouri M, Abbasi N. Effects of Oral Propranolol on Duration of Labor and Type of Delivery in Nulliparus Women with Prolonged Pregnancy. *Iran J Obstet Gynecol and Infertil* 2012; 15(1):43-50.
9. Sanchez-Ramos L, Quillen MJ, Kaunitz AM. Randomized trial of oxytocin alone and with propranolol in the management of dysfunctional labor. *Obstetrics & Gynecology* 1996; 88(4):517-20.
10. Palomäki O, Uotila J, Tammela O, Kaila T, Lavapuro M, Huhtala H, et al. A double blind, randomized trial on augmentation of labour with a combination of intravenous propranolol and oxytocin versus oxytocin only. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006; 125(1):44-9.
11. Direkvand-Moghadam A, Jaafarpour M, Khani A, Taheri S, Delpisheh A. The effect of oral propranolol plus oxytocin versus oxytocin only on the process and outcome of labor: A double-blind randomized trial. *Iranian journal of nursing and midwifery research* 2014; 19(5):491.
12. Hanafy MM, Abdel-Hakam FA, Mohammed ME. Maternal and Fetal Outcomes after Oxytocin and oral Propranolol for augmentation of labor. *Life Science Journal* 2019; 16(1).