

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.11.027

妊娠晚期米索前列醇促宫颈成熟给药途径探讨

柏占锋, 奚鑫, 杜倩, 李文军, 黄贵丽, 刘松青[△]

(重庆医科大学附属第三医院, 重庆 401120)

摘要:目的 探讨妊娠晚期米索前列醇促宫颈成熟不同给药途径的优缺点。方法 查阅国内外相关文献与行业指南,通过对阴道给药、舌下给药、口服给药3种给药途径的药代动力学、给药剂量与安全性进行比较,阐述米索前列醇用于妊娠晚期促宫颈成熟3种给药途径的优劣。结果 阴道给药与舌下给药各具优势;阴道给药生物利用度高,药效延长,但起效稍慢;舌下给药由于达峰迅速,峰浓度更高,可能会引起更多的不良事件发生。结论 米索前列醇用于妊娠晚期促宫颈成熟属超说明书用药,在选择米索前列醇用于促宫颈成熟时,应权衡利弊,保证孕妇和胎儿的安全。

关键词:妊娠晚期;促宫颈成熟;米索前列醇;给药方式

中图分类号:R969.3;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)11-0081-03

Study on Administration Routes of Misoprostol for Promoting Cervical Ripening in the Third Trimester of Pregnancy

Bai Zhanfeng, Xi Xin, Du Qian, Li Wenjun, Huang Guili, Liu Songqing

(The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 401120)

Abstract: Objective To investigate the advantages and disadvantages of different administration routes of misoprostol for promoting cervical ripening in the third trimester of pregnancy. **Methods** The pharmacokinetics, dose and safety of three routes of administration, such as vaginal administration, sublingual administration and oral administration were compared by referring to the domestic and international literatures and guidelines of clinical research. The advantages and disadvantages of three routes of administration of misoprostol for promoting cervical ripening in the third trimester of pregnancy were described. **Results** Vaginal and sublingual administration had their own advantages. Vaginal administration had the advantages of high bioavailability, prolonged efficacy, but slower onset of action. Sublingual administration could reach peak concentration rapidly, and peak concentrations were higher than other routes of administration, but it could induce more adverse events. **Conclusion** Misoprostol used for promoting cervical ripening in the third trimester of pregnancy belongs to off-label drug use. Misoprostol is selected for cervical ripening, the advantages and disadvantages should be evaluated to ensure the safety of pregnant women and fetuses.

Key words: the third trimester of pregnancy; cervical ripening; misoprostol; administration route

妊娠晚期引产是指在自然临产前通过药物等手段促使产程发动,从而达到孕妇分娩的目的,是产科处理高危妊娠的常用手段之一^[1]。有50%左右需要引产的孕妇宫颈条件不成熟,促子宫颈成熟的目的是促进宫颈变软、变薄并扩张,降低引产失败率、缩短从引产到分娩

的时间,对宫颈不成熟而实施引产的初产妇,剖宫产的风险会增加2倍^[1-2]。目前,国内外指南均推荐的促宫颈成熟药物主要有地诺前列酮和米索前列醇。其中,米索前列醇并未被美国食品药品监督管理局(FDA)及国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准用于晚期妊娠促宫颈

第一作者:柏占锋(1988-),男,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)409252477@163.com。

[△]通信作者:刘松青,男,硕士研究生,博士研究生导师,主任药师,研究方向为药事管理与临床药学,(电子信箱)songqingliu@hotmail.com。

卫生产业,2015,12(34):168-170.

[5] 陈倩. 基于RFID/GPRS的冷链物流车载温度监控系统的研究[D]. 青岛:山东科技大学,2015.

[6] 王吉鸣,吕颖莹,吴韬,等. 基于无线自组网的医学冷藏品温湿度监控系统研制[J]. 中国数字医学,2015(5):50-52.

[7] 张新冬,郝超,钱建东,等. 区域疫苗冷链温度监测系统建设[J]. 中国公共卫生管理,2016(06):835-837.

[8] 刘亮. 基于ZigBee和GPRS的冷链监测系统的研制[D]. 哈尔滨:哈尔滨工业大学,2015.

