

نظرة عامة على المشروع

ميزوبروستول لعلاج نزيف ما بعد الولادة: الانتقال من البحث العلمي إلى الواقع

وبحلول عام ٢٠٠٩، استكملت Gynuity Health Projects بالتعاون مع بعض الزملاء خمس تجارب عشوائية مضبوطة ذات نطاق واسع لتقييم قدرة ميزوبروستول على الوقاية من نزيف ما بعد الولادة وعلاجه. وساهمت نتائج هذه التجارب في تعزيز المعلومات بشأن أمان ميزوبروستول ونجاعته وجدواه وقبوله من النساء. أثمرت هذه التجارب عن سدّ فجوات معلوماتية كما سيتم استخدام نتائجها في تحديث وتوضيح السياسات العالمية والمعايير السريرية. وتضمنت النتائج الرئيسية ما يلي:

تنفذ Gynuity Health Projects وشركائها منذ عام ٢٠٠٤ برنامج بحثي يلقي دعماً من مؤسسة بيل ومليندا جيتس للمساعدة على التأكد من سلامة ونجاعة وملائمة ميزوبروستول للوقاية من نزيف ما بعد الولادة وعلاجه في مجموعة متنوعة من الظروف السريرية. وفي عام ٢٠٠٩ شرعت Gynuity بالتعاون مع شركائها في مبادرة متابعة للإجابة على الأسئلة البحثية المتبقية ومعالجة قضايا كيفية الاستخدام وتقديم الخدمات المتعلقة بتطبيقات ميزوبروستول والمتضمنة استخدامه على الصعيد المجتمعي إلى جانب التأثير على السياسات ومعايير الإرشادات السريرية لألقاء مزيد من الضوء على الأدلة وتعزيز الاستخدام الملائم.



خلفية

يُعدّ نزيف ما بعد الولادة أحد أبرز أسباب وفاة الأمهات في جميع أنحاء العالم، ومع ذلك تتوفر أدوية بسيطة نسبياً للوقاية منه أو علاجه. في الدول المتقدمة نادراً ما يتسبب نزيف ما بعد الولادة في وفاة السيدات – فكلهن تقريباً يلدن في مستشفيات يتوفر فيها كوادر رعاية صحية يتمتعون بالمهارات اللازمة لإدارة التدخلات السريرية بما في ذلك العلاج بالأدوية ونقل الدم وجراحات الطوارئ. لكن على النقيض، تلد النساء في الدول النامية في المنزل أو في منشآت صحية متواضعة التجهيز حيث لا تتوفر مثل هذه التدخلات أو تتسم بانخفاض جودتها إن وجدت.

إن أكثر أسباب نزيف ما بعد الولادة شيوعاً هو وهنّ الرحم، أي عدم قدرته على التقبض بعد الولادة بصورة مناسبة. تتمثل الرعاية القياسية للوقاية من نزيف ما بعد الولادة الناتج عن وهنّ الرحم في الإدارة النشطة للمرحلة الثالثة من المخاض (AMSTL)^١. تتضمن المعالجة الأولية التقليدية استخدام موترات الرحم وتدليك الرحم والضغط باليدين. ويعد الأوكسيتوسين أكثر الأدوية شيوعاً للوقاية من نزيف ما بعد الولادة وعلاجه.

يوفر ميزوبروستول (أحد أنواع البروستاجلاندينات)، عدداً من الميزات التي لا تتوفر في الأوكسيتوسين عند التعامل مع نزيف ما بعد الولادة الناتج عن وهنّ الرحم في الأماكن محدودة الموارد؛ إذ أنه يتوفر على نطاق واسع في الدول النامية كما أنه رخيص نسبياً ويمكن نقله وتخزينه دون تبريد كما يمكن تناوله بدون حقن. وحتى وقت قريب لم تتوفر أبحاث كافية توصي بنظام معين أو طريقة للتناول أو تصدق على استخدام ميزوبروستول في المجتمعات المحلية أو من قبل مقدمي الخدمات الصحية من الصف الثاني.

