

مقایسه تأثیر تجویز اکسی توسین به تنهایی و تجویز توأم اکسی توسین - پروپرانولول بر سیر زایمان - یک مطالعه تصادفی دوسوکور

مریم کاشانیان^{۱*}، زهرا زرین^۲

خلاصه

سابقه و هدف: هدف از این مطالعه مقایسه تأثیر اکسی توسین به تنهایی و همراه با پروپرانولول بر روی القاء و سیر زایمان و میزان سزارین می باشد.

مواد و روش ها: مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور شاهددار بر روی ۱۵۰ زن حامله نولی پار با سن حاملگی ۳۹-۴۱ هفته تمام و بیشاپ اسکور مساوی یا کمتر از ۵، یک قلو و سفالیک صورت گرفت. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول (گروه اکسی توسین = ۷۵ نفر) اکسی توسین را به میزان ۲ هزارم واحد در دقیقه برای بیمار شروع کرده و سپس هر ۱۵ دقیقه ۲ هزارم واحد در دقیقه افزوده می شد تا زمانی که انقباضات مطلوب ایجاد می شد و سپس در همین میزان به مدت ۸ ساعت ادامه می یافت که در صورت ورود بیمار به فاز فعال زایمان، عمل القاء تا زایمان بیمار ادامه می یافت. در غیر این صورت، بیمار به بخش منتقل شده و روز بعد پروتکل فوق در مورد بیمار اجرا می شد. با این تفاوت که در صورت عدم ورود به فاز فعال پس از ۸ ساعت القاء، بیمار سزارین می گردید. در گروه دوم (گروه پروپرانولول = ۷۵ نفر) قبل از شروع القاء به روش فوق ۲mg پروپرانولول به صورت داخل وریدی و آهسته به بیمار تزریق شده و سپس القاء با اکسی توسین به صورت فوق انجام می گردید. در صورتی که بیمار به روز دوم القاء می رسید، مجدداً قبل از تزریق اکسی توسین، ۲mg پروپرانولول داخل وریدی تزریق می شد.

نتایج: بیماران دو گروه از نظر سن مادر، سن حاملگی، بیشاپ اسکور اولیه و وزن نوزادان با یکدیگر تفاوت معنی دار نداشتند. تعداد افرادی که در روز اول القاء زایمان کردند بین دو گروه تفاوت معنی دار نداشت (۵۴ نفر در گروه اکسی توسین (۷۲٪) و ۶۲ نفر در گروه پروپرانولول (۸۲/۶٪). از میان متغیرهای بررسی شده میانگین مدت زمان رسیدن به انقباضات مطلوب در هر دو روز اول و دوم در گروه پروپرانولول به طور معنی داری کوتاه تر از گروه اکسی توسین بود (۲/۵۹±۰/۸۷ ساعت در مقابل ۳/۷±۲ ساعت). (p=۰/۰۰۰) برای روز اول و در روز دوم ۱/۸±۱ ساعت در مقابل ۳/۹±۰/۸۹ ساعت، (p<۰/۰۰۲). میانگین فاصله زمانی شروع اینداکشن تا دیلاتاسیون ۴-۳ ساعت در گروه پروپرانولول در روز اول به طور معنی داری کمتر از گروه اکسی توسین بود. (۳/۶±۱/۶ در مقابل ۵/۶±۲/۴ ساعت). (p<۰/۰۰۰). میانگین طول مدت زمان شروع اینداکشن تا زایمان در روز اول در گروه پروپرانولول کمتر از گروه اکسی توسین بود. (۷/۶۷±۲/۵ ساعت در مقابل ۱۰/۱۸±۴/۱ ساعت). (p=۰/۰۰۰). دوز اکسی توسین مورد نیاز در روز اول در گروه اکسی توسین بیشتر از گروه پروپرانولول بود (۱۴۳۷۲/۸±۸۲۰۹ میلی یونیت در مقابل ۱۱۳۶۲±۴۰۱۳ میلی یونیت). (p<۰/۰۰۵).

نتیجه گیری: مصرف پروپرانولول می تواند پاسخ به اینداکشن را سریع تر، طول مدت لیبر را کوتاه تر و نیز میزان اکسی توسین مصرفی را کمتر کند.