[9] 罗珩,陆伟奇,于梅,等. WSN技术在冷链物流动态监控系统中的应用[J]. 物联网技术,2016,6(10):18-22.

[10] 孙桂玲,张志雷. 基于RFID的果蔬冷链物流温湿度监控系统[J]. 科学中国人,2016(8):48-50.

[11] 罗珩,陆伟奇,于梅,等. WSN技术在冷链物流动态监控系统中的应用[J]. 物联网技术,2016,6(10):18-22.

[12] 郑健,邱兴阳. 疫苗安全溯源系统的温湿度远程监控设计[J]. 西华大学学报:自然科学版,2015(3):30-34.

[13] 童向霞. 医院药品冷链管理和相关设备工程技术问题探讨[J]. 当代医学,2016,22(31):11-12.

[14] 郭兆乾. 基于FPGA的冷藏车空调控制系统的设计与实现[D]. 郑州:中原工学院,2016.

(收稿日期:2017-12-28)

成熟^[1],但在临床使用广泛。米索前列醇为前列腺素 E₁ 衍生物,具有 E 类前列腺素的药理活性,可软化宫颈,作用迅速、方便、经济等优点已被临床认可。对于一些晚期妊娠需要引产,而因宫颈条件不成熟的患者具有重要的临床意义^[3],近年来小剂量给药已普遍用于晚期妊娠引产促宫颈成熟。

通过查阅相关文献与行业指南,发现不同国家的指南或文献推荐米索前列醇用于妊娠晚期促宫颈成熟的给药方式有所不同,如《2009 年美国妇产科医师学会 (ACOG) 指南》(以下简称美国指南)认为阴道给药与其他途径给药均可,但阴道给药研究最为明确^[4]。《2013 年法国妇产科医师学院 (CNGOF) 临床实践指南》指出,妊娠期延长和过期妊娠(以下简称法国指南)明确表示,目前尚不清楚阴道或口腔给药是最佳的给药途径,但阴道给药是已被评估和最常选择的给药方式^[5]。临床常见的米索前列醇给药方式分为阴道给药、口服给药、舌下含服给药 3 种。本研究中讨论了上述 3 种给药方式的优缺点,旨规范临床合理用药,以保障产妇和胎儿的生命安全。

1 阴道给药

1.1 给药优势

阴道给药具有生物利用度高、药效持续时间长的特点。由于阴道血管分布丰富,血流经会阴静脉丛流向会阴静脉,最终进入腔静脉,从而可避免肝脏的首过效应。同时,阴道给药还能避免多次给药所产生的“峰谷”现象,延长释放系统的滞留时间,故阴道给药在妇科疾病治疗中有着其独特的地位和疗效。美国指南、法国指南和《2014 年中国妊娠晚期促宫颈成熟与引产指南》(以下简称中国指南)均指出,促妊娠晚期宫颈成熟推荐阴道给予米索前列醇为首选给药方式^[1,4-5]。

1.2 药代动力学

米索前列醇的血药浓度与其药效及维持时间相关。侯淑萍等^[6]研究了早期妊娠人工流产术前分别通过阴道、口服、舌下给予 600 μg 米索前列醇后的血药浓度变化,阴道组与口服组用药后的峰时间在 49 min 左右,长于舌下组 25 min;阴道组与口服组峰浓度明显低于舌下组,但用药 2 h 后,阴道组血药浓度为 $(398.90 \pm 273.70) \text{ pg/mL}$,明显长于口服组的 $(190.39 \pm 73.23) \text{ pg/mL}$ 和舌下组的 $(331.67 \pm 39.27) \text{ pg/mL}$,说明阴道给药尽管起效时间弱于舌下给药,但药效维持时间最长。有研究认为,米索前列醇阴道给药能产生不断增强子宫收缩的作用,临床效果更好,不良反应较少,其有效率优于舌下和口服用药^[7-10]。

1.3 给药剂量和安全性

由于米索前列醇的量-效曲线具有明显相关性,大剂量给药可使子宫收缩,导致胎儿缺氧等不良事件的发

生。米索前列醇作为人工合成的前列腺素 E₁ 类似物,对子宫和胃肠道平滑肌均可产生明显收缩作用,以致出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道不良反应。因此,尽管指南推荐了米索前列醇的给药剂量,但临床使用时,剂量仍值得探讨。美国指南指出低剂量(25 μg , 每 3~6 h 1 次)对宫缩和胎心的影响较小或无影响,但 1 次给予 50 μg 或更大剂量可明显影响宫缩和胎心,增加不良事件的发生率,故美国指南推荐阴道给药起始剂量为 25 μg , 每 3~6 h 1 次^[4]。法国指南起始剂量推荐为 25 μg , 每 3~6 h 1 次,但为了更好地确定剂量和耐受性,还需要进行更多研究^[5]。据报道,孕妇使用米索前列醇产生的多数不良事件与每次给药剂量超过 25 μg 相关^[4,11],故我国指南推荐初始剂量为 25 μg ,并要监测宫缩和胎心,若 6 h 后仍无宫缩,可重复给药,但每日总给药剂量不超过 50 μg ,以免药物吸收过多而发生不良事件,同时在用药过程中应严密监测胎心、宫缩,必要时进行胎心监护^[1,12]。

有临床研究在比较低剂量(25 μg)米索前列醇阴道给药与缩宫素静脉滴注促宫颈成熟的作用后,认为 25 μg 阴道给药剂量可能引起过强宫缩^[12]。增加米索前列醇的剂量可能并不会增强促宫颈成熟的效果。Wing 等^[11]比较了阴道给予米索前列醇 25 μg 和 50 μg 的临床效果,认为 2 种方案效果相似,但 25 μg 方案的不良事件发生率低于 50 μg 方案。李晨霞等^[10]认为,人工流产孕妇使用米索前列醇给药剂量与用药后不良反应呈明显正相关,口服给药不良反应明显高于阴道给药。王泽华等^[13]研究发现,与安慰剂相比,米索前列醇 100 μg 阴道给药安全有效,对胎儿心血管系统及胎盘循环无明显不良影响,对母体不良反应减少。

2 舌下给药

2.1 优势

舌下给药具有避免首过效应、起效快的特点。由于舌下黏膜血管丰富,舌下腺可分泌的唾液多,药物在舌下易溶解,吸收迅速,无首过效应,起效快,故米索前列醇舌下给药促宫颈成熟在临床上属常见的给药方式。

2.2 药代动力学

Tang 等^[7]米索前列醇舌下给药达峰时间最短,峰浓度明显高于其他给药途径。侯淑萍等^[6]认为与口服、阴道给药相比,舌下给药的达峰时间更快,峰浓度更高,但维持时间较短。胡珊等^[14]对米索前列醇与催产素在妊娠晚期引产中的应用研究表明,舌下给予米索前列醇,其子宫体及宫颈局部作用浓度相对阴道给药低,阴道分娩成功率高。但 Tang 等^[9]认为舌下用药有效率低于阴道用药。

2.3 给药剂量和安全性

米索前列醇用于促妊娠晚期宫颈成熟的舌下给药

剂量,美国和法国指南均认为可与阴道给药途径的给药剂量相同^[4-5],但中国指南并未明确推荐^[1]。安全性上,由于舌下给药达峰迅速,药-时曲线下面积更多,更易发生不良事件。刘春兰等^[15]比较了米索前列醇口服与舌下含服对药物流产结局的影响,认为口服给药组的呕吐次数高于舌下组,舌下组腹泻次数高于口服给药组。也有研究认为,米索前列醇口服和舌下含服的不良反应是相似的^[16]。

3 口服给药

由于口服给药有首过效应,导致生物利用度降低,且可能发生寒战、发热与消化道不良反应等,因此米索前列醇口服给药用于妊娠晚期促宫颈成熟有争议。侯淑萍等^[6]认为,口服米索前列醇用于人工流产时药代动力学数据会产生 82.12% 的较大变异,10 例受试者中有 2 例孕妇的达峰时间高达 120 min。因此,可认为由于妊娠期妇女的激素生理水平变化,口服给药更易产生个体差异。