للقائية من نزيف ما بعد الولادة، يمكن لمقدمي الخدمات الصحية من الصف الثاني إعطاء ميزوبروستول (٦٠٠ مكغ) عن طريق الفم بصورة آمنة وفعالة (Mobeen et al., 2010) ودعمت هذه الدراسة، التي أجريت في ظروف مجتمعية في شمال غرب باكستان نتائج الدراسات السابقة (Hoj et al., 2005, Derman et al., 2006, Walraven et al., 2005) حيث أكدت على أن تناول جرعة ٦٠٠ مكغ من ميزوبروستول عن طريق الفم تعد آمنة وفعالة ويمكن الاستعانة بها في الوقاية من نزيف ما بعد الولادة حين لا يتوفر أوكسيتوسين أو يتعذر الوصول إليه كما أنه يمكن تدريب الدايات التقليديات على الاستخدام الملائم له.

^١ الإدارة النشطة للمرحلة الثالثة من المخاض، يُشار إليها بالاختصار AMSTL، وهي مجموعة من التدخلات السريرية التي تتكون من: تناول علاج موثر للرحم (أوكسيتوسين عادة)، وشد الحبل السري المضبوط، وتدليك الرحم.

فيما يتعلق بالنساء اللاتي يعانين من نزيف ما بعد الولادة، يعد تناول ميزوبروستول (٨٠٠ مكغ) عن طريق تحت اللسان آمناً وفعالاً ومقبولاً (Winikoff et al., 2010; Blum et al., 2010). قدمت هذه التجارب، التي أجريت في خمس دول (بوركينافاسو والإكوادور ومصر وتركيا وفيتنام)، أكبر دليل حتى الآن على نجاعة ميزوبروستول في علاج نزيف ما بعد الولادة. أظهرت النتائج أن تناول ٨٠٠ مكغ من ميزوبروستول تحت اللسان يساعد على التحكم في نزيف ما بعد الولادة في المرافق الصحية التي يُعطى فيها بشكل اعتيادي العلاج الوقائي الموتر للرحم خلال المرحلة الثالثة من المخاض وفي المرافق التي لا يُعطى فيها.

أما بالنسبة للسيدات اللاتي يأخذن أوكسيتوسين لعلاج نزيف ما بعد الولادة، فإن استخدام ميزوبروستول بجانبه لا يجلب أي فائدة إضافية. فقد أظهرت إحدى الدراسات التي أجريت في خمس دول (الأرجنتين ومصر وجنوب أفريقيا وتايوان وفيتنام) بالتعاون مع منظمة الصحة العالمية انعدام فائدة إعطاء ٦٠٠ مكغ من ميزوبروستول تحت اللسان في نفس الوقت الذي تعطى به موترات الرحم لعلاج نزيف ما بعد الولادة (Widmer et al., 2010)، كما أظهرت دراسة أخرى (Hofmyer et al., 2011)، أجريت في جنوب أفريقيا وأوغندا ونيجيريا انعدام فائدة تناول ميزوبروستول برفقة أدوية أخرى في علاج نزيف ما بعد الولادة. وفي كلتا الدراستين، صاحب تناول ميزوبروستول تزايد الأعراض الجانبية.

المرحلة الثانية: من البحث العلمي الى الواقع

تظهر تجارب Gynuity البحثية دليلاً قوياً يدعم قدرة ميزوبروستول على الوقاية من نزيف ما بعد الولادة وعلاجه. ومع ذلك، لم يتم الإجابة على بعض الأسئلة العلمية والبرامجية والمتعلقة بالسياسات حتى الآن (انظر الجدول إلى اليمين). تسعى Gynuity إلى التصدي للقضايا الاجرائية الرئيسية والمتعلقة بتقديم الخدمة والمرتبطة بالاستخدام المُسند على الدليل العلمي لقدرة الميزوبروستول في الوقاية من نزيف ما بعد الولادة وعلاجه وبالأخص في الظروف المجتمعية وفي مستويات الرعاية المنخفضة.

تهدف Gynuity أيضاً للتأثير على السياسات الدولية والقومية والاشرف الفني والممارسات السريرية لكي تعكس الأدلة الجديدة على نحو دقيق.

تتضمن جوانب النشاط الرئيسية ما يلي:

١. الأبحاث المجتمعية

- ميزوبروستول وUniject®: سيعقد بحث جديد لمقارنة فعالية ميزوبروستول وأوكسيتوسين المعطى بجهاز Uniject®. ستختبر أربع تجارب مجتمعية واسعة النطاق سلامة ونجاعة وجدوى ومقبولية ميزوبروستول مقارنة بالأوكسيتوسين المعطى بواسطة Uniject® