

استفاده از میزوپروستول در مامایی و زنان

دکتر مریم اشرفی*

چکیده :

زمینه و هدف: اولین بار در دنیا از میزوپروستول جهت درمان زخم‌های گوارشی استفاده شد. اما در حال حاضر به‌طور گسترده در رشته زنان و مامایی کاربرد دارد. در واقع در برخی موارد به‌عنوان بهترین روش درمانی و در بعضی موارد جانشین مهم روش‌های اصلی درمان است. دوز موثر دارو بسته به نوع استفاده و شرایط حاملگی از ۲۰ تا ۶۰۰ میکروگرم متفاوت است. نکته مهم در مصرف این دارو انتخاب دوز درمانی مناسب برای دستیابی به اثرات مطلوب همراه با حداقل عوارض جانبی است. در این نوشتار، اطلاعات مبتنی بر شواهد درباره کم‌خطرترین رژیم‌های درمانی و کاربردهای گوناگون آن‌ها در زنان و مامایی ارائه شده است.

واژه‌های کلیدی: میزوپروستول، دوز، حاملگی.

زمینه و هدف

است. روند کند تحقیقات در مورد میزوپروستول و از سویی وجود دلایل اشکار مبنی بر اثربخشی خوب و کم‌خطر بودن این دارو به‌سرعت و قبل از انتشار نتایج مطالعات کلینیکی در درمان‌های زنان و مامایی وارد شد.^۲ همین موضوع باعث پذیرفته شدن این دارو در رژیم ترکیبی میفه پروستون - میزوپروستول توسط FDA جهت ختم بارداری شده است.^۳ در حال حاضر WHO میزوپروستول را به‌عنوان یک داروی اصلی در القا زایمان، ختم بارداری به‌طور طبی و درمان سقط ناقص پذیرفته است. (جدول I) و در برخی کشورهای آفریقایی و کمتر توسعه یافته مانند اوگاندا - اتیوپی - نیجریه به‌عنوان خط اول درمان PPH استفاده می‌شود. اما علی‌رغم تمام دلایل کلینیکی واضح در مورد کاربرد میزوپروستول در بارداری و زایمان هم‌چنان به‌عنوان داروی off-label بوده و در شرکت‌های داروسازی فقط به‌عنوان داروی ضد زخم معده تولید شده و در بروشورهای دارو هیچ اطلاعاتی راجع به مصرف این دارو در زنان و مامایی و دوزهای مناسب آن موجود نیست. همین مسئله در برخی موارد منجر به استفاده از دوزهای بالای دارو خصوصاً در سه ماهه دوم و سوم بارداری و افزایش خطر پارگی رحم شده است. بنابراین برای استفاده موثر از این دارو با حداقل عوارض جانبی اطلاعات مبتنی بر شواهد و راهنمای (Guidline) مناسب

میزوپروستول یک آنالوگ صناعی و پایدار پروستاگلاندین E1 است. اثرات ضد ترشحاتی و محافظتی مخاط دستگاه گوارش دارد. اولین بار در سال ۱۹۷۱ برای پیشگیری از بروز اولسریپیتیک به دنبال مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) به بازار عرضه شد.^۱ اما در حال حاضر بیشترین مصرف آن به‌طور label-off در زنان و مامایی بوده و کمتر برای مورد اصلی استفاده می‌شود. خواص ویژه میزوپروستول باعث کاهش مرگ و میر مادری در مناطق low-resource شده است. قرص‌های میزوپروستول در دمای محیط پایدار بوده و در بسته‌بندی‌های آلومینیومی عمری طولانی دارند. با توجه به کاربرد راحت آن و عدم نیاز به فرد آموزش دیده، حتی در مناطق دور افتاده و توسعه نیافته جهت زنانی که در منزل هم زایمان می‌کنند قابل استفاده است. قرص‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرمی میزوپروستول به شکل، واژینال، رکتال، زیرزبانی یا جویدنی قابل استفاده است. میزان جذب دارو بسته به روش مصرف و دوز دارو متفاوت است. نام تجاری اصلی دارو cytotec از شرکت فایزر (Pfizer) بوده و ابتدا به‌صورت قرص‌های ۶۰۰ میکروگرمی در بسته‌بندی شش عددی جهت استفاده در درمان اولسریپیتیک عرضه شد. اما در حال حاضر انواع ژنریک با اندازه‌های کوچک‌تر (۲۰۰-۱۰۰ میکروگرمی) در بازار موجود

