



נייר עמדה מספר 115
שימוש במיזופרוסטול בפעולות גינקולוגיות

21.02.2012

רקע

שרשומה כיום במשרד הבריאות, E1 מיזופרוסטול (ציטוטק) היא תרופה אנלוגית לפרוסטגלנדין קיימת גם הוריה "NSAIDs תחת ההוריה העיקרית של "מניעת גירוי הקיבה בעקבות נטילת גינקולוגית רשומה בישראל -- לריקון הרחם לאחר מתן מיפפריסטון (מפיג'ין), כחלק מהפרוטוקול התרופתי של הפסקת הריון מוקדמת יזומה. לאור הנתונים המצטברים ממחקרים קליניים, ובהתחשב בעלות הנמוכה ובנוחות השימוש, נראה שלמיזופרוסטול יש מקום לטיפולם נוספים המיועדים לשמירת בריאות האישה השפעות המיזופרוסטול תלויות במינון, וכוללות ריכוך והרחבה של תעלת צוואר הרחם, והתכווציות של הרחם (1). תופעות הלוואי של התרופה כוללות כאבי בטן, בחילות, הקאות, (שלשולים וצמרמורות 1) (ניתן לתת מיזופרוסטול באופן פומי, נרטיקי, תת-לשוני, בוקאלי ורקטאלי 1,2) אין אינטראקציות ידועות בין מיזופרוסטול ותרופות אחרות. מתן תרופות אנטי דלקתיות שאינן EBM: (לשיכוך כאב אינו משפיע על היעילות של המיזופרוסטול 3,4) (NSAIDs) סטרואידליות I.

הוריות אפשריות, אך לא רשומות, לשימוש במיזופרוסטול בתחום הגינקולוגי:

1. טיפול בכשל של הריון.
2. שימוש להרחבת תעלת צוואר הרחם, בדומה ללמיניריה, לפני ביצוע פעולות תוך רחמיות כמו ריקון ניתוחי של הרחם, החדרת התקן תוך רחמי או היסטרוסקופיה

טיפול בכשל של הריון 1.

כשל של הריון מהווה את אחת הסיבות השכיחות ביותר לפניה לרופא הנשים. בשנים האחרונות הצטברו נתונים ממחקרים רבים שמורים בבירור כי הטיפול במיזופרוסטול הינו בטוח ויעיל (במקרים של הפלה נדחית 5-7) EBM: I.

מחקרים עדכניים מורים כי השימוש במיזופרוסטול יכול למנוע בכ- 75% מהמקרים את הצורך בריקון ניתוחי של הרחם (7,8). נתונים דומים נמצאו גם במחקרים שנערכו בישראל (9,10). גם

כאשר מתן המיזופרוסטול לא הביא לריקון מלא של חלל הרחם, הטיפול התרופתי בעל תועלת, (מאחר והוא מהווה הכנה יעילה לפני ריקון ניתוחי של הרחם, כתחליף ללמינריה (11) **EBM: I.** מבחינת סיבוכים ותופעות הלוואי, הרי שטיפול עם מיזופרוסטול קשור יותר בדימום ממושך (בהשוואה לפעולה הניתוחית, ובמיעוט של המקרים יהיה צורך בהתערבות ניתוחית (7-5) ביחס לבטיחות לטווח רחוק, הרי שלא נמצאה עליה בשיעור ההידבקויות בחלל הרחם (12)). **EBM: I.** (מעקב של עד 6 שנים מצא שאין הפרעה לפרייה או להריון לאחר טיפול תרופתי (13-15) **I.**

מחקרים רבים מהעולם, והניסיון שהצטבר בישראל, מורים כי ניתן לראות במתן מיזופרוסטול (אפשרות חליפית מקובלת לריקון ניתוחי במקרים של כשל הריון (16)

אופן השימוש

הוריות התאמה לטיפול

- הריון תוך רחמי מודגם באולטרה-סאונד ללא עובר בתוכו או עם עובר ללא דופק (הפלה נדחית (או בלתי שלמה

: הוריות נגד לשימוש במיזופרוסטול להפסקת הריון

- נטילת תרופות נוגדות קרישה
- מחלות רקע משמעותיות ולא מאוזנות, כמו מחלת ריאה, לב, יתר לחץ דם או כפיון
- חשד או נוכחות הריון חוץ רחמי או מולה
- גר/ד"ל המוגלובין), למעט מקרים של אנמיה כרונית כגון <9) הפרעת קרישה או אנמיה חמורה תלסמיה
- ברחם (IUD) נוכחות התקן
- זיהום אגני
- דמם רב או אי יציבות המודינמית המחייבים סיום מידי של ההיריון
- תסמינים או ממצאים המחייבים סיום מידי של ההיריון
- צורך בהערכה גנטית של תוצרי ההיריון
- התווית נגד לפרוסטגלנדינים

אופן הטיפול והמעקב

- ישנן מספר צורות נתינה ומינונים מקובלים
- אין צורך בהשהיה בהשגחה לאחר החדרת הטבליות
- האישה תוזמן לביקורת
- יוסבר לאישה כי בכל מקרה של דמם רב, כאבים בלתי נסבלים, הרגשה כללית רעה חולשה או חום עליה להתייעץ עם הרופא המטפל או לפנות מידית לחדר מיון
- אם בבדיקת אולטרה-סאונד עדיין נצפה חומר הריוני ברחם או שרירית הרחם מעובה באופן שמחשיד למציאות שארית ברחם, ניתן לחזור ולתת מיזופרוסטול
- דמם לדני חריג או סימנים לזיהום מחייבים לשקול ביצוע ריקון כירורגי של הרחם

- יש לשקול ריקון כירורגי של הרחם במידה ובמעקב נצפה עדיין ברחם שק הריון או שרירית הרחם מאד מעובה באופן שמחשיד למציאות שארית ברחם
- ההפלה שמלווה טיפול עם מיזופרוסטול קשורה בכאבי בטן ובדימום: **סיבוכים ותופעות לוואי** ממושך יחסית, אך נדיר שמקרים אלה יחייבו התערבות. בשימוש דרך הנרתיק תופעות לוואי כמו בחילות, הקאות או שלשולים, נדירות יחסית. מתן פרוסטגלנדינים עלול להוביל לעליה קלה וחולפת בחום הגוף, לצמרמורות, חולשה וכאבי ראש
- אין עדויות לסיכון מוגבר להידבקויות בחלל הרחם או להפרעה לפריון: **בטיחות לטווח רחוק** (והריון עתידי, לאחר טיפול עם מיזופרוסטול (12-15)).

דגשים להסכמה מדעת בטיפול עם מיזופרוסטול מול ריקון ניתוחי של הרחם

1. יתכן ויידרש מעקב תכוף וממושך יותר.
2. NSAIDs צפוי במהלך הטיפול יותר כאב ודימום לדני (ניתן להמליץ על אנלגטיקה עם.
3. סיכויי הצלחה של כ-75%, כשהכישלונות מתחלקים בין כשלון מוחלט וצורך בגרידה לבין שארית חומר הריוני שמחייבת התערבות

שימוש במיזופרוסטול להרחבה של תעלת צוואר הרחם.

הכנה של צוואר הרחם על מנת שיהיה רך ופתוח יותר לפני ביצוע פעולה תוך רחמית עשויה להקל על הפעולה ולשפר את בטיחותה (17). שימוש במיזופרוסטול יכול לשמש חלופה לשימוש בלמינריה להרחבת תעלת צוואר הרחם לפני ביצוע ריקון ניתוחי של הרחם (17-19), דגימת **EBM: I**. (רירית הרחם, הכנסת התקן (20) או היסטרוסקופיה (21-24)

אופן השימוש

הוריות התאמה לטיפול

- אין רגישות ידועה לפרוסטגלנדינים
- : הוריות נגד לשימוש במיזופרוסטול לפני פעולה תוך רחמית**

- ראה בסעיף הקודם

אופן הטיפול והמעקב

- ישנן מספר צורות נתינה ומינונים מקובלים
- אין צורך בהשגחה לאחר החדרת הטבליות
- ניתן לשקול מתן אסטרוידול נרתיקי במשך 14 (postmenopausal) אצל אישה בחדילת אורח (יום לפני מתן מיזופרוסטול (25, 26)

1. Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2:159–168.
2. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;11:CD002855.
3. Livshits A, Machtinger R, David LB, Spira M, Moshe-Zahav A, Seidman DS. Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study. *Fertil Steril* 2009;91:1877-80.
4. Avraham S, Gat I, Duvdevani NR, Haas J, Frenkel U, Seidman DS. Pre-emptive effect of ibuprofen versus placebo on pain relief and success rates of medical abortion: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2012 (in press).
5. Chen BA, Creinin MD. Contemporary management of early pregnancy failure. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:67-88.
6. Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for early pregnancy failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:581-6.
7. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM; NICHD Management of Early Pregnancy Failure Trial. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005;353:761-9.
8. Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD007223.
9. Stockheim D, Machtinger R, Wisner A, Dulitzky M, Soriano D, Goldenberg M, Schiff E, Seidman DS. A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil Steril* 2006;86:956-60.
10. Machtinger R, Stockheim D, Seidman DS, Lerner-Geva L, Dor J, Schiff E, Shulman A. Medical treatment with misoprostol for early failure of pregnancies after assisted reproductive technology: a promising treatment option. *Fertil Steril*. 2009;91:1881-5.
11. Maclsaac L, Grossman D, Balistreri E, Darney P. A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol, and vaginal misoprostol before abortion. *Obstet Gynecol* 1999;93:766-70.
12. Tam WH, Lau WC, Cheung LP, Yuen PM, Chung TK. Intrauterine adhesions after conservative and surgical management of spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:182-5.
13. Graziosi GC, Bruinse HW, Reuwer PJ, Teteringen O, Mol BW. Fertility

- outcome after a randomized trial comparing curettage with misoprostol for treatment of early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2005;20:1749-50.
14. Tam W, Tsui M, Lok I, Yip S, Yuen P, Chung T. Long-term reproductive outcome subsequent to medical versus surgical treatment for miscarriage. *Hum Reprod* 2005;20:3355-9.
 15. Smith LFP, Ewings PD, Quinlan C. Incidence of pregnancy after expectant, medical, or surgical management of spontaneous first trimester miscarriage: long term follow-up of miscarriage treatment (MIST) randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3827.
 16. Stockheim D, Carp H. Misoprostol for early pregnancy failure. *Isr Med Assoc J.* 2010;12:375-6.
 17. Kapp N, Lohr PA, Ngo TD, Hayes JL. Cervical preparation for first trimester surgical abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD007207. DOI: 10.1002/14651858.CD007207.pub2.
 18. Carbonell JL, Velazco A, Rodriguez Y, et al. Oral versus vaginal misoprostol for cervical priming in first-trimester abortion: a randomized trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001;6:134–140.
 19. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. A randomized controlled comparison of sublingual and vaginal administration of misoprostol for cervical priming before first-trimester surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:55–59.
 20. Sääv I, Aronsson A, Marions L, et al. Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2007;22:2647–2652.
 21. Crane JM, Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28:373–379.
 22. Singh N, Ghosh B, Naha M, Mittal S. Vaginal misoprostol for cervical priming prior to diagnostic hysteroscopy--efficacy, safety and patient satisfaction: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279:37-40.
 23. Mulayim B, Celik NY, Onalan G, Bagis T, Zeyneloglu HB. Sublingual misoprostol for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in premenopausal women: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;93:2400-4.
 24. Selk A, Kroft J. Misoprostol in operative hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;118:941-9.
 25. Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC. A randomised placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *BJOG.* 2002;109:561–565
 26. Oppegaard KS, Lieng M, Berg A, Istre O, Qvigstad E, Nesheim BI. A

combination of misoprostol and estradiol for preoperative cervical ripening in postmenopausal women: a randomised controlled trial. BJOG 2010;117:53-61.

הועדה המכינה כללה את

דניאל זיידמן (יו"ר), אידה אמודאי, יעקב בורנשטיין, אמנון בז'ז'ינסקי, רחל בכר, עמוס בר, אדם גבע, מוטי גולדנברג, יגאל וולמן, זלוצובר משה, חלק משה, ישעיה אריה סיוון איל, פורת נגה, פיינשטיין יצחק, צלאל ירון, וחברי ועד החברה הישראלית לאמצעי מניעה ובריאות הרבייה.

חברי מועצת האיגוד: אוהל גונן, אוסלנדר רון, אמסטר רובי, בורנשטיין יעקב, בן עמי משה, בר קובי, גדנסקי אפרים, גולן אברהם, הוכנר דרורית, הרמן אריה, הרשקוביץ רלי, ויזניצר ארנון ולסקו דן, זיידמן דני, חלק מוטי, טפר רוני, יוגב יריב, כהנא אריק, לוננפלד איתן, לוריא שמואל, לסינג יוסי, מאירוביץ מיחאי, מני אריאל, מרואן חכים, סיגלר אפרים, סמואלוב ארנון, ענתבי אייל, פורת נגה, פישמן עמי, צברי אבינועם, ציון חגי, קורח יעקב, רומנו שבתאי, שיף אייל, תאופיק נסייר