

## کار آزمایی بالینی مقایسه اثر ایزوسوربایدی نیترا ت خوراکی و واژینال به صورت سرپایی در آماده سازی سرویکس قبل از اینداکشن در بارداری ترم

سمیه موخواه\* (M.Sc)، فیروزه احمدی (M.D)

گروه تصویربرداری تولید مثل، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل، پژوهشگاه  
رویان جهاددانشگاهی، تهران، ایران

### چکیده

سابقه و هدف: آماده سازی سرویکس برای انجام زایمان یکی از موضوعات مهم در مامایی به شمار می رود. ایزوسوربایدی نیترا ت (Isosorbide dinitrate, ISDN) یکی از گزینه های مهم برای آماده سازی سرویکس مطرح شده است ولی در خصوص روش تجویز آن هنوز اختلاف نظر وجود دارد. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر ISDN به دو صورت واژینال و خوراکی، برای آمادگی سرویکس انجام شده است.

مواد و روش ها: در کار آزمایی بالینی Non-blind حاضر، ۹۹ زن باردار نولی پار با حاملگی های ترم یا طول کشیده، انتخاب شدند و به طور تصادفی و با روش تخصیص تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه های مداخله شامل یک گروه ISDN واژینال (۵۰ نفر، ۴۰ mg) و یک گروه ISDN خوراکی (۴۹ نفر، ۲۰ mg) می باشد. میزان رسیده شدن سرویکس بر اساس سیستم امتیازدهی بی شباب قبل از مصرف دارو و ۲۴ ساعت پس از مصرف دارو اندازه گیری شد.

یافته ها: پس از ۲۴ ساعت امتیاز بی شباب در هر یک از گروه های ISDN واژینال و ISDN خوراکی به طور معنی داری افزایش داشته است ( $p < 0.001$ ). هر دو گروه ها از نظر روش ختم بارداری و دلایل سزارین، مورد مقایسه قرار گرفتند و اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $p < 0.05$ ). طول مدت القا تا فاز دوم زایمان در دو گروه مقایسه شد. اگرچه از نظر طول مدت فاز فعال تا زایمان و طول مدت فاز دوم بین دو گروه اختلاف معناداری مشاهده نشد، بین طول مدت القا تا فاز فعال زایمان در دو گروه اختلاف معناداری مشاهده شد ( $p < 0.001$ ) و همچنین طول مدت القا تا فاز فعال زایمان در گروه ISDN واژینال کوتاه تر از گروه ISDN خوراکی بود (۳/۷ ساعت در مقایسه با ۴/۸ ساعت).

نتیجه گیری: تجویز واژینال ISDN در رسیده شدن سرویکس اثربخش بوده و به نظر می رسد به کار بردن آن می تواند به صورت مطمئن باشد.

### واژه های کلیدی: آمادگی دهانه رحم، ایزوسوربایدی نیترا ت، بارداری طولانی مدت

#### مقدمه

است. کاهش میزان مطلوب بودن سرویکس یا امتیاز بی شباب، منجر به کاهش فزاینده ی میزان موفقیت القاء می شود و با عدم موفقیت القاء، احتمال عدم پیشرفت لیبر، افزایش خطر کوریو آمیونیوت و سزارین افزایش می یابد. بنابراین پژوهش قابل توجهی بر روی روش های گوناگون آماده کردن سرویکس پیش از تحریک انقباض رحم انجام شده است [۳،۲]. بر اساس شواهد موجود، امتیاز بی شباب ۴ یا کم تر

طی فرآیند زایمان سرویکس باید نرم، قابل نفوذ و با سهولت بیش تری قابل اتساع شود. تغییرات دهانه رحم در زمان آماده شدن سرویکس از جمله عواملی است که در ارزیابی سرویکس جهت انجام اینداکشن مورد استفاده قرار می گیرد [۱]. تعداد زیادی از زنان باردار از اندیکاسیون برای القاء برخوردار هستند اما وضعیت سرویکس آن ها نامطلوب

نشان‌گر نامطلوب بودن سرویکس است و ممکن است جزء موارد اندیکاسیون آماده کردن سرویکس باشد [۴].

آماده شدن سرویکس، پیش‌نیاز یک زایمان طبیعی و بدون عارضه است. روند آماده شدن سرویکس یک پروسه التهابی است که واسطه‌های زیادی در آن دخیل هستند که باعث دوباره شکل‌گیری (Remodelling) اجزای بافتی سرویکس می‌شود که این پروسه را می‌توان توسط عوامل دارویی تحریک کرد [۵]. مطالعات زیادی جهت آماده‌سازی سرویکس با روش‌های مختلف انجام شده است [۴-۷]. نرم‌سازی سرویکس با خانواده پروستاگلاندین‌ها سبب کاهش زمان بستری تا زایمان و در نتیجه کاهش هزینه و خدمات بهداشتی می‌گردد. به‌طور کلی روش‌های آماده‌سازی سرویکس به دو شکل دارویی (شامل آنالوگ‌های پروستاگلاندین) و غیر دارویی یا مکانیکی (شامل کاتتر ترانس سرویکال، اتساع‌دهنده‌های هیگروسکوپیک سرویکس و برهنه‌سازی پرده‌های جنینی) طبقه‌بندی می‌شود [۳، ۴، ۱۰-۷]. روش‌های مکانیکی مانند استفاده از کاتتر فولی و لامیناریا سال‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند و در کارآزمایی بالینی متعددی کارآمدی آن‌ها با یک‌دیگر و یا در مقایسه با روش‌های دارویی مقایسه شده است [۹]. استفاده از پروستاگلاندین‌ها به صورت مختلف شیاف، قرص و ژل نتایج گوناگونی به همراه داشته است [۱۰]. چنان‌چه نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد پروستاگلاندین‌ها به‌دلیل ایجاد انقباضات رحمی، با پیامدهای ناگوار مادری و جنینی همراه هستند [۱۱، ۱۲]. به همین دلیل هنوز به عنوان یک روش بی‌خطر و ایمن محسوب نمی‌شود. در نتیجه ایده‌آل آن است عواملی برای القا و آماده‌سازی سرویکس، استفاده شوند که با حداقل عوارض نامطلوب بر مادر و جنین، سبب تغییرات سرویکس شوند [۱۳]. عوامل دارویی متعددی برای القا و آماده کردن سرویکس پیشنهاد شده‌اند که شامل موارد زیر می‌باشند: اکسی‌توسین، کورتیکواستروئیدها، استروژن و ریلکسین [۱۴، ۱۵].

اخیراً داروهای آزادکننده اکسید نیتریک که یک عامل شل‌کننده وابسته به اندوتلیوم و یک واسطه بیولوژیک مهم در

بدن انسان محسوب می‌شود مورد توجه قرار گرفته است. اکسید نیتریک یک گاز رادیکال آزاد است که به عنوان شکل‌کننده عضلات صاف عروق، عضلات صاف معده و میومتر محسوب می‌شود. در مامایی از آزادکننده‌های اکسید نیتریک برای درمان زایمان پره ترم، شل کردن حاد رحم برای خروج آسان جنین، خروج دستی جفت و برای بهبود جریان خون جنین استفاده شده است [۱۹-۱۶]. نقش اثبات شده دیگر این عوامل، خصوصیت فیزیولوژیکی آماده‌سازی سرویکس در مراحل پیشرفته حاملگی، است [۲۰، ۲۱]. در تحقیقاتی که انجام شده است کاربرد واژینال آزادکننده‌های اکسید نیتریک بر روند آماده‌سازی سرویکس قبل از القای زایمان موثر بوده است. نیتریک اکساید به صورت مستقیم و هم از طریق تحریک پروستاگلاندین و سیکلواکسیژناز (Cyclooxygenase-2, COX2) و آزادسازی سیتوکاین‌ها، و هم‌چنین دوباره مرتب‌سازی کلاژن‌های سرویکس، سبب نرم شدن سرویکس می‌شوند [۲۰].

در نتیجه این عوامل بدون ایجاد عوارضی مانند دیسترس جنینی، سرویکس را برای زایمان آماده می‌کنند [۱۷]. مطالعات قبلی انجام شده بر نمونه‌های انسانی و حیوانی نشان می‌دهد که عوامل اکسید نیتریک در حاملگی بی‌خطر هستند [۱۳، ۲۲، ۲۳]. و در مقایسه با پروستاگلاندین‌ها، فرآورده‌های اکسید نیتریک بیش‌تر سبب مهار فعالیت رحمی و افزایش جریان خون رحم می‌شوند [۹]. و تنها خطر بالاتر این عوامل مربوط به دیلاتاسیون عروق رحم و به‌دنبال آن افت فشار خون مادر است که در صورتی‌که شدید باشد منجر به هیپوکسی جنین می‌شود [۱۳]. با این حال هنوز سوالات متعددی در خصوص نحوه تجویز و یا دوز تجویز آن وجود دارد که به خوبی پاسخ داده نشده است و به همین دلیل لزوم انجام تحقیقات بیش‌تر در این زمینه ضروری به‌نظر می‌رسد. شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند دوز ۲۰ یا ۴۰ میلی‌گرم ایزوسورباید مونونیترات علاوه بر بی‌خطر بودن، سبب آمادگی قابل توجه سرویکس در اواخر سه ماهه سوم حاملگی می‌شوند و تنها عارضه علامت‌دار این دارو، سردرد به‌همراه

برای میزوپروستول باشد و عوارض جانبی آن در حدی ناچیز است که قابل اغماض می‌باشد [۲۶].

با در نظر گرفتن این‌که ISDN واژینال در مقایسه با ایزوسورباید منونیترات، طول اثر کوتاه‌تری دارد (نیمه عمر ۵۰ دقیقه در مقایسه با ۴-۵ ساعت)، تجویز این دارو می‌تواند به منظور آمادگی سرویکس در هنگام زایمان صورت می‌گیرد و با توجه به این‌که ایزوسورباید دی‌نیترات می‌تواند یک جایگزین خوبی برای آماده‌سازی دهانه رحم در مقایسه با آنالوگ‌های پروستاگلاندین‌ها باشد، محققان به دنبال یافتن بهترین راه تجویز آن (واژینال یا خوراکی) می‌باشند. بر اساس جستجوی حاضر، مطالعه‌ای که در آن این روش را مورد مقایسه قرار داده وجود ندارد لذا در این مطالعه سعی شده است که اثربخشی نحوه تجویز خوراکی و واژینال ایزوسورباید دی‌نیترات در آماده‌سازی دهانه رحم مورد ارزیابی قرار گیرد.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی Non-blind است که در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسیده است (NCT01108157) و هم‌چنین توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی ایران به تایید رسیده است (شماره مجوز: ۲۰۱۴). در کارآزمایی بالینی حاضر زنان باردار مراجعه‌کننده به بخش مامایی بیمارستان شهید اکبرآبادی طی سال ۱۳۹۲، با نمونه‌گیری به روش تصادفی آسان بر اساس معیارهای ورود و خروج پس از مشاوره و کسب رضایت‌نامه کتبی در یکی از دو گروه قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل مادران نولی‌پار، سن حاملگی بیش‌تر از ۴۰ هفته و چهار روز، بی‌شاب امتیاز کم‌تر از ۵، تک‌قلوی، پرزانتاسیون سفالیک، عدم منع مصرف ISDN، سابقه سزارین قبل یا هر گونه اسکار رحمی، هر گونه بیماری زمینه‌ای و رضایت کتبی برای ورود به مطالعه بود. موارد خروج از مطالعه شامل وجود آبریزش، خونریزی واژینال، عدم تحمل ISDN

افزایش ضربان قلب مادر است و در نهایت سبب افت فشار خون سیستول و دیاستول مادر می‌شود (به ترتیب ۱۵ و ۱۶ میلی‌متر جیوه) علاوه بر آن تجویز واژینال نیتریک اکسیدها مانند ایزوسورباید منونیترات، تاثیر نامطلوبی بر مقاومت شریان نافی، ضربان قلب و به‌دنبال آن عوارض نامطلوب بر لیبر و زایمان (خونریزی در زمان زایمان) ندارند [۱۳].

در مطالعه‌ای ایزوسورباید منونیترات به میزان ۴۰ میلی‌گرم به فواصل ۱۶ ساعته تا ۳ دوز قبل از بستری استفاده شد. به‌دلیل جذب آهسته سیستمیک آن از راه واژن، این فاصله کافی به نظر می‌رسید [۲۴]. در مطالعه دیگری از ۶۰ میلی‌گرم ایزوسورباید منونیترات به فاصله ۲۴ ساعت تا دو دوز قبل از بستری استفاده شد. محققین انتظار داشتند که بعد از ۲۴ ساعت اول نرم شدن سرویکس شروع شود و در طی ۴۸ ساعت به اوج برسد. در اکثر این مطالعات عمدتاً از ایزوسورباید منونیترات خوراکی استفاده شده است و به نظر می‌رسد میزان نامناسب جذب کافی توسط واژن و سرویکس ممکن است اثربخشی این ترکیب را مورد سوال قرار دهد. تاکنون مطالعات معدودی به بررسی مقایسه تاثیر ایزوسورباید دی‌نیترات واژینال و میزوپروستول بر آمادگی سرویکس پرداخته‌اند [۲۷-۲۵]. چنان‌چه در یک مطالعه به‌منظور بررسی آمادگی سرویکس در حاملگی ترم زنان، ایزوسورباید دی‌نیترات واژینال (۴۰ میلی‌گرم) و میزوپروستول (۲۵ میکروگرم)، هر ۴ ساعت و حداکثر تا ۲ دوز، تجویز شد. نتایج این مطالعه نشان داد ایزوسورباید دی‌نیترات واژینال در مقایسه با میزوپروستول کارایی مشابهی دارد و با خطرات کم‌تری همراه است و ممکن است جایگزین مناسبی برای میزوپروستول در آمادگی سرویکس زنان باشد. مزیت عمده ایزوسورباید دی‌نیترات این است که سبب تحریک انقباضات رحمی نمی‌شود و برای مادر و جنین بی‌خطر است و هم‌چنین می‌تواند در بیماران سرپایی تجویز شود [۲۵]. نتایج مطالعه دیگری با همین هدف نشان داد تجویز ایزوسورباید دی‌نیترات قبل از جراحی زنان و به‌دنبال سقط می‌تواند جایگزین مناسبی

## نتایج

در ابتدا ۹۹ زن باردار با حاملگی ترم و پست ترم، با توجه به معیارهای ورود و خروج از مطالعه به طور تصادفی در یکی از دو گروه شامل ۵۰ زن در گروه مداخله با ISDN و ۴۹ زن در گروه مداخله با ISDN خوراکی وارد مطالعه شدند (نمودار ۱). در مطالعه حاضر سن زنان، سن حاملگی، شاخص توده بدن زنان، امتیاز بی‌شاپ در شروع مطالعه و ۲۴ ساعت پس از مداخله در هر یک از گروه‌ها مورد بررسی قرار گرفت. هم‌چنین موارد دیگری از قبیل زمان طول کشیده از القا تا فاز فعال زایمان، زمان طول کشیده از فاز فعال تا زایمان، طول مدت فاز دوم زایمان، نحوه ختم بارداری (زایمان طبیعی یا سزارین)، علت سزارین و عوارض جانبی مربوط به مصرف داروها در هر یک از گروه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. در نهایت مقادیر به دست آمده از هر یک از گروه‌ها با گروه دیگر مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفت. جدول ۱ توزیع سنی مادران مورد مطالعه در دو گروه را نشان می‌دهد. متوسط سن مادران در گروه ISDN و ۴۱/۰۰±۰/۳۳ و ۲۵/۵±۵/۱ سال و در گروه ISDN خوراکی ۲۶/۸±۴/۶ سال بود. متوسط سن حاملگی مادران مورد مطالعه در گروه ISDN و ۴۱/۰۰±۰/۳۳ هفته و در گروه ISDN خوراکی ۴۱/۰۰±۰/۳۶ بود. دو گروه از نظر موارد توزیع سنی مادران و متوسط سن حاملگی همگن بوده و به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند (به ترتیب  $p=0/109$  و  $p=0/175$ ).

در جدول ۲ امتیاز بی‌شاپ مادران در شروع مطالعه آورده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود امتیاز بی‌شاپ آن‌ها در شروع مطالعه مشابه بوده و به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری ندارند ( $p=0/86$ ). در مقایسه با شروع مداخله امتیاز بی‌شاپ ۲۴ ساعت بعد از مداخله در هر یک از گروه‌ها به طور مجزا، افزایش داشته است. هر چند متوسط افزایش امتیاز بی‌شاپ بعد از مداخله در گروه ISDN و ۴۱/۰۰±۰/۳۳ و ۲۵/۵±۵/۱ سال و در گروه ISDN خوراکی ۲۶/۸±۴/۶ سال بود. دو گروه از نظر موارد توزیع سنی مادران و متوسط سن حاملگی همگن بوده و به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند (به ترتیب  $p=0/109$  و  $p=0/175$ ).

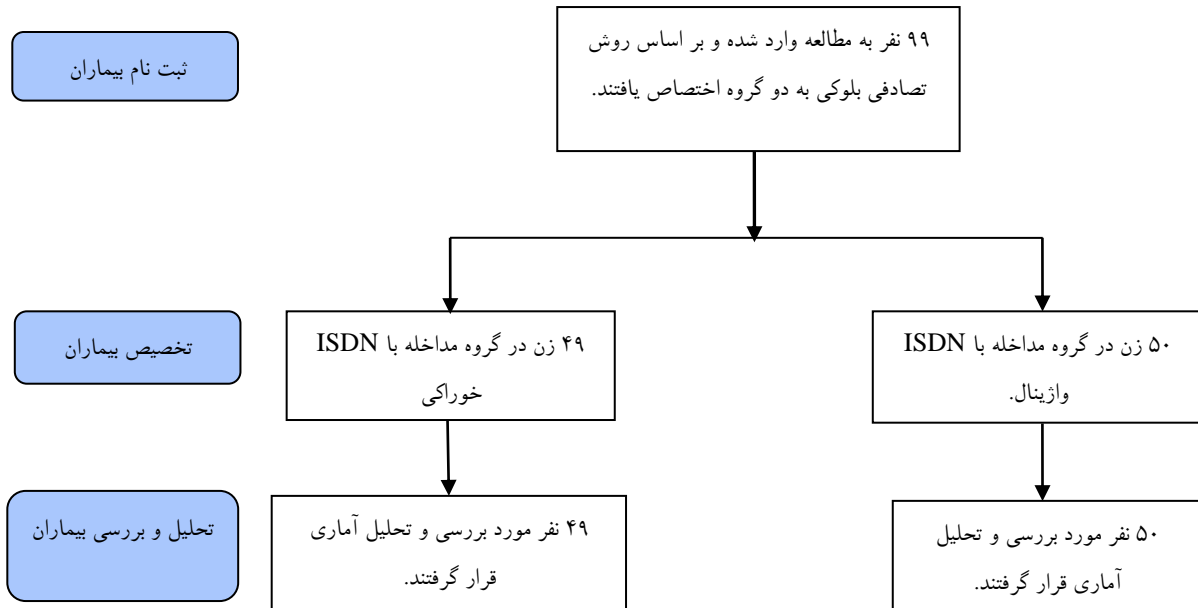
درد زایمانی، اولیگوهاییدروآمینوس، IUGR و Non-reassurance FHR می‌باشد.

زنان بر اساس روش تخصیص تصادفی در یکی از دو گروه قرار گرفتند. ۵۰ زن باردار در گروه ISDN و ۴۹ زن (تولید شرکت دارویی تولیددارو) با دوز ۴۰ mg و ۴۹ زن باردار در گروه ISDN خوراکی (تولید شرکت دارویی تولیددارو) با دوز ۲۰ mg این بیماران می‌بایست شرایط خروج از مطالعه را نداشته باشند و NST (None Stress Test) ری‌اکتیو و سونوگرافی Biophysical Profile (BPP) نرمال داشته باشند زمانی که دارو تجویز می‌شد در بخش اورژانس بیمارستان ۴ ساعت تحت نظر می‌ماندند و سپس ترخیص می‌شدند و کلیه افراد ۲۴ ساعت بعد به منظور اندازه‌گیری نمره Bishop مراجعه می‌کردند.

اینداکشن با ۱۰ واحد سنتوسینون در ۱۰۰۰ رینگ لاکتات که با ۲/۵ mu/min شروع شده و هر ۲۰ دقیقه دوز ۲ برابر و تا ۶۰ قطره در دقیقه ادامه داده شد. سپس فاصله زایمان تا شروع اینداکشن اندازه‌گیری شد. ضمناً در صورت ایجاد سردرد بعد از تجویز ISDN استامینوفن تجویز شد. اگر انقباضات مناسب ایجاد نشد مجدداً به بخش پری‌ناتال جهت تریال لیبر روز بعد به اتاق زایمان منتقل گردید. در صورت وجود انقباضات مناسب پس از ۱۲ ساعت که تغییری در بی‌شاپ اسکور ایجاد نشد اینداکشن قطع شده و پس از اتمام انقباضات به بخش منتقل شده و مجدد روز بعد جهت ادامه لیبر به اتاق زایمان انتقال می‌یافت.

داده‌های این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 17 تجزیه و تحلیل شد. داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار و فراوانی نشان داده شده است. برای مقایسه داده‌های کمی با توزیع نرمال از آزمون‌های مربوط به آنالیز دو گروهی استفاده شد. هم‌چنین برای مقایسه داده‌های کیفی بین دو گروه از روش آماری Chi square و برای سایر موارد مورد مقایسه از روش تحلیل T-Test استفاده گردید. سطح معنی‌داری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

شروع فاز فعال زایمان آورده شده است که به لحاظ آماری اختلاف معنی داری مشاهده می شود ( $p < 0.001$ ). مدت زمان کم تر بود. مربوط به گروه ISDN واژینال در مقایسه با ISDN خوراکی



شکل ۱. خلاصه نحوه تخصیص بیماران به دو گروه دریافت کننده ISDN واژینال، خوراکی

P	ISDN خوراکی	ISDN واژینال	مشخصات قبل از مداخله دارویی در گروه های مورد مطالعه
0.175	25/5±5/1	26/8±4/6	سن، سال (میانگین±انحراف معیار)
0.109	41±0/36	41±0/33	سن حاملگی، هفته (میانگین±انحراف معیار)
0.549	29/4±3/6	29/8±4/2	BMI, kg/m <sup>2</sup> (میانگین±انحراف معیار)
0.86	1/99±1/2	1/98±1/3	امتیاز بی شباب در شروع مطالعه (میانگین±انحراف معیار)

جدول ۱. مشخصات قبل از مداخله دارویی در گروه های مورد مطالعه: توزیع فراوانی افراد بر حسب سن، سن حاملگی، شاخص توده بدنی و امتیاز بی شباب در شروع مطالعه

P	ISDN خوراکی	ISDN واژینال	مشخصات بعد از مداخله دارویی در گروه های مورد مطالعه
0.06	4/42±2/1	5/14±1/7	امتیاز بی شباب ۲۴ ساعت پس از شروع مطالعه (میانگین±انحراف معیار)
0.02	4/8±2/7	3/7±2	زمان طول کشیده از القا تا فاز فعال زایمان، ساعت (میانگین±انحراف معیار)
0.17	3±1/3	2/6±1/6	زمان طول کشیده از فاز فعال تا زایمان، ساعت (میانگین±انحراف معیار)
0.196	47/2±27	40/5±22/3	زمان فاز دوم زایمان، دقیقه (میانگین±انحراف معیار)
0.735	25 (51%)	24 (52%)	سزارین
	24 (49%)	24 (48%)	نحوه ختم بارداری، فراوانی (%)
	6 (24%)	10 (38/5)	دیسترس جنینی
	13 (52%)	13 (50%)	دفع مکنویم
0.108	6 (24%)	3 (11/5)	عدم تناسب لگن و سرجنین
	25	26	علت سزارین، فراوانی (%)
			تعداد کل

جدول ۲. مشخصات بعد از مداخله دارویی در گروه های مورد مطالعه: مقایسه وضعیت مربوط به امتیاز بی شباب ۲۴ ساعت پس از شروع مطالعه، زمان طول کشیده از القا تا فاز دوم زایمان، نوع زایمان و وزن نوزاد

از ملکول‌های داروهای وازودیلاتور متعددی رها می‌شود. NO از بسیاری از داروهای مهم مانند نیتروپروساید، نیترات‌ها و نیترات‌ها آزاد می‌شود [۱۸]. این ماده یک وازودیلاتور قوی در تمام بسترهای عروقی بوده و یک شل‌کننده پر قدرت در بیش‌تر عضلات صاف است. مکانیسم عمل آن در این مورد فعال‌سازی گوانیل سیکلاز و ساخت گوانوزین منوفسفات حلقوی (cGMP) می‌باشد که به نوبه خود موجب دفسفریلاسیون و غیرفعال کردن زنجیره‌های سبک میوزن شده و باعث شل شدن عضله صاف می‌گردد. هم‌چنین این ماده نقش فیزیولوژیک در عمل‌کرد بافت قابل‌نعوظ دارد [۱۹].

همان‌گونه که اشاره شده است مطالعات متعددی سعی کردند اثر نیتریک اکسید را بر روی آماده‌سازی سرویکس قبل از القاء نشان دهند [۲۴، ۳۷-۲۸]. بیش‌تر این مطالعات به مقایسه ایزوسوربايد منونیترات و پروستاگلاندین‌ها بر آمادگی سرویکس پرداخته‌اند و تاکنون مطالعات معدودی در خصوص تاثیر ISDN بر آمادگی سرویکس زنان انجام شده است [۲۷-۲۵]. یافته‌های حاصل از برخی مطالعات نشان می‌دهند مدت زمان زایمان از شروع مداخله در گروه میزوپروستول کوتاه‌تر بوده است و نیاز به القاء نیز در این گروه کم‌تر بوده است. اما به دلیل سختی دسترسی به میزوپروستول در کشور و هزینه بالای آن، خطرات استفاده از میزوپروستول از جمله تاکی‌سیستول و رحم بیش از حد تحریک شده و سایر خطرات بر روی جنین، این دارو همواره باید در شرایط خاص تجویز گردد.

هدف اصلی این مطالعه بررسی اثربخشی دو روش تجویز ایزوسوربايد دی‌نیترات (ISDN) به صورت واژینال و خوراکی در آماده‌سازی سرویکس در هنگام زایمان است. یافته‌های مطالعه حاضر همانند نتایج حاصل از مطالعه قبلی [۲۵] نشان دادند در مقایسه با شروع مداخله امتیاز بی‌شاب ۲۴ ساعت بعد افزایش معنی‌داری داشته است و افزایش مربوط به گروه ISDN واژینال بیش‌تر بوده است.

هم‌چنین توزیع مدت زمان شروع مداخله تا شروع فاز فعال زایمان آورده شده است که به لحاظ آماری اختلاف

توزیع مدت زمان فاز فعال تا مرحله اول زایمان در جدول ۳ آورده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود طول مدت زمان مربوط به گروه ISDN واژینال در مقایسه با ISDN خوراکی کم‌تر بود اما اختلاف مشاهده شده بین دو گروه به لحاظ آماری بی‌معنی است ( $p > 0/05$ ). اختلاف مشاهده شده بین دو گروه ISDN خوراکی و واژینال به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $p = 0/405$ ). به طور متوسط مدت زمان مرحله دوم زایمان در مجموع در حدود ۴۳ دقیقه بوده است. اختلاف مشاهده شده در دو گروه به لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $p = 0/619$ ). در خصوص نحوه ختم بارداری نیز، اختلاف مشاهده شده به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $p = 0/573$ ) (جدول ۳) و علت سزارین در دو گروه بررسی مشابه بوده و اختلاف معنی‌داری مشاهده نمی‌شود ( $p = 0/810$ ).

عارضه جانبی	ISDN واژینال	ISDN خوراکی	P
سردرد	۱۰ (۲۰٪)	۶ (۱۲/۳٪)	۰/۰۰۵
فلاشینگ	۱ (۲٪)	۳ (۶/۱٪)	۰/۱۲۸
تهوع	۲ (۴٪)	-	۰/۳۲۹
افت فشار خون	-	۲ (۴٪)	۰/۱۰۷

جدول ۳- مقایسه عوارض جانبی در دو گروه ISDN واژینال و خوراکی

در جدول ۳ عوارض مصرف ISDN آورده شده است. این عوارض عمدتاً شامل سردرد، فلاشینگ، افت فشار خون و تهوع بود. عارضه سردرد در گروهی که ISDN به صورت واژینال در آن‌ها استفاده شده بود بیش از گروه ISDN خوراکی بود ( $p = 0/005$ ). اختلاف مشاهده شده بین توزیع فراوانی سایر عوارض ISDN در دو گروه به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشت ( $p > 0/05$ ).

## بحث و نتیجه‌گیری

اکسید نیتریک (NO) محصول مشترک متابولیسم آرژنین در بسیاری از یافته‌هاست و به نظر می‌رسد که یک وازودیلاتور پاراکرین مهم است و ممکن است در مرگ سلولی و نقل و انتقالات عصبی نقش داشته باشد [۱۷]. NO هم‌چنین

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تجویز ISDN به صورت واژینال می‌تواند موثرتر از روش خوراکی عمل نماید هر چند که بروز عوارض سردرد کمی در بیمارانی که ISDN به صورت واژینال در آن‌ها مصرف شده است بیش‌تر است ولی قابل ملاحظه نمی‌باشد.

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز واژینال ISDN می‌تواند به طور موثرتری بی‌شباب اسکور را بهبود بخشد در حالی که تجویز خوراکی به دلایل متعدد از جمله متابولیسم کبدی آن کاندیدای خوبی برای آماده‌سازی سرویکس به شمار نمی‌رود. هم‌چنین تجویز واژینال ISDN باعث کوتاه‌تر شدن زمان زایمان و خروج جنین شده که همین امر می‌تواند خطر عوارض احتمالی را بکاهد. برای تایید مصرف ایزوسورباید دی‌نیترا ت برای آمادگی سرویکس در حاملگی زنان نیاز به انجام مطالعات متعدد می‌باشد. با توجه به محدود بودن مطالعاتی که تاکنون در این زمینه انجام شده‌اند، توصیه می‌شود پژوهش‌های بیش‌تری به بررسی تاثیر ایزوسورباید دی‌نیترا ت بر آمادگی سرویکس زنان، طراحی شوند.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری و مساعدت‌های بیمارستان اکبرآبادی تهران در خصوص نمونه‌گیری بیماران سپاسگزاری مینمایند. همچنین از بیمارانی که با انجام این طرح موافقت نموده و وارد مطالعه شدند، تقدیر می‌نمایم.

