

نقش میزوپروستول در آماده‌سازی سرویکس: کارآزمایی بالینی در ۶۰ خانم باردار

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۱۰/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۳/۰۳

چکیده

صغری خضر دوست*

پوران حکیمی، مریم نورزاده

معصومه شفاعت، مریم شفاعت

گروه زنان و مامایی، بخش پریناتولوژی، بیمارستان ولیعصر، مرکز تحقیقات مادر، نوزاد، جنین

زمینه و هدف: آماده‌سازی سرویکس اغلب قبل از شروع انقباضات رحمی در مواردی که سرویکس نامناسب است انجام می‌شود. زیرا عوارض زمانی که سرویکس آماده نیست افزایش می‌یابد. میزوپروستول دارویی جهت آماده‌سازی سرویکس و آغاز زایمان می‌باشد. هدف اصلی از این مطالعه مقایسه دو دوز متفاوت میزوپروستول، برای آماده‌سازی سرویکس ($\text{Bishop score} < 6$) در بارداری‌های با سن حاملگی بیشتر یا مساوی ۴۰ هفته می‌باشد. **روش بررسی:** در یک کارآزمایی بالینی و تصادفی ۶۰ خانم باردار با سن حاملگی حداقل ۴۰ هفته با سرویکس نامناسب ($\text{Bishop score} < 6$) یکی از دو رژیم میزوپروستول ۲۵۰ μg واژینال (گروه A) و ۱۰۰ μg خوراکی (گروه B)، را دریافت کردند. دارو به صورت دوز منفرد استفاده می‌شد. متغیرهای وابسته شامل مدت زمان شروع تغییرات سرویکس، مدت زمان انجام زایمان، نوع زایمان (واژینال یا ایدومینال)، نیاز به اینداکشن با اکسی‌توسین، نیاز به جراحی سزارین عوارض جنینی و عوارض مادری می‌باشند. **یافته‌ها:** ۳۰ خانم باردار با سن حاملگی ۴۰ هفته به بالا، ۲۵۰ μg میزوپروستول واژینال و ۳۰ خانم باردار وارد مطالعه شدند. متوسط زمان از شروع القاء تا تغییرات سرویکس در گروه واژینال ۳/۶ ساعت و در گروه خوراکی ۳/۹ ساعت بوده است ($p=0/85$). در گروه A، ۶۳/۳٪ بدون نیاز به اینداکشن زایمان کردند و در گروه B، ۵۳/۳٪ بدون نیاز به اینداکشن زایمان کردند. در گروه A ۱۰٪ و در گروه B ۲۰٪ C/S شدند ($p=0/27$). **نتیجه‌گیری:** آماده‌سازی سرویکس با میزوپروستول روشی مناسب جهت شروع زایمان واژینال می‌باشد. برای آماده‌سازی سرویکس تفاوتی بین دو گروه میزوپروستول خوراکی و واژینال در این مطالعه وجود نداشته است.

کلمات کلیدی: میزوپروستول، سرویکس نامناسب، حاملگی پس از ترم، پروستاگلاندین‌ها.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی
تلفن: ۰۲۱-۶۱۹۲۳۶۵
email: drkhazardoost@yahoo.com

مقدمه

پیشرفته بوده است.^۴ اما وجود عواملی هم‌چون نگهداری دارو در دمای یخچال در هنگام انتقال و قیمت بالای دارو از فاکتورهایی هستند که استفاده از این روش را محدود می‌سازند. از اواسط دهه ۱۹۸۰ متخصصین مامایی شروع به استفاده از آنالوگ صناعی پروستاگلاندین Prostaglandin E1 (PGE1) E1 (میزوپروستول) جهت آماده‌سازی سرویکس نمودند.^{۵-۷} این دارو در دمای اتاق قابل نگهداری می‌باشد. عوارض جانبی آن در مقایسه با پروستاگلاندین‌های طبیعی کمتر است به‌علاوه قیمت ارزان دارو از مزایای آن بوده است و باعث شده که این روش راهی استاندارد جهت آماده‌سازی سرویکس و القاء زایمان در نظر گرفته شود^۲ همچنین تجویز آن آسان بوده و به‌راحتی توسط بیمار تحمل

القای زایمان (Labor induction) در ۱۰٪ حاملگی‌ها به علت وجود سرویکس نامناسب انجام می‌شود. در مواردی که سرویکس نامناسب باشد در حدود ۱۰٪ حاملگی‌ها رخ می‌دهد^{۱-۳} اما برای کاهش خطرات القای زایمان اغلب متخصصین مامایی ترجیح می‌دهند که از روش‌های آماده‌سازی سرویکس استفاده کنند. روش‌های گوناگونی جهت آماده کردن سرویکس قبل از القاء زایمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. در میان این روش‌ها پروستاگلاندین‌ها امروزه بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند.^{۱-۴} در دهه‌های گذشته پروستاگلاندین E2 (PGE2) داروی انتخابی استاندارد جهت آماده‌سازی سرویکس و القای زایمان در موارد سرویکس نامناسب در کشورهای

می‌شود.^{۸-۱۰} از آنجا که حدود ۱۰٪ حاملگی‌ها تا ۴۲-۴۱ هفته حاملگی ادامه می‌یابند که در این موارد مرگ و میر پری‌ناتال، اختلالات ضربانات قلب جنین، دفع مکنونیوم ماکروزومی و میزان سزارین افزایش می‌یابد.^{۱۱-۱۳} در مطالعات متعددی مشاهده شده که القاء زایمان در این موارد با کاهش عوارض نوزادی و همچنین کاهش هزینه‌های بیمار همراه است.^{۱۴-۱۶} مقادیر مختلف میزوپروستول جهت آماده‌سازی و القاء زایمان در مطالعات مختلف مورد استفاده قرار گرفته‌اند اما کمترین مقدار مؤثر دارو که با کمترین میزان عوارض مادری جنینی همراه باشد، مورد بحث می‌باشد. هدف از این مطالعه مقایسه تأثیر میزوپروستول واژینال (۲۵μg) و میزوپروستول خوراکی (۱۰۰μg) جهت آماده‌سازی سرویکس می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی بوده است که از فروردین ۱۳۸۴ لغایت اسفند ۱۳۸۵ بر روی ۶۰ خانم باردار با سن حاملگی حداقل ۴۰ هفته در بیمارستان ولیعصر مجتمع بیمارستانی امام خمینی انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه وجود جنین زنده، سن حاملگی حداقل ۴۰w (با LMP مطمئن یا سونوگرافی سه ماهه اول)، پرزانتاسیون سفالیک، سرویکس نامناسب با Bishop score کمتر از شش، کیسه آب سالم و عدم وجود کنتراکشن رحمی در ۱۰ دقیقه و همچنین وجود نوار طبیعی ضربانات قلب جنین بوده است. عواملی همچون سابقه سزارین، حاملگی بیش‌تر از یک قلو، اختلالات ضربانات قلب جنین، جفت سرراهی یا وجود هرگونه خونریزی، پیش‌بینی وزن بیش‌تر از ۴۰۰۰ گرم جهت جنین و یا هرگونه فاکتوری که ممنوعیت زایمان واژینال را به‌دنبال داشت به‌عنوان فاکتورهای خروج در نظر گرفته می‌شدند. در ابتدای مطالعه از بیماران رضایت کتبی جهت ورود به مطالعه گرفته می‌شد سپس بیماران با استفاده از جدول اعداد تصادفی در یکی از دو گروه دریافت میزوپروستول واژینال و یا خوراکی قرار می‌گرفتند. در هر گروه ۳۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه اول (A) که شامل ۳۰ بیمار بود ۲۵μg میزوپروستول (Misoprostol ۲۰۰μg pharmacia, Spain, Sa)، به صورت واژینال تجویز شد. در گروه دوم (B) شامل ۳۰ بیمار ۱۰۰μg (۱/۲ قرص) میزوپروستول به‌صورت خوراکی تجویز شد. پیامد اصلی مورد نظر در مطالعه، فاصله زمانی بین تجویز دارو

تا شروع تغییرات سرویکس بوده است. فاکتورهای دیگری هم‌چون فاصله زمانی بین تجویز دارو تا زایمان، عدد آپگار نوزاد، نحوه زایمان و عوارض جنینی و مادری دارو نیز مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه A واژینال ۲۵μg میزوپروستول (قرص یک هشتم) در فورنیکس خلفی واژن قرار می‌گرفت. و گروه B در رژیم خوراکی نصف قرص ۲۰۰ میکروگرمی به‌صورت خوراکی تجویز می‌شود. بیماران تا زمان زایمان تحت مانیتورینگ دقیق از نظر ضربانات قلب جنین فعالیت رحمی، تغییرات سرویکس و علائم حیاتی و عوارض مادری قرار می‌گرفتند. تاکی سیستول با وجود انقباضات رحمی بیش‌تر از پنج عدد در ۱۰ دقیقه هیپرتونیسیتی با وجود کنتراکشن‌های رحمی به مدت بیش‌تر از ۹۰ ثانیه و سندرم هیپرآستیمولشن با وجود تاکی سیستول یا هیپرتونوسیتی با افت ضربانات قلب جنین تعریف می‌شد.^{۱۷-۱۹} و تا ۲۴ ساعت از روش دیگری جهت القاء زایمان استفاده نمی‌شد اما پس از آن در صورت عدم وجود انقباضات مؤثر رحمی القاء زایمان با اکسی‌توسین انجام می‌گردید. در خاتمه بعد از جمع‌آوری اطلاعات با استفاده از برنامه SPSS و از طریق آزمون χ^2 ، Student's t-test آنالیز آماری به عمل آمد. مقادیر $p \leq 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۶۰ بیمار وارد مطالعه شدند. بیماران به‌طور تصادفی در دو گروه دریافت‌کننده ۲۵μg میزوپروستول واژینال (۳۰ بیمار) (گروه A) و دریافت‌کننده ۱۰۰μg میزوپروستول خوراکی (۳۰ بیمار) (گروه B) قرار گرفتند. فاکتورهای دموگرافیک همانند سن مادر، سن حاملگی و Bishop score در زمان شروع مطالعه در دو گروه مشابه هم بوده است پارتیتی بیماران نیز در دو گروه مشابه بوده است. ویژگی‌های حین زایمان و پس از زایمان بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است. نیاز به اینداکشن با اکسی‌توسین، انجام سزارین، مدت زمان از شروع القاء تا تغییرات سرویکس، میانگین مدت زمان از شروع القاء تا شروع کنتراکشن و میانگین مدت زمان تا شروع اینداکشن، میانگین مدت زمان القاء تا زایمان در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. پیامد نوزادی در دو گروه از نظر بستری شدن در Neonatal Intensive Care Unit (NICU) میانگین وزن نوزاد، دفع مکنونیوم، در دو گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت (جدول ۲). عوارضی همه چون اسهال، استفراغ، لرز، دردهای

جدول-۱: مشخصات زایمانی در دو گروه

متغیر	۱۰۰µg group B	۲۵µg group A	P
فاصله تا زایمان (ساعت)	۲۳/۵±۷/۴	۲۳/۹±۵/۹	۰/۸*
نیاز به اکسی‌توسین (ساعت)	۸(۰/۲۷/۶)	۱۱(۰/۳۶/۷)	۰/۴۵*
سزارین	۳(۰/۱۰)	۶(۰/۲۰)	۰/۲۷**
زایمان واژینال	۱۹(۰/۶۳/۳)	۱۶(۰/۵۳/۳)	۰/۷۸**

Student's t-test, χ^2 , $p < 0/05$ معنی‌دار می‌باشد.

جدول-۲: مشخصات نوزادی در دو گروه

متغیر	۱۰۰µg group B	۲۵µg group A	P
وزن تولد	۳۱۶۸±۳۴۴	۳۱۴۵±۲۶	۰/۳۱*
آپگار دقیقه پنج	۸/۷±۶/۲	۸/۷±۰/۴۳	۰/۵۷*
مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونیوم (تعداد/درصد)	۲(۰/۶/۷)	۲(۰/۶/۷)	۱**
بستری در ICU نوزاد	۵(۰/۱۶/۷)	۴(۰/۱۳/۳)	۰/۵**

Student's t-test, χ^2 , $p < 0/05$ معنی‌دار می‌باشد.

دریافت می‌داشتند تهیه دارو و هم آسان‌تر بوده است. از طرفی نگهداری بقیه دارو در خارج از بسته‌بندی آن هم مسئله دیگری است. هر چند مزیت میزوپروستول به سایر پروستاگلاندین‌های طبیعی پایدار بودن آن در تغییرات دما می‌باشد و در مطالعات نشان داده شده است.^{۳۰} اما مطالعه‌ای که ثابت بودن تأثیر آن‌را پس از نگهداری از خارج از بسته‌بندی نشان دهد وجود ندارد. در گروه A، ۱۰٪ و در گروه B ۲۰٪ بیماران نیاز به سزارین داشتند که هر چند از نظر آماری تفاوت قابل ملاحظه نبود. اما نیاز به سزارین به‌هرحال در گروه B میزان بالایی داشته است.

در مطالعه‌ای که از ۰/۱۲۵ قرص میزوپروستول واژینال (۲۵µg) یا قرص‌های آماده ۲۵µg استفاده شده بود. میزان سزارین حدود ۰/۴۶/۷ و ۰/۴۱/۷ گزارش گردیده است که نسبت به مطالعه ما بسیار بالاتر بود.^{۳۱} در مطالعه دیگری که از ۲۵µg میزوپروستول واژینال و یا ۵۰µg میزوپروستول خوراکی استفاده کرده بودند، میزان سزارین به‌ترتیب ۰/۲۷/۷ و ۰/۲۳/۱ گزارش گردید.^{۳۱} متوسط زمان تجویز دارو تا زایمان نیز در مطالعه ما حدود ۲۲/۸±۴ ساعت در گروه واژینال و ۲۲/۴±۶ ساعت در گروه خوراکی بوده است که این میزان در مطالعه (Bolnick) ۱/۹±۰/۷ و ۲/۴±۳ روز بوده است. نکته قابل توجه در مطالعه ما، نیاز به بستری نوزاد در NICU بود که در گروه A ۱۶/۷٪ و در گروه B ۱۳/۳٪ بوده است. این میزان نسبت به سایر مطالعات

لگنی در هیچ‌یک از بیماران در دو گروه مشاهده نگردید. در گروه میزوپروستول خوراکی یک بیمار دچار تب گردید $p=0/5$ در گروه دریافت‌کننده میزوپروستول واژینال یک بیمار دچار هیپرتونیسته رحم گردید. $p=0/5$. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، فاصله بین تجویز دارو تا شروع ایجاد کتتراکشن در گروه خوراکی $4/2 \pm 2$ ساعت و در گروه واژینال $3/6 \pm 1/2$ ساعت بود. همچنین فاصله بین تجویز دارو تا زایمان در گروه خوراکی $23/5 \pm 7/2$ ساعت و در گروه واژینال $23/9 \pm 5/9$ ساعت بوده است. در گروه A و B بیمار و در گروه B ۱۱ نیاز به اینداکشن با اکسی‌توسین پس از ۲۴ ساعت داشتند. در گروه A شش نفر و در گروه B سه بیمار تحت انجام سزارین قرار گرفتند.

بحث

در این مطالعه مشاهده گردید که در دو گروه A و B تفاوتی از نظر میزان زایمان واژینال در ۲۴ ساعت، عوارض نوزادی و نیاز به اینداکشن وجود نداشت. در این مطالعه، فاکتورهای زایمانی هم‌چون نیاز به اینداکشن، طول متوسط زمان لیبر و میزان سزارین در دو گروه A و B تفاوتی وجود نداشت و شاید استفاده خوراکی راهی آسان‌تر جهت تجویز دارو باشد و چون داروی در دسترس قرص‌های ۲۰۰ میکروگرمی می‌باشد و شکستن آن به هشت قسمت کاری نسبتاً مشکل و دشوار است. از اینرو در گروه A که نصف قرص دارو را

واژینال ۴/۳٪ و در گروه دریافت‌کننده ۵۰µg خوراکی ۷/۷٪ گزارش شده است.^{۲۲} این تفاوت شاید به علت اندیکاسون‌های بستری نوزاد در NICU باشد.

بالا تر بوده است در مطالعه Bolnick، ۳/۳٪ و ۱/۶٪ در گروه‌های دریافت‌کننده ۲۵µg (۰/۱۲۵ قرص خوراکی) گزارش گردید.^{۲۱} در مطالعه دیگر نیز میزان بستری شدن در گروه دریافت‌کننده ۲۵µg

References

1. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43(3):475-88.
2. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and Induction of Labor. The Cochrane Library 2005; Oxford: update software.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion. Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2000;69:77.
4. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. *Obstet Gynecol* 2002;99(2):316-32.
5. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55(8):503-10.
6. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 1993;24(4):236-40.
7. Macedo RM, Avila I, Goncalves MM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Femina* 1998;26:379-81.
8. Resnik R, Calder A. Post-term pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal-Fetal Medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 1999. p. 532-9.
9. Clifford SH. Postmaturity, with placental dysfunction; clinical syndrome and pathologic findings. *J Pediatr* 1954;44(1):1-13.
10. Lovell KE. The effect of postmaturity on the developing child. *Med J Aust* 1973;1(1):13-7.
11. Field TM, Dabiri C, Hallock N, Shuman HH. Developmental effects of prolonged pregnancy and the postmaturity syndrome. *J Pediatr* 1977;90(5):836-9.
12. Mandruzzato G, Alfirevic Z, Chervenak F, Gruenebaum A, Heimstad R, Heinonen S, et al. Guidelines for the management of postterm pregnancy. *J Perinat Med* 2010;38(2):111-9.
13. Evans M. Postdates pregnancy and complementary therapies. *Complement Ther Clin Pract* 2009;15(4):220-4.
14. Hermus MA, Verhoeven CJ, Mol BW, de Wolf GS, Fiedeldej CA. Comparison of induction of labour and expectant management in postterm pregnancy: a matched cohort study. *J Midwifery Womens Health* 2009;54(5):351-6.
15. Bochner CJ, Medearis AL, Davis J, Oakes GK, Hobel CJ, Wade ME. Antepartum predictors of fetal distress in postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(2):353-8.
16. Hannah ME, Hannah WJ, Hellmann J, Hewson S, Milner R, Willan A. Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy. A randomized controlled trial. The Canadian Multicenter Post-term Pregnancy Trial Group. *N Engl J Med* 1992;326(24):1587-92.
17. Goeree R, Hannah M, Hewson S. Cost-effectiveness of induction of labour versus serial antenatal monitoring in the Canadian Multicentre Postterm Pregnancy Trial. *CMAJ* 1995;152(9):1445-50.
18. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD000941.
19. Dowswell T, Kelly AJ, Livio S, Norman JE, Alfirevic Z. Different methods for the induction of labour in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD007701.
20. Collins PW, Pappo R, Dajani EZ. Chemistry and synthetic development of misoprostol. *Dig Dis Sci* 1985;30(11 Suppl):114S-117S.
21. Bolnick JM, Velazquez MD, Gonzalez JL, Rappaport VJ, McIlwain-Dunivan G, Rayburn WF. Randomized trial between two active labor management protocols in the presence of an unfavorable cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):124-8.
22. Kipikasa JH, Adair CD, Williamson J, Breen JM, Medford LK, Sanchez-Ramos L. Use of misoprostol on an outpatient basis for postdate pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88(2):108-11.

Misoprostol for cervical ripening: a clinical trial in 60 pregnant women

Received: December 26, 2009 Accepted: May 24, 2010

Abstract

Soghra Khazardoost MD.*
Pooran Hakimi MD.
Maryam Noorzadeh MD.
Masoumeh Shafaat MD.
Maryam Shafaat MD.

Department of Perinatology
Imam Khomeini Hospital
Maternal Neonatal Fetal
Research Center, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

Background: Cervical ripening usually begins prior to the labor when there is an unripe cervix. Complications will increase significantly when the cervix is not ripped. Misoprostol is a pharmacologic agent available for cervical ripening and labor induction. The aim of this study was to compare the efficacy and safety of administration of a single dose of 25 mg vaginal Misoprostol (A) with 100 mg Misoprostol (B) for cervical ripening.

Methods: Sixty subjects with pregnancies of at least 40 gestation weeks, and an unfavorable cervix (Bishop Score <6) were randomly assigned to receive one dose oral misoprostol 100 mg or 25 mg vaginal misoprostol. The main dependent variables were mode of delivery, time interval from induction to cervical ripening, need for additional oxytocin, perinatal results and maternal side effects.

Results: The mean time from the indication of induction to cervical ripening was the same in the two groups (3.63 h in oral group and 3.9 h in vaginal group). Two groups did not differ statistically in the percent of patients who were delivered vaginally or with cesarean section during 24 hours (20% in group A versus 10% in group B).

Conclusion: Based on the results of our study, Misoprostol is an effective drug for the cervical ripening and labor induction in the term pregnancies. 25 mg vaginal tablet of Misoprostol is as effective as 100 mg oral misoprostol for cervical ripening.

Keywords: Misoprostol, unripe, cervix, post term, induction.

* Corresponding author: Tehran, Iran
Keshavarz Blvd., Imam Khomeini
Hospital. Tehran, Iran.
Tel: +98-21-611992365
email: drkhazardoost@yahoo.com