واژگان کلیدی: پروپرانولول، زایمان القاء شده، بیشاپ اسکور، سزارین، اکسی توسین

۱- دانشیار گروه زنان و مامایی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

۲- دستیار گروه زنان و مامایی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

* نویسنده مسؤل: مریم کاشانیان

آدرس: خیابان مولوی، چهارراه مولوی، بیمارستان شهید اکبرآبادی، گروه زنان و مامایی

پست الکترونیک: maryamkashanian@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۲ ۱۲۰ ۱۷۴۷

فاکس: ۰۲۱ ۵۵۶۰۸۰۱۲

مقدمه

القاء زایمان در شرایطی که سرویکس برای زایمان نامناسب است یکی از مشکلات مامایی است [۱] و استفاده از روش‌هایی که برای آماده‌سازی سرویکس به کار می‌رود همیشه مورد نظر بوده است. کوتاه کردن طول مدت زایمان برای کم کردن عوارض ناشی از آن نیز همواره مورد توجه است. در عین حال القاء الکتیو زایمان، باعث افزایش ریسک سزارین به میزان ۲-۳ برابر می‌شود [۲، ۳، ۴، ۵]. برای آماده‌سازی سرویکس از روش‌های متفاوتی استفاده می‌شود که شامل روش‌های مکانیکی [۶] و روش‌های فارماکولوژیک بوده است. از روش‌های فارماکولوژیک استفاده از پروستاگلاندین‌ها [۷، ۸، ۹] و یکی دیگر از روش‌های فارماکولوژیک که بسیار رایج است اکسی‌توسین می‌باشد [۱۰] که به تنهایی یا توأم با سایر مواد برای آماده‌سازی سرویکس یا القاء زایمان استفاده می‌شود. یکی دیگر از مواردی که مطرح شده است و می‌تواند در القاء زایمان کمک‌دهنده باشد پروپرانولول است که مسدودکننده گیرنده‌های β_1 و β_2 آدرنرژیک می‌باشد. تحریک این گیرنده‌ها باعث مهار انقباضات رحم می‌شود [۱۱]. مشاهده شده که پروپرانولول بر روی عضله رحم حامله باعث ایجاد انقباض می‌شود [۱۲] و در مطالعات مشاهده شده است [۱۳، ۱۴، ۱۵] که استفاده از آن باعث کوتاه‌تر شدن طول مدت تحریک زایمان می‌شود بی‌آنکه اثر بدی بر روی نوزاد داشته باشد. از آنجا که تاکنون مطالعه‌ای بر روی اثر این دارو در شروع اینداکشن و در موارد پیشاپ اسکور پایین صورت نگرفته است ما بر آن شدیم تا دارو را نیز در این موارد به کار گیریم. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه استفاده از پروپرانولول توأم با اکسی‌توسین و اکسی‌توسین به تنهایی بر روی القاء و سیر زایمان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور شاهددار و در بیمارستان شهید اکبرآبادی و در فاصله زمانی فروردین ۱۳۸۴ تا فروردین ۱۳۸۵ صورت گرفت. تعداد افراد مورد مطالعه بر اساس فرمول تعیین تعداد نمونه، در هر گروه ۷۵ نفر تعیین گردید. شرایط ورود در مطالعه شامل سن حاملگی ۴۱-۳۹ هفته (بر اساس LMP مطمئن و تأیید سونوگرافی در سه ماهه اول) نولی‌پار، یک قلو، پرزانتاسیون سفالیک، کیسه آب سالم و پیشاپ اسکور مساوی یا کمتر از ۵ بودند. شرایط خروج از مطالعه شامل تنگی لگن، سابقه هر گونه جراحی قبلی بر روی رحم، زجر جنین، احتمال ماکروزومی یا پلی‌هیدرامنیوس و نیز فشار خون سیستولی کمتر از ۱۰۰ mmHg، نبض کمتر از ۶۰ و بیش از ۱۲۰ در دقیقه، سابقه