## منابع

- [1] Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill 2010; chapters 37, 9, 22.
- [2] Neale E, Pachulski A, Whiterod S, McGuinness E, Gallagher N, Wallace R. Outpatient cervical ripening prior to induction of labour. J obstet Gynecol 2002; 22: 634-635.
- [3] Tenore JL. Methods for cervical ripening and induction of labor. Am Fam Physician 2003; 15: 2123-2128.
- [4] Maul H, Mackay L, Garfield RE. Cervical ripening: biochemical, molecular, and clinical considerations. Clin Obstet Gynecol 2006; 49: 551-563.
- [5] Dowswell T, Kelly AJ, Livio S, Norman JE, Alfrevic Z. Different methods for the induction of labour

معنی‌داری مشاهده می‌شود ( $p < 0.001$ ). مدت زمان مربوط به شروع مداخله تا شروع فاز فعال زایمان در گروه ISDN واژینال کم‌تر بود. هم‌چنین در مطالعه دیگری طول مدت لیبر در گروه ISDN در مقایسه با گروه دریافت‌کننده دینوپروستون کم‌تر بود ( $16/3 \pm 1/4$  ساعت در مقایسه با  $20/7 \pm 1/8$  ساعت) و دو گروه از این نظر تفاوت معنی‌دار داشتند ( $p = 0.032$ ) [37] در حالی که در مطالعه دیگری طول مدت تجویز دارو تا شروع فاز فعال در گروه ISDN واژینال در مقایسه با میزوپروستول طولانی‌تر بود [25]. اما نتیجه مطالعه ما از نظر نوع زایمان مطابق با یافته مطالعه مشابه دیگری [25] می‌باشد و اختلاف مشاهده شده بین دو گروه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $p = 0/1$ ). در ارتباط با عارضه سردرد همان‌گونه که در سایر مطالعات قبلی انجام شده بر ایزوسورباید مونونیترا ت خوراکی نشان داده شده است، در مطالعه ما نیز ایزوسورباید واژینال سبب سردرد در زنان شد [24، 30]. در نتیجه مطالعه حاضر نشان می‌دهد هر دو روش تجویز ISDN طی 24 ساعت افزایش معنی‌داری در آماده‌سازی سرویکس (افزایش امتیاز بی‌شباب) داشته‌اند و تجویز واژینال به مراتب اثرات بهتری نیز از روش خوراکی نشان داد. هم‌چنین یافته‌های این مطالعه نشان داد که تجویز واژینال ISDN می‌تواند در مقایسه با تجویز خوراکی ISDN مدت زمان شروع القای زایمان تا مرحله فاز فعال و فاز فعال تا مرحله اول زایمان را کم‌تر کرده ولی تاثیری بر مدت زمان مرحله دوم زایمان نداشته است. نویسندگان این مقاله معتقدند که ISDN داروی ارزان قیمت و در دسترس بدون مشکلات قانونی بوده و می‌تواند جایگزین مناسبی به جای میزوپروستول (در زمان عدم دسترسی به دارو یا موارد منع مصرف آن) باشد. ISDN داروی بی‌خطر بوده که در حال حاضر به صورت سرپایی برای آماده‌سازی سرویکس قابل تجویز می‌باشد و می‌تواند جایگزین مناسبی برای آنالوگ‌های پروستاگلاندین باشد. با این حال هنوز در مورد روش مورد استفاده (واژینال یا خوراکی) اختلاف نظر وجود دارد.