* نویسنده پاسخگو: دکتر مریم اشرفی

* جراح و متخصص زنان، فلوشیپ اروژنیکولوژی، بیمارستان بقیه‌الله

سقط ناقص

تک دوز میزوپروستول خوراکی به میزان ۶۰۰ میکروگرم به اندازه آسپیراسیون با واکيوم موثر بوده و ۹۹٪-۹۵٪ موارد در طول ۱-۲ هفته منجر به سقط کامل می‌شود.^{۱۷-۱۴} در ضمن پذیرش این روش از طرف زنان نسبت به روش جراحی بیشتر است. دو برابر کردن دوز فقط باعث افزایش عوارض جانبی شده و اثربخشی بهتری ندارد.^{۱۸} رژیم پیشنهادی ۶۰۰ میکروگرم میزوپروستول خوراکی به صورت تک دوز برای حاملگی با سائز رحم ۱۲ هفته یا کمتر است.^{۱۹} ۱-۲ هفته بعد در صورت نیاز، می‌توان تکرار کرد. (پس از انجام سونوگرافی)

ختم بارداری در ۳ ماهه دوم (با جنین زنده)

در اوایل سه ماهه دوم ختم بارداری به روش D&C و یا ساکشن امکان‌پذیر است اما در اواخر سه ماهه دوم باید دیلاتاسیون کامل سرویکس و خارج کردن جنین (Extraction) انجام شود. این روش عوارض جدی می‌تواند به همراه داشته باشد مانند پارگی سرویکس، پارگی رحم، آسیب به احشا شکمی. ختم بارداری به روش طبی کم‌خطرتر بوده و هم‌چنین در مواردی مانند آنومالی‌های جنینی می‌توان به نمونه مناسبی جهت بررسی پاتولوژی و هیستولوژی دست یافت. اساس پروتکل WHO ترکیب میفیه پریستون و یک آنالوگ پروستاگلاندین می‌باشد.^{۲۰} اما به نظر می‌رسد میزوپروستول هم به تنهایی موثر بوده و رژیم‌های با دوز ۲۰۰-۶۰۰ میکروگرم و با فواصل زمانی مختلف پیشنهاد شده است. در یک مطالعه کلینیکی تصادفی (RCT) سه رژیم مختلف برای ختم بارداری سه ماهه دوم (۲۶-۱۴ هفته) مقایسه شده و نشان داده شد که مصرف ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال هر شش ساعت بهترین رژیم از نظر فاصله زمانی شروع دارو تا زمان زایمان بوده و نسبت به دوز ۶۰۰ میکروگرم عوارض جانبی کمتری داشته است.^{۲۲}

در حال حاضر رژیم پیشنهادی با توجه به حداکثر اثربخشی و حداقل عوارض جانبی ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال هر چهار ساعت و حداکثر پنج دوز است. البته ممکن است در هفته‌های پایین‌تر دوز بیشتر و هفته‌های آخر سه ماهه دوم دوز کمتری مورد نیاز باشد. پارگی رحم از عوارض خطیر و نادر است که عمدتاً در زنان چندزا با سابقه قبلی سزارین رخ می‌دهد. هنوز رژیم مناسبی در این‌گونه موارد پیشنهاد نشده و مطالعات بیشتری لازم است.

برای هر اندیکاسیون لازم است. در سال ۲۰۰۷ یک گروه از متخصصین از طرف WHO در ایتالیا به بررسی این مسئله پرداخته و نتیجه آن جدول راهنمایی (Guidline) بود که در همان سال منتشر شد. (گروه متخصصین Bellagio)

ختم بارداری در سه ماهه اول

در طول دو دهه گذشته بهترین روش ختم بارداری سه ماهه اول واکيوم آسپیراسیون (تخلیه مکشی) و یا دیلاتاسیون و کورتاژ (D&C) بوده است. اخیراً استاندارد طلایی ترکیب میزوپروستول و میفیه پریستون است.^۵ کاهش فاصله زمانی بین مصرف میفیه پریستون و میزوپروستول از ۴۸ ساعت به ۲۴ ساعت نقشی در افزایش اثربخشی آن نداشته و میزان موفقیت این رژیم در القا سقط به‌طور کامل ۹۲/۴٪ است.^۵ استفاده از میزوپروستول به تنهایی ۹۰٪-۸۰٪ موارد منجر به سقط کامل می‌شود. در یک مطالعه جدید دو روش استفاده از تک دوز میزوپروستول به میزان ۸۰۰ میکروگرم و واکيوم آسپیراسیون مقایسه و اثربخشی آن‌ها تقریباً یکسان گزارش شد (۹۴٪-۹۵٪) اما عوارض جانبی در گروه میزوپروستول کمتر بود.^۶ استفاده واژینال موثرتر از روش زیر زبانی است.^۷ بنابراین در نوع زیرزبانی دوزها باید با فاصله کمتری نسبت به واژینال استفاده شوند. رژیم پیشنهادی ۸۰۰ میکروگرم واژینال هر ۱۲ ساعت تا حداکثر سه دوز است.^۸

سقط فراموش شده

روش درمانی سنتی، ساکشن کورتاژ یا دیلاتاسیون کورتاژ است. اما در چندین مطالعه درمان طبی هم به همان اندازه موثر و در ضمن بی‌خطر گزارش شده است.^۹ مصرف ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول به روش واژینال یا زیر زبانی به یک اندازه موثر است در ضمن این‌که فاصله بین مصرف تا دفع جنین در روش واژینال کوتاه‌تر است.^{۱۰} استفاده زیرزبانی میزوپروستول با دوز ۸۰۰ میکروگرم نسبت به روش واژینال عوارض جانبی بیشتری دارد.^{۱۱} دیده شده که دوز کمتر (۶۰۰ میکروگرم) هم تقریباً اثربخشی برابر داشته و ۸۶٪ منجر به سقط می‌شود.^{۱۲} بنابراین بهترین رژیمی که در حال حاضر پیشنهاد می‌شود، ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال هر سه ساعت و حداکثر دو دوز یا ۶۰۰ میکروگرم میزوپروستول زیرزبانی هر سه ساعت تا حداکثر دو دوز است.^{۱۳} فاصله زمانی بین مصرف دارو تا دفع جنین ممکن است تا دو هفته طول بکشد، بنابراین بیمار باید دو هفته بعد مورد ارزیابی قرار گیرد.

ساعت پیشنهاد می‌شود. استفاده از میزوپروستول خوراکی هم بسیار موثر بوده و هم نسبت به روش واژینال سهولت استفاده بیشتری دارد.

در جمع از ۵۶ مطالعه، مشخص شده میزوپروستول خوراکی موثرتر از داینوپروستون بوده ولی خطر هیپراستیمولیشن بیشتر است.^{۳۱} به‌دست آوردن ۲۰-۲۵ میکروگرم میزوپروستول با خوردن یک قرص ۱۰۰ یا ۲۰۰ بسیار مشکل بوده و در ۵۸٪ موارد فقط به ۱۰٪ دوز مورد نیاز می‌رسیم بنابراین روش مناسب برای رسیدن به این دوز تجویز میزوپروستول از طریق یک محلول خوراکی است. در این روش یک قرص ۲۰۰ میکروگرمی در ۲۰۰ سی‌سی آب حل شده و هر دو ساعت ۲۰ سی‌سی تا حداکثر ۱۲ دوز به بیمار داده می‌شود. در این روش خطر هیپراستیمولیشن فاصله زمانی از القا تا زایمان و میزان سزارین اورژانس نسبت به داینوپروستون واژینال کمتر است.^{۳۱} مطالعه مقایسه‌ای بین روش واژینال و محلول خوراکی میزوپروستول کم بوده و فقط یک مطالعه در دسترس است که نشان می‌دهد اثربخشی برابر میزوپروستول واژینال نسبت به محلول خوراکی در القا زایمان با میزان هیپراستیمولیشن کمتر در روش خوراکی بوده است.^{۳۲} خطر پارگی رحم در صورت استفاده از میزوپروستول در زنان با سابقه اسکار رحمی حدود ۱۲-۶٪ است^{۳۶،۳۷} و در حال حاضر استفاده از میزوپروستول در این زنان کنترااندیکاسیون دارد.

پیشگیری از خون‌ریزی پس از زایمان

در کشورهای در حال توسعه خون‌ریزی پس از زایمان (PPH) اولین علت مرگ و میر مادری بوده و در مجموع علت ۲۵٪ مرگ مادر در کل دنیا است.^{۳۸} در چند مطالعه کوچک اثربخشی اکسی‌توسین و میزوپروستول خوراکی جهت پیشگیری از خون‌ریزی پس از زایمان بررسی شده و نتایج نشان می‌دهد میزوپروستول به اندازه اکسی‌توسین در پیشگیری از خون‌ریزی موثر است. اما در یک مطالعه بزرگ چند مرکزی با ۲۰۰۰۰ نمونه بین ۶۰۰ میکروگرم میزوپروستول خوراکی و ۱۰ واحد اکسی‌توسین مقایسه شد و نتایج نشان داد که خون‌ریزی شدید پس از زایمان (بیش از ۱۰۰۰cc) در زنانی که میزوپروستول مصرف کردند بیشتر بوده (۱۲٪، ۴۷۵٪).^{۳۹} بنابراین اکسی‌توسین هم‌چنان به‌عنوان داروی خط اول جهت پیشگیری از PPH پیشنهاد می‌شود.^{۴۰} نشان داده شده که در مناطقی که زایمان به‌طور سنتی و بدون حضور ماما یا پزشک انجام شده و مدیریت فعال مرحله سوم زایمان و استفاده از

مرگ داخل رحمی (IUFD)

طیف گسترده‌ای از روش‌های ختم بارداری با استفاده از میزوپروستول برای جنین IUFD در سه ماهه دوم و سوم گزارش شده است. دیده شده سن بارداری بیشتر و IUFD هر دو باعث کاهش دوز موثر میزوپروستول می‌شوند.^{۲۴} فاصله زمانی از شروع دارو تا دفع جنین در صورت مصرف میزوپروستول به روش زیربانی کمتر از واژینال یا خوراکی است.^{۲۵} ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول خوراکی نسبت به ۲۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال سریع‌تر اثر می‌کند ولی عوارض جانبی بیشتری دارد.^{۲۶} بنابراین روش واژینال در درمان IUFD ارجح است. دوز پیشنهادی با توجه به سن بارداری متفاوت بوده و به روش زیر است:

۱۷-۱۳ هفته، ۲۰۰ میکروگرم واژینال هر شش ساعت تا ماکزیمم چهار دوز
۲۶-۱۸ هفته، ۱۰۰ میکروگرم واژینال و ماکزیمم چهار دوز هر شش ساعت.

بیشتر از ۲۷ هفته ۵۰-۲۵ میکروگرم هر شش ساعت تا حداکثر شش دوز.^{۲۷}

اگر اولین دوز انقباضات موثر ایجاد نکرد دوز بعدی را می‌توان دو برابر کرد. با توجه به خطر پارگی رحم، در زنان با سابقه سزارین، باید با دوز کمتر شروع کرد و در صورت عدم پاسخ مناسب دوز دو برابر شود.

القا زایمان با جنین زنده

القا زایمان با روش‌های طبی و مکانیکی مختلف امکان‌پذیر است. در حال حاضر استاندارد طلایی برای نرم کردن سرویکس داینوپروستون واژینال است. با جمع‌بندی ۷۰ مطالعه در مورد بررسی میزوپروستول بر القا زایمان، معلوم شد که میزوپروستول واژینال موثرتر از داینوپروستون و اکسی‌توسین یا اکسی‌توسین به تنهایی در القا زایمان است.^{۲۸}

اما میزان هیپراستیمولیشن و دفع مکنونیوم جنین با دوزهای بیش از ۲۵ میکروگرم بیشتر می‌شود.

این‌که دفع مکنونیوم در جنین ناشی از اثر مستقیم دارو بر دستگاه گوارش جنین است یا ناشی از تحریک بیش از حد رحم هنوز مشخص نیست. در چند مطالعه جدید که توسط شرکت‌های داروسازی انجام شده قرص ۲۵ میکروگرم میزوپروستول با قرص‌های آهسته رهش واژینال داینوپروستون ۳mg مقایسه شده که هر دو اثری برابر داشتند.^{۲۹،۳۰} بنابراین در حال حاضر میزوپروستول واژینال ۲۵ میکروگرم هر شش

Table- 1: Summary of recommendations from the World Health Organisation on the use of misoprostol for various reproductive health Indications

	On WHO model list of essential medicines 62 for this indication?	Text of WHO advice
First trimester Termination of pregnancy (induced abortion)	YES	The following methods are preferred for early abortion: – Manual or electric vacuum aspiration – Medical method of abortion- a combination of mifepristone followed by a prostaglandin such as misoprostol or gemeprost, for up to nine completed weeks since last menstrual period. Misoprostol is the prostaglandin of choice for most settings since it is cheap and does not require refrigeration. ²⁰
Early fetal demise (missed abortion)	NO	Formal recommendations not available for this indication.
Incomplete miscarriage (abortion)	YES	No formal recommendations available for this indication, but WHO textbook teaches use of MVA, with misoprostol or oxytocin as adjuncts. ⁶³
Second trimester Termination of pregnancy (induced abortion)	YES	'...the following methods are preferred: – Dilatation and evacuation (D&E), using vacuum aspiration and forceps; – Mifepristone followed by repeated doses of a prostaglandin such as misoprostol or gemeprost; – Prostaglandins alone (misoprostol or gemeprost), in repeated doses.' ²⁰
Third trimester Intrauterine fetal death	NO	No formal recommendations available for this indication, but WHO textbook teaches use of expectant management, prostaglandins, misoprostol, oxytocin or transcervical Foley. ⁶³
Induction of labour	YES	Formal recommendations not available for this indication, but WHO textbook teaches use of oxytocin, prostaglandins and transcervical Foley, with misoprostol only in specific situations. ⁶³
Prevention of postpartum haemorrhage	NO	'Skilled attendants should offer oxytocin for prevention of PPH in preference to oral misoprostol. Misoprostol can be used where no skilled birth attendants are available (without the other active management components)' ⁴⁵
Treatment of postpartum haemorrhage	NO	Formal recommendations not available for this indication, but WHO textbook only recommends oxytocin ergometrine and prostaglandin F2a – misoprostol is not mentioned. ⁶³ Formal WHO guidelines available soon.
Gynaecology Cervical priming	NO	Prior to uterine evacuation misoprostol, mifepristone or gemeprost are 'recommended for durations of pregnancy over nine completed weeks for nulliparous women, for women younger than 18 years old and for all women with durations of pregnancy over 12 completed weeks' ²⁰

میزوپروستول در درمان خون‌ریزی پس از زایمان انجام شده است. در سه مطالعه کلینیکی (RCT) اثر میزوپروستول همراه با اکسی‌توسین در برابر اکسی‌توسین به تنهایی بررسی شد. نتایج به‌دست آمده به نفع استفاده از میزوپروستول در کاهش میزان خون‌ریزی بوده است.^{۴۹،۵۰}

اما در حال حاضر هیچ مطالعه کلینیکی قابل استفاده در مورد استفاده از میزوپروستول به تنهایی جهت کنترل خون‌ریزی پس از زایمان موجود نیست.^{۵۱} در مطالعات مختلف دوزهای متفاوتی برای درمان (PPH) پیشنهاد شده است. اما بر اساس یک مطالعه RCT که از طرف WHO انجام شده دوز مناسب را ۶۰۰ میکروگرم زیرزبانی دانسته و مانند پیشگیری از

داروهای اکسی‌توسیک امکان‌پذیر نیست، استفاده از میزوپروستول خوراکی میزان بروز خون‌ریزی پس از زایمان را کمتر می‌کند.^{۴۲-۴۴} در حال حاضر توصیه WHO استفاده از اکسی‌توسین به‌عنوان داروی انتخابی برای جلوگیری از PPH در مدیریت فعال مرحله سوم زایمان است.^{۴۵} اما در جوامعی که امکان استفاده از خدمات پزشکی تخصصی نیست استفاده از میزوپروستول یا اکسی‌توسین می‌تواند موثر باشد. دوز مناسب میزوپروستول در این موارد ۶۰۰ میکروگرم زیرزبانی است و زودتر از دو ساعت نباید تکرار شود.^{۴۶}

درمان خون‌ریزی پس از زایمان

در طول دهه گذشته مطالعات متعددی جهت بررسی اثر

میزوپروستول را کم کند.^{۵۹} معمولاً در زنان جوان تر و یا کسانی که دوزهای متعدد میزوپروستول دریافت می‌کنند مسکن بیشتری مورد نیاز است.

تحریک بیش از حد رحم و پارگی رحم

دوزهای متعدد میزوپروستول برای القا زایمان ممکن است منجر به تحریک بیش از اندازه رحم شود، البته با دوزهای پایینی پیشنهادی ۲۵ میکروگرم واژینال یا ۲۰ میکروگرم خوراکی خطر هیپر استیمولیشن برابر مصرف داینوپروستون یعنی حدود ۱۲٪-۴٪ است.^{۲۸-۳۰} پارگی رحم هم از خطرات دیگر مصرف میزوپروستول است که قبلاً توضیح داده شد.

آنومالی‌های جنینی

آنومالی‌های جنینی متفاوتی به دنبال مصرف ناموفق میزوپروستول جهت ختم بارداری گزارش شده است، اما شایع‌ترین آن‌ها سندرم Mobius است. این سندرم شامل عدم تکامل اعصاب مغزی ۶ و ۷ بوده که منجر به پارزی صورت و اختلال در حرکت چشم‌ها می‌شود. نقص اندام‌های فوقانی و تحتانی، عدم وجود انگشتان - کلاب فوت و در مواردی نقص تکامل در اعصاب مغزی ۱۲، ۱۱، ۹، ۸، ۵، ۳ می‌شود.

تاخیر در تشخیص حاملگی مولار

در مواردی که میزوپروستول جهت درمان سقط فراموش شده یا سقط ناقص استفاده می‌شود به علت عدم دسترسی به نمونه پاتولوژی و امکان وجود حاملگی مولار در هر یک از این موارد پی‌گیری بیمار تا منفی شدن HCG توصیه می‌شود.

جمع‌بندی

در جوامعی که امکان دسترسی به سیستم‌های خدمات بهداشتی - درمانی محدود است، استفاده از میزوپروستول می‌تواند مرگ و میر مادر را به میزان قابل توجه کم کند. اما باید به خاطر داشت که میزوپروستول داروی قوی بوده، با اطلاعات کامل باید تجویز شود و جهت جلوگیری از مصرف نادرست آن با توجه به اطلاعات مبتنی بر شواهد مناسب‌ترین دوز را انتخاب کرد.

PPH، در این‌جا هم خط اول درمان محسوب نمی‌شود و دوز دوم هم نباید زودتر از دو ساعت تجویز شود.^{۵۲}

نرم کردن سرویکس قبل از جراحی‌های سرویکال

نرم کردن و دیلاتاسیون سرویکس قبل از برخی پروسه‌ها مانند ختم بارداری، هیستروسکوپی، D&C، جایگذاری IUD و بیوپسی اندومتر لازم است. نرم کردن سرویکس با جم‌پروست (Gemprost) یا لامیناریا یا میفه پروستون دیلاتاسیون مکانیکی را تسهیل کرده و باعث کاهش طول جراحی، کاهش میزان خون‌ریزی و میزان بروز عوارض می‌شود.^{۵۳} هم‌چنین میزوپروستول خوراکی یا واژینال به‌طور موثر جهت نرم کردن سرویکس قبل از، D&C استفاده می‌شود. دوز توصیه شده توسط WHO ۴۰۰ میکروگرم زیرزبانی یا واژینال سه ساعت قبل از پروسه‌های ترانس واژینال است.^{۵۴-۵۶} هر دو روش زیرزبانی و واژینال به یک اندازه موثر هستند با این تفاوت که روش زیرزبانی از طرف بیماران راحت‌تر پذیرفته می‌شود.

عوارض جانبی مصرف میزوپروستول

تب و لرز

تب و لرز از عوارض نسبتاً شایع بوده ولی موقتی و گذرا هستند. با مصرف دوز ۶۰۰ میکروگرم به‌طور متوسط ۲۸٪ موارد لرز و ۷/۵٪ تب گزارش شده است.^{۵۷} دمای بیش از ۴۰°C در صورت استفاده از دوزهای بالاتر (۸۰۰)، با فواصل کوتاه‌تر و در روش زیرزبانی یا خوراکی بیشتر بروز می‌کند. تب معمولاً گذرا بوده و با داروهای تب‌بر رایج و خنک کردن بدن کنترل می‌شود.

عوارض گوارشی

تهوع، استفراغ، اسهال عوارض ناخواسته شایع بوده و حدود ۲۵٪ موارد بروز می‌کند.^{۲۳} اسهال شایع‌ترین عارضه بوده. معمولاً خفیف و در طول یک روز خودبه‌خود محدود می‌شود. استفراغ در کمتر از شش ساعت فروکش می‌کند. عوارض گوارشی در روش خوراکی یا زیرزبانی شایع‌ترند.^{۵۸}

دل درد و دل پیچه

دل درد (Cramp) معمولاً در ساعات اول (در برخی موارد به فاصله ۱۰ دقیقه) پس از مصرف میزوپروستول شروع شود. برای کاهش درد NSAID درمان مناسبی است بدون این‌که اثربخشی

Abstract:

The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology

Ashrafi M. MD*

Introduction & Objective: Misoprostole, although originally introduced for treatment of gastric ulcers is widely used in obstetrics nowadays. It's either the optimal choice or an alternative therapy in low- resource settings. So, it's necessary for obstetricians and midwives to be familiar with safe and scientific regimens of the drug according to evidence based studies.

Key Words: *Misoprostol, dose, pregnancy, safest method.*

* *Obstetrician and Gynecologist, Baghiatalah Hospital.*

References:

- Silverstein FE. Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs: the development of misoprostol – from hypothesis to clinical practice. *Dig Dis Sci* 1998;43:447–58.
- Potts M, Prata N, Walsh J, Grossman A. Parachute approach to evidence based medicine. *BMJ* 2006;333:701–703.
- Hale RW, Zinberg S. Use of misoprostal in pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344:59–60.
- Kulier R, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD002855.
- von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, Marions L, My Huong NT, Tang OS, et al. Two mifepristone doses and two intervals of misoprostol administration for termination of early pregnancy: a randomised factorial controlled equivalence trial. *BJOG* 2009;116: 381–9.
- Prasad S, Kumar A, Divya A. Early termination of pregnancy by single- dose 800 mug misoprostol compared with surgical evacuation. *Fertil Steril* 2009;91:28–31.
- Blanchard K, Shochet T, Coyaji K, Thi Nhu Ngoc N, Winikoff B. Misoprostol alone for early abortion: an evaluation of seven potential regimens. *Contraception* 2005;72:91–7.
- Faundes A, Fiala C, Tang OS, Velasco A. Misoprostol for the termination of pregnancy up to 12 completed weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 (Suppl 2):S172–7.
- Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ* 2006;332:1235–40.
- Ngoc NT, Blum J, Westheimer E, Quan TT, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87:138–42.
- Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD002253.
- Sharma D, Singhal SR, Rani XX. Sublingual misoprostol in management of missed abortion in India. *Trop Doct* 2007;37:39–40.
- Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Gomez Ponce de Leon R, Weeks A, Winikoff B. Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 (Suppl 2):S182–5.
- Shwekerela B, Kalumuna R, Kipingili R, Mashaka N, Westheimer E, Clark W, et al. Misoprostol for treatment of incomplete abortion at the regional hospital level: results from Tanzania. *BJOG* 2007;114:1363–7.
- Dao B, Blum J, Thieb B, Raghavan S, Ouedraogo M, Lankoande J, et al. Is misoprostol a safe, effective and acceptable alternative to manual vacuum aspiration for postabortion care? Results from a randomised trial in Burkina Faso, West Africa. *BJOG* 2007;114: 1368–75.
- Weeks A, Alia G, Blum J, Winikoff B, Ekwaru P, Durocher J, et al. A randomized trial of misoprostol compared with manual vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2005;106:540–7.
- Gemzell-Danielsson KC, Fiala C, Weeks A. Misoprostol: first-line therapy for incomplete miscarriage in the developing world. *BJOG* 2007;114:1337–9.
- Phupong V, Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Sriyirojana N, Blanchard K, Winikoff B. Comparative study between single dose 600 microg and repeated dose of oral misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Contraception* 2004;70:307–11.
- Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 (Suppl 2):S186–9.
- WHO. *Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems*. Geneva: WHO, 2003.
- RCOG. *The Care of Women Requesting Induced Abortion*. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004.
- Dickinson JE, Evans SF. The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:470–4.
- Ho PC, Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Gomez Ponce de Leon R, Mittal S, Tang OS. Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 (Suppl 2):S178–81.
- Srisomboon J, Pongpisuttinun S. Efficacy of intracervicovaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: a comparison between live and dead fetuses. *J Obstet Gynaecol Res* 1998;24: 1–5.
- Elhassan EM, Abubaker MS, Adam I. Sublingual compared with oral and vaginal misoprostol for termination of pregnancy with second-trimester fetal demise. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100:82–3.
- Chittacharoen A, Herabutya Y, Punyavachira P. A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstet Gynecol* 2003;101:70–3.
- Go´mez Ponce de Leo´n R, Wing D, Fiala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2007;99(Suppl 2):S190–3.

28. ofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD000941.
29. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, openlabel study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG* 2008;115:1279–88.
30. Wing DA, Ortiz-Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:612–8.
31. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001338.
32. Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:374–83.
33. Williams MC, Tsibris JC, Davis G, Baiano J, O'Brien WF. Dose variation that is associated with approximated one-quarter tablet doses of misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:615–9.
34. Crass RE, Vance JR. In vivo accuracy of gravity-flow i.v. infusion systems. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:328–31.
35. Weeks A, Alfirevic Z, Faundes A, Hofmeyr GJ, Safar P, Wing D. Misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 (Suppl 2):S194–7.
36. Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1535–42.
37. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998;91:828–30.
38. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Guñmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*; 2006;367:1066–74.
39. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;358:689–95.
40. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Intrapartum care. Care of healthy women and their babies during childbirth. RCOG Press:London, 2007.
41. Gulmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD000494.
42. Walraven G, Blum J, Dampha Y, Sowe M, Morison L, Winikoff B, et al. Misoprostol in the management of the third stage of labour in the home delivery setting in rural Gambia: a randomised controlled trial. *BJOG* 2005;112:1277–83.
43. Hoj L, Cardoso P, Nielsen BB, Hvidman L, Nielsen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol on severe postpartum haemorrhage in a primary health centre in Guinea-Bissau: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2005;331:723.
44. Derman RJ, Kodkany BS, Goudar SS, Geller SE, Naik VA, Bellad MB, et al. Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1248–53.
45. WHO. WHO Recommendations for the Prevention of Postpartum Haemorrhage. WHO: Geneva, 2006.
46. Alfirevic Z, Blum J, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Prevention of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 (Suppl 2):S198–201.
46. Hofmeyr GJ, Ferreira S, Nikodem VC, Mangesi L, Singata M, Jafta Z, et al. Misoprostol for treating postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial [ISRCTN72263357]. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:16.
47. Walraven G, Dampha Y, Bittaye B, Sowe M, Hofmeyr J. Misoprostol in the treatment of postpartum haemorrhage in addition to routine management: a placebo randomised controlled trial. *BJOG* 2004;111:1014–7.
48. Zuberi NF, Durocher J, Sikander R, Baber N, Blum J, Walraven G. Misoprostol in addition to routine treatment of postpartum hemorrhage: a hospital-based randomized-controlled trial in Karachi, Pakistan. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:40.
49. Lokugamage AU, Sullivan KR, Niculescu I, Tigere P, Onyangunga F, El Refaey H, et al. A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:835–9.
51. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003249.
52. Blum J, Alfirevic Z, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 (Suppl 2):S202–5.
53. Fiala C, Gemzell-Danielsson K, Tang OS, von Hertzen H. Cervical priming with misoprostol prior to transcervical procedures. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 (Suppl 2):S168–71.
54. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for pre-operative cervical dilatation prior to vacuum aspiration: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999;14:2139–42.
55. Fong YF, Singh K, Prasad RN. A comparative study using two dose regimens (200 microg or 400 microg) of vaginal misoprostol for preoperative cervical dilatation in first trimester nulliparae. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:413–7.

56. Tang OS, Mok KH, Ho PC. A randomized study comparing the use of sublingual to vaginal misoprostol for pre-operative cervical priming prior to surgical termination of pregnancy in the first trimester. *Hum Reprod* 2004;19:1101-4.
57. Lumbiganon P, Hofmeyr J, Gulmezoglu AM, Pinol A, Villar J. Misoprostol dose-related shivering and pyrexia in the third stage of labour. WHO Collaborative Trial of Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:304-8.
58. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 (Suppl 2):S160-7.
59. Fiala C, Swahn ML, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on medical abortion with mifepristone and misoprostol at 13-22 weeks gestation. *Hum Reprod* 2005;20:3072-7.
60. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Analgesia requirements and predictors of analgesia use for women undergoing medical abortion up to 22 weeks of gestation. *BJOG* 2004;111:996-1000.
61. Philip N, Shannon C, Winikoff B. Misoprostol and Teratogenicity: Reviewing the Evidence. Population Council and Gynuity Health Projects. New York, 2002.
62. WHO. WHO Model List of Essential Medicines, 16th edn. WHO: Geneva, 2009.
63. WHO. Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A Guide for Midwives and Doctors. Geneva: WHO, 2003.