هر گونه بیماری قلبی - ریوی و یا بیماری متابولیک شناخته شده مادر و یا مصرف دارو به علت هرگونه بیماری در مادر، بودند. از کلیه بیماران رضایت‌نامه جهت شرکت در پژوهش گرفته شد. بیماران به صورت تصادفی و یک در میان در یکی از دو گروه قرار گرفتند. کلیه معاینات اولیه توسط پژوهشگر انجام شده و سپس اینداکشن توسط پژوهشگر آغاز می‌گردید و ادامه اینداکشن و کنترل بیمار تا زایمان توسط همکار دیگر وی صورت می‌گرفت که هیچ‌گونه اطلاعی از تزریق یا عدم تزریق پروپرانولول نداشت و بیمار نیز از چگونگی شروع اینداکشن اطلاع نداشت (دوسوکور). در گروه اکسی‌توسین (۷۵ نفر) اکسی‌توسین به میزان ۲ mIU/ml شروع شده و هر ۱۵ دقیقه به همان میزان افزوده شده تا انقباضات مطلوب (۳ انقباض خوب در ۱۰ دقیقه) به دست آمد و یا تا حداکثر ۳۰ mIU/ml تجویز می‌گردید و سپس در این حد تا ۸ ساعت ادامه می‌یافت. در صورت ورود به فاز فعال، اینداکشن تا زایمان ادامه می‌یافت ولی در صورت عدم ورود به فاز فعال (دیلاتاسیون ۴-۳ سانتی‌متر) پس از پایان ۸ ساعت، اینداکشن قطع شده و بیمار به بخش منتقل می‌شد و دوباره روز بعد اینداکشن به صورت فوق برای بیمار صورت می‌گرفت. در صورت عدم پاسخ به اینداکشن در روز دوم بیمار سزارین می‌گردید. در گروه پروپرانولول (۷۵ نفر) قبل از شروع اینداکشن ۲mg پروپرانولول به صورت وریدی و آهسته با سرعت ۱ mg/min جهت بیمار تزریق شده و سپس اینداکشن با اکسی‌توسین به صورت فوق برقرار می‌گردید. در صورت رسیدن بیمار به روز دوم در ابتدای اینداکشن روز دوم نیز ۲mg پروپرانولول وریدی تزریق شده و تمام روال اینداکشن مطابق گروه اکسی‌توسین ادامه می‌یافت. فشار خون بیماران هر یک ساعت و ضربان قلب جنین هر ۱۵ دقیقه کنترل می‌گردید. وضعیت بیماران تا زایمان پیگیری شده و اطلاعات به دست آمده یادداشت گردید. سن بیماران، پیشاپ اسکور اولیه، سن حاملگی، تعداد موارد زایمان در روز اول اینداکشن، تعداد سزارین در دو گروه، و فاصله زمانی شروع اینداکشن تا انقباضات مطلوب و تا رسیدن به دیلاتاسیون ۳ تا ۴ سانتی‌متر و طول مدت مرحله فعال زایمان - مرحله دوم و سوم زایمان و فاصله اینداکشن تا زایمان در روز اول و دوم و میزان اکسی‌توسین مصرفی و وزن و آپگار نوزاد در بیماران مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. نتایج به وسیله نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون t مستقل و من‌ویتنی برای مقایسه متغیرهای کمی و آزمون χ^2 و آزمون دقیق فیشر برای مقایسه متغیرهای کیفی به کار رفته‌اند.

نتایج

در بیماران دو گروه از نظر سن، سن حاملگی، بیشاپ اسکور و وزن نوزاد تفاوت معنی دار مشاهده نشد ($p > 0.01$).

جدول ۱- مشخصات بیماران دو گروه از نظر سن، سن حاملگی، بیشاپ اسکور و وزن نوزاد

متغیرها	گروهها		Pvalue
	گروه اکسی توسین	گروه پروپرانولول	
سن (سال)	22/4±3*	21/3±3/1	P=0/103
سن حاملگی (روز)	280/4±5	281±4/1	P=0/14
بیشاپ اسکور	1/91±1/14	1/92±0/09	P=0/942
وزن نوزاد (گرم)	3256/2±416/9	3289/7±387/5	P=0/518

* میانگین و انحراف معیار است.

تعداد زایمان در روز اول در گروه اکسی توسین 54 نفر (72٪) و در گروه پروپرانولول 62 نفر (82/6٪) بود که تفاوت آماری معنی دار نداشتند. تعداد سزارین در گروه اکسی توسین 9 نفر (12٪) و در گروه پروپرانولول 7 نفر (9/3٪) بود که اختلاف آماری معنی دار نبود. مدت زمان رسیدن به انقباضات مطلوب در روز اول و دوم در گروه پروپرانولول به طور معنی داری کمتر از اکسی توسین بود (جدول شماره ۲). نیز فاصله اینداکشن تا دیلاتاسیون ۳-۴ cm در روز اول و طول زمان اینداکشن تا زایمان در روز اول در گروه پروپرانولول کمتر از گروه اکسی توسین بود.

جدول ۲- مشخصات بیماران دو گروه از نظر لیبر

متغیرها	گروهها		P value
	گروه اکسی توسین	گروه پروپرانولول	
زمان رسیدن به انقباضات مطلوب در روز اول (ساعت)	3/7±2	2/59±0/87	P=0/000
زمان رسیدن به انقباضات مطلوب در روز دوم (ساعت)	3/9±0/89	1/8±1	P=0/002
فاصله اینداکشن تا دیلاتاسیون ۳-۴ سانتی متر در روز اول (ساعت)	5/6±2/4	3/6±1/6	P=0/000
فاصله اینداکشن تا دیلاتاسیون ۳-۴ سانتیمتر در روز دوم (ساعت)	6±2/1	5/8±2/9	P=0/882
طول شروع اینداکشن تا زایمان در روز اول (ساعت)	10/18±4/15	7/67±2/55	P=0/000
طول شروع اینداکشن تا زایمان در روز دوم (ساعت)	11/45±3/67	8/7±5/78	P=0/385

طول فاز فعال زایمان در روز اول و دوم، طول مرحله دوم زایمان در روز اول و دوم و نیز طول مرحله سوم زایمان در روز اول و دوم و آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان در دو گروه تفاوت معنی دار نداشتند (جدول شماره ۳).

جدول ۳- مشخصات بیماران دو گروه از نظر لیبر

متغیرها	گروهها		P value
	گروه اکسی توسین	گروه پروپرانولول	
طول فاز اکتیو زایمان در روز اول (ساعت)	4/3±3/4*	4/17±2/59	P=0/977
طول فاز اکتیو زایمان در روز دوم (ساعت)	6/3±7/4	3/16±2/56	P=0/288
طول مدت مرحله دوم زایمان در روز اول (ساعت)	0/87±0/8	1/5±0/6	P=0/361
طول مرحله دوم زایمان در روز دوم (ساعت)	0/75±0/27	0/7±0/45	P=0/852
طول مدت مرحله سوم زایمان در روز اول (ساعت)	4/7±0/84	4/7±1/4	P=0/842
طول مدت مرحله سوم زایمان در روز دوم (ساعت)	4/83±0/4	4±0/89	P=0/065
آپگار نوزادان دقیقه اول	8/83±0/48	8/85±0/35	P=0/978
آپگار نوزادان دقیقه پنجم	9/86±0/41	9/8±0/39	P=0/862

* میانگین و انحراف معیار است.

دوز اکسی توسین مورد نیاز در روز اول در گروه اکسی توسین 14372±8209 mlu و در گروه پروپرانولول 11362±4013 mlu بود که تفاوت معنی دار داشتند ($p < 0.005$) ولی دوز اکسی توسین مورد نیاز در روز دوم در دو گروه تفاوت معنی دار نداشت 9842±5957 mlu در گروه اکسی توسین و 14526±6144 mlu در گروه پروپرانولول.

بحث

در مطالعه حاضر، تأثیر پروپرانولول بر روی سیر زایمان بررسی شده است و در این مطالعه، پروپرانولول توانسته است طول مدت زمان رسیدن به انقباضات مطلوب و فاز فعال زایمان را کوتاه تر کند. ریسپتورهای β آدرنژیک بر روی میومتر وجود دارند و تحریک آنها سبب مهار انقباضات رحمی می شود [۱۱، ۱۶، ۱۷] و به نظر می رسد که ترکیبات بلوک کننده آدرنژیک می توانند در رحم ترم باعث افزایش انقباضات رحمی شوند. در مطالعه ای [۱۸]