4 合理用药思考

笔者从米索前列醇用于妊娠晚期促宫颈成熟 3 种给药途径的药代动力学、给药剂量与安全性方面进行比较,认为阴道给药与舌下给药各具优势。阴道给药具有生物利用度高、药效延长的作用,但与舌下给药相比,可能起效时间较长。舌下给药由于达峰迅速,峰浓度更高,可能会引起更多的不良事件发生。口服给药由于首过效应、药效维持较短、起效时间不如舌下含服、安全性不优于另外 2 种给药方式,因此不建议临床选用口服给药途径。

由于我国批准的米索前列醇的适应证是“与米非司酮序贯合并使用,用于终止停经 49 d 内的早期妊娠”。故临床将米索前列醇用于妊娠晚期促宫颈成熟,无论以哪种方式给药,都属于超说明书用药。根据《超说明书用药专家共识》^[17],我国目前尚无法律法规明确对“超说明书用药”进行规定。且超说明用药的风险要明显高于按药品说明书用药,所以选择米索前列醇用于促宫颈成熟时,应权衡利弊,保证孕妇和胎儿的安全,并选择有充分的文献报道和循征医学研究等证据支持的方案。根据国内外相关文献与行业指南,米索前列醇阴道用药是最常用的途径,也是相关文献研究较多的给药方式。故在充分考虑了药物禁忌证和注意事项的前提下,阴道给药为一种可选的方案。建议临床在使用米索前列醇用于妊娠晚期促宫颈成熟时,谨慎选择适当的给药途径与给药剂量,给药过程中需密切监测宫缩、胎心,观察是否有发热、寒战及消化道不良反应等,做到合理、有效、安全用药。

参考文献:

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠晚期促宫颈成熟与引产指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(12):

881-885.

- [2] 严春梅. 米索前列醇与地诺前列酮用于足月妊娠引产比较的 Meta 分析[D]. 济南:山东大学, 2010.
- [3] 朱崇云. 米索前列醇用于足月妊娠引产对胎儿安全性的研究[D]. 青岛:青岛大学, 2005.
- [4] ACOG Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor[J]. Obstet Gynecol, 2009, 114(2961): 386-397.
- [5] Christophe V, Jean-Baptiste H, Anne C, et al. Prolonged and post-term pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) [J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013 (169): 10-16.
- [6] 侯淑萍, 程利南. 国产米索前列醇不同给药途径的血药浓度变化研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2010, 12(183): 736-739.
- [7] Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol [J]. Human Reproduction, 2002, 17(2): 332-336.
- [8] Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, et al. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility[J]. Obstetrics and Gynecology, 1999, 93(2): 275-280.
- [9] Tang OS, Lau WN, Chan CC, et al. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy[J]. BJOG, 2004, 111(9): 1001-1005.
- [10] 李晨霞, 张志敏, 金玲, 等. 不同剂量米索前列醇口服和阴道给药对宫颈扩张的观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2002, 12(86): 748-750.
- [11] Wing DA, Jones MM, Rahall A, et al. A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction[J]. Am J Obstet Gynecol, 1995, 172(6): 1804-1810.
- [12] 何闰, 杨丽娜, 张虹, 等. 低剂量米索前列醇用于 Bishop 宫颈成熟度评分值低待产孕妇引产的临床研究[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 11(1): 37-40.
- [13] 王泽华, 李慰玑, 欧阳为相, 等. 米索前列醇促宫颈成熟的效果及安全性评价[J]. 中华妇产科杂志, 1997, 32(6): 7-9.
- [14] 胡珊, 胡燕. 米索前列醇与催产素在晚期妊娠引产中的应用分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(17): 1687-1688.
- [15] 刘春兰, 方芳, 冯妍军, 等. 米索前列醇口服与舌下含服对药物流产结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 19(10): 622-624.
- [16] Raghavan S, Comendant R, Digol I, et al. Two-pill regimens of misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days' gestational age: a randomized controlled trial of sublingual and oral misoprostol[J]. Contraception, 2009, 79(2): 84-90.
- [17] 中国药理学治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.

(收稿日期: 2018-02-26)