- [24] Collingham JP, Fuh KC, Caughey AB, Pullen KM, Lyell DJ, El-Sayed YY. Oral misoprostol and vaginal isosorbide mononitrate for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 121-126.
- [25] Haghighi L, Homam H, Raoofi Z, Najmi Z. Intravaginal isosorbide dinitrate or misoprostol for cervical ripening prior to induction of labour: A randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 272-276.
- [26] Arteaga-Troncoso G, Villegas-Alvarado A, Belmont-Gomez A, Martinez-Herrera FG, Villagrana-Zesati R, Guerra-Infantea F. Intracervical application of the nitric oxide donor isosorbide dinitrate for induction of cervical ripening: a randomized controlled trial to determine clinical efficacy and safety prior to first trimester surgical evacuation of retained products of conception. *BJOG* 2005; 112: 1615-1619.
- [27] Hidar S, Bouddebous M, Chaïeb A, Jerbi M, Bibi M, Khaïri H. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol versus vaginal misoprostol and isosorbide dinitrate for termination of pregnancy at 13-29 weeks. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 273: 157-160.
- [28] Osman I, MacKenzie F, Norrie J, Murray HM, Greer IA, Norman JE. The 'PRIM' study: a randomized comparison of prostaglandin E2 gel with the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening before the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1012-1021.
- [29] Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized trial of isosorbide mononitrate versus misoprostol for cervical ripening at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78: 139-145.
- [30] Wölfler MM, Facchinetti F, Venturini P, Huber A, Helmer H, Husslein P, Tschugguel W. Induction of labor at term using isosorbide mononitrate simultaneously with dinoproston compared to dinoprostone alone: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1617-1622.
- [31] Bates CD, Nicoll AE, Mullen AB. Serum profile of isosorbide mononitrate after vaginal administration in the third trimester. *BJOG* 2003; 110: 64-67.
- [32] Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized trial of isosorbide mononitrate versus misoprostol for cervical ripening at term. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 78: 139-145.
- [33] Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E2 for cervical ripening at term. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 549-553.
- [34] Duhan N, Gupta S, Dahiya K, Sirohiwal D, Rohilla S. Comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol for cervical ripening in termination of pregnancy between 8 and 12 weeks: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 13.
- [35] Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized trial of isosorbide mononitrate versus misoprostol for cervical ripening at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78: 139-145.
- [36] Abdellah MS, Hussien M, Aboalhassan A. Intravaginal administration of isosorbide mononitrate and misoprostol for cervical ripening and induction of labour: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 25-30.
- [37] Romero-Gutiérrez G, Bernal González OE, Ponce-Ponce de León AL. Comparison of isosorbide dinitrate and dinoprostone for induction of labor in term pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79: 285-291.
- in outpatient settings (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8. <http://www.thecochranelibrary.com>
- [6] Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, Keeton KL. Methods of induction of labour: a systematic Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 1-19.
- [7] Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 266-268.
- [8] Wing DA, Gaffaney CA. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 627-641.
- [9] Gelber S, Sciscione A. Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 642-657.
- [10] Shepherd JH, Knuppel RA. The role of prostaglandins in ripening the cervix and inducing labor. *Clin Perinatol* 1981; 8: 49-62.
- [11] Wing DA. Labor induction with misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 339-345.
- [12] Herabutya Y, O-Prasertsawat P, Pokpirom J. A comparison of intravaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel for ripening of unfavorable cervix and labor induction. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 269-274.
- [13] Nicoll AE, MacKenzie F, Greer IA, Norman JE. Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for preinduction cervical ripening: a randomized controlled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 958-964.
- [14] Kelly AJ, Tan B. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Syst Rev* 2001; 3: CD003246.
- [15] Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003101.
- [16] Bollagragada S, Mackenzie F. A randomized placebo controlled trial of outpatient cervical ripening with isosorbide mononitrate prior to induction of labour. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; 6: 25.
- [17] Ekerhovd E, Bullarbo M, Anderson B. Vaginal administration of nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: A randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1692-1697.
- [18] Buhimuschi I, Ali M, Jan V. Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod* 1996; 11: 1755-1766.
- [19] Väisänen-Tommiska MR. Nitric oxide in the human uterine cervix: endogenous ripening factor. *Ann Med* 2008; 40: 45-55.
- [20] Chwalisz K, Shi SQ, Garfield RE, Beir HM. Cervical ripening in guineapigs after a local application of nitric oxide. *Hum Reprod* 1997; 12: 2093-2101.
- [21] Buhimschi I, Ali M, Jain V, Chwalisz K, Garfield RE. Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labor. *Hum Reprod* 1996; 11: 1755-1766.
- [22] Facchinetti F, Piccinibi F, Volpe A. Chemical ripening of the cervix with intracervical application of sodium nitroprusside: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 2224-2227.
- [23] Monica M, Wolfer, Fabio Facchinetti. Induction of labor at term using isosorbide mononitrate simultaneously with dinoproston compared to dinoprostone alone: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1617-1622.



# Preinduction cervical ripening using oral and vaginal isosorbide dinitrate in patients with term pregnancy : A randomized clinical trial

Somayeh Moukhah (M.Sc)\*, Firoozeh Ahmadi (M.D)

Dept. of Reproductive Imaging, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

(Received: 13 May 2015 ; Accepted: 20 Apr 2016)

**Introduction:** Cervical ripening in labor is one of the most important objects in midwifery. Isosorbide dinitrate (ISDN) is one of the most important agents, which has been proposed for cervical ripening, but there are still controversies regarding its prescription. The present study aimed to assess the effects of vaginal and oral ISDN for preinduction cervical ripening.

**Materials and Methods:** In this non-blinded clinical trial, 99 nulliparous women with term or prolonged pregnancy were selected and were randomly divided into two groups by block randomization. The intervention groups included those received vaginal ISDN (n=50, 40 mg, daily) and oral ISDN (n=49, 20 mg, twice daily). Size of ripening was measured by bishop score before treatment and 24 hours after that.

**Results:** 24 hours after treatment, bishop score was significantly increased ( $P < 0.001$ ) in both the vaginal and oral ISDN groups. Both groups were compared regarding the pregnancy termination and cesarean causes, and no significant difference was found between them ( $P > 0.05$ ). Duration of induction to the second phase of delivery was compared in two groups. Although there was not any significant difference between the two groups in terms of shifting time from the active phase to delivery and duration of the second phase ( $P > 0.05$ ), there was a meaningful difference between two groups in duration from induction to the active phase of delivery ( $P < 0.001$ ). Also shifting time from induction to the active phase of delivery in vaginal ISDN group was shorter than oral ISDN group (3.7 hour versus 4.8 hour).

**Conclusion:** Prescribing vaginal ISDN for cervical ripening was more effective than oral medication, and it seems to be with minimum side effects.

**Keywords:** Cervical Ripening, Isosorbide Dinitrate, Prolonged Pregnancy, Vaginal Absorption

---

\* Corresponding author. Tel: +98 9355386720

so.moukhah@gmail.com