روی نوزاد نداشته است. در مطالعه‌ای، توسط Sanchez Ramos [۲۴] و همکاران مجموعه پروپرانولول وریدی و اکسی‌توسین یا اکسی‌توسین به تنهایی بر روی ۹۶ زن با مرحله فعال غیر طبیعی در زایمان مقایسه گردید و تزریق پروپرانولول به میزان ۲ میلی‌گرم وریدی، یک ساعت بعد تکرار شد (در صورت نبودن تغییر در دیلاتاسیون سرویکس). اگر بیماران به این دوز دوم پروپرانولول جواب نمی‌دادند، سزارین می‌شدند. در این مطالعه میزان سزارین در گروه پروپرانولول کاهش داشت و نوزادان از نظر آپگار و PH شریان نافی و میزان نیاز به NICU تفاوت با گروه کنترل نداشتند. و در مطالعه دیگری [۲۵] تزریق پروپرانولول به میزان ۲mg هر ۴ ساعت تا زایمان ادامه یافت و میزان سزارین کاهش نشان داد بی‌آنکه اثر بدی بر روی نوزاد و مادر وجود داشته باشد. در مطالعه حاضر تنها یک دوز پروپرانولول در ابتدای مطالعه تزریق شده است و از آنجا که نیمه عمر پروپرانولول ۲-۳ ساعت و اوج رسیدن اثر آن ۱-۱/۵ ساعت پس از تجویز [۲۶] می‌باشد به نظر می‌رسد علت اینکه در مراحل دیگر زایمان مؤثر نبوده است. خاتمه یافتن طول اثر آن بوده و احتمالاً تزریق مکرر پروپرانولول به صورت مطالعه فوق بتواند تأثیر بهتری داشته باشد. القاء فعال زایمان به عنوان یک فاکتور خطر برای زیاد کردن میزان سزارین می‌باشد [۵] ولی دوبار القاء به روشی که در مطالعه حاضر به کار رفته است میزان سزارین را زیاده‌تر نکرده است. میزان سزارین پیشنهادی برای سال ۲۰۱۰ برای نولی‌پارهای ۳۷ هفته و بالاتر و جنین تک‌قلو و سفالیک ۱۵/۵٪ می‌باشد [۲۷] در حالی که در مطالعه حاضر نسبت فوق ۱۲٪ در گروه اکسی‌توسین و ۹/۳٪ در گروه پروپرانولول بوده است.

نتیجه‌گیری

در مجموع با توجه به مطالعات انجام شده و مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که می‌توان از پروپرانولول برای کمک به سیر زایمان استفاده کرد.

که بر روی ریسپتورهای β آدرنژیک در زنان مصرف‌کننده کوکابین صورت گرفته است مشاهده گردید که غلظت ریسپتورهای β آدرنژیک در این افراد کمتر از گروه کنترل بوده است و شاید این عامل آنان را مستعد زایمان زودرس می‌کند و تجویز *alprenolo I* که یک β بلوکر می‌باشد به صورت *invitro* در رحم حامله *rat* سبب تحریک میومتر می‌شود و در مطالعه دیگری [۱۲]، پروپرانولول در *invitro* عضله صاف رحم غیرحامله *rat* را شل و عضله صاف رحم حامله *rat* را کمی منقبض کرده و در مطالعه دیگری [۱۹] پروپرانولول با اثرات بازدارنده انقباض ریتودرین، مخالفت کرده است. به نظر می‌رسد سطح ریسپتورهای β_2 آدرنژیک در موقع لیبر نسبت به رحم غیرحامله و نیز رحمی که وارد لیبر نشده است کاهش می‌یابد [۱۷] و ممکن است این نکته بیانگر *down-regulation* این ریسپتورها در موقع لیبر و در نتیجه شروع انقباضات رحمی در این زمان باشد [۲۰، ۲۱]. پروپرانولول که بلوک‌کننده β_1 و β_2 آدرنورسپتور می‌باشد [۲۰، ۲۱] بر روی ریسپتورهای β_3 که در میومتر پیدا کرده‌اند ظاهراً تأثیری ندارد. و نیز تجویز پروپرانولول در مادیان سبب کاهش قابل ملاحظه در زمان خروج غشاهای جنینی شده است [۲۲]. بر مبنای مطالعات فوق به نظر می‌رسد بتوان از پروپرانولول برای بهبود سیر زایمان استفاده کرد. در مطالعه‌ای [۱۳] بر روی ۱۰۷ زن که در مرحله اول زایمان به علت انقباضات ناکافی رحمی دچار *arrest* شده بودند پروپرانولول به صورت وریدی یک یا دو دوز ۲mg تزریق و سپس اکسی‌توسین تجویز گردید و در گروه دیگر فقط اکسی‌توسین داده شد. در این مطالعه میزان سزارین در گروه پروپرانولول تغییر نداشت ولی طول مدت لیبر در این گروه کوتاه‌تر شد و برای نوزادان نیز پروپرانولول مشکل ایجاد نکرد و محققین پیشنهاد کردند که پروپرانولول به عنوان کمک می‌تواند در موارد توقف سیر زایمان مؤثر باشد که نتیجه آن با مطالعه ما همخوانی دارد. در مطالعه دیگری [۲۳] نیز که مجموعه پروپرانولول و اکسی‌توسین در حاملگی از موعد گذشته به کار رفته بود، پروپرانولول فاز I لیبر را تا حدود ۳۰٪ کوتاه‌تر کرده و اثر بدی بر

References:

- 1- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III, et al. Williams Obstetrics. 22 ed. *MC Graw-Hill*: New York: 2005. p. 536-537.
- 2- Hoffman MK, Sciscione AC. Elective induction with cervical ripening increases the risk of cesarean delivery in multiparous women. *Obstet Gynecol* 2003; 7: 101.
- 3- Maslow AS, Sweeny AL. Elective induction of labor as a risk factor for cesarean delivery among low-risk women at term. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 917-922.
- 4- Smith KM, Hoffman MK, Sciscione A. Elective induction of labor in nulliparous women increases the risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 455.

- 5- Maslow AS, Sweeny AL. Elective induction of labor as a risk factor for cesarean delivery among low risk women at term. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 917-922
- 6- Hemlin J, Moller B. Extraamniotic saline infusion is promising in preparing the cervix for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 45-9.
- 7- Perry MY, Leaphart WL. Randomized trial of intracervical versus posterior fornix dinoprostone for induction of labor. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 13-17.
- 8- Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Alfirevic Z. Misoprostol for induction of labour: A systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 798-803.
- 9- Wing DA, Park Mr, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 905-908.
- 10- Menticoglou SM, Hall PF. Routine induction of labour at 41 weeks gestation: Nonsensus consensus. *BJOG* 2002; 109: 485-491.
- 11- Kitazawa T, Nakagoshi K, Teraoka H, Taneike T. 5-HT (7) receptor and beta (2)-adrenoreceptor share in the inhibition of porcine uterine contractility in a muscle layer-dependent manner. *Eur J Pharmacol* 2001; 433: 187-197.
- 12- Peiker G, Mares J, Fleck C, Hasanova 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: 124-125.
- 13- Palomaki 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 44-49.
- 14- Bardon TP, Stander RW. Effect of adrenergic blocking agents and catecholamines in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 226-235.
- 15- Chimura T. Effect of beta-adrenoceptor blockade on parturition and fetal cardiovascular and metabolic system. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1985; 37: 691-695.
- 16- Flier JS, Underhill LH. Adrenergic receptors-evolving concepts and clinical implications. *N Engl J Med* 1996; 334: 580.
- 17- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4997-5001.
- 18- Smith YR, Dombrowski MP, Leach KC, Hurd WW. Decrease in Myometrial beta-adrenergic receptors with prenatal cocaine use. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 357-360.
- 19- Dennedy MC, Houlihan DD, Mc Millan H, Morrison JJ. Beta 2-and beta3- adrenoreceptor agonists: human Myometrial selectivity and effects on umbilical artery tone. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 641-647.
- 20- 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.
- 21- 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: 1644-1650.
- 22- Ingarden J, Dubiel A, Rauluszkiewicz S. The effect of administration of a beta blocker in periparturient mares. *Equine Vet J Suppl* 1998; 27: 19-20.
- 23- Ziolkowski K. Induction of labor in prolonged pregnancy with Propranolol as a personal evaluation. *Pol Tyg Lek* 1994; 49: 184-185.
- 24- Sanches-Ramos L, Quillen MJ, Kaunitz AM. Ranomized trial of oxytocin alone and with Propranolol in the management of dysfunctional labor. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 517-520.
- 25- Adamson K, de la Vega A, Santiago P. Reduction in the cesarean section rate in nulliparous patients after administration of intravenous Propranolol. PR. *Health Sci J* 1999; 18: 5-8.
- 26- Bertran G. Katzung. Clinical pharmacology 1998, Appleton publication, USA.
- 27- American College of Obstetrician and Gynecologists Task Force on Cesarean Delivery Rate: Evaluation of cesarean delivery. 2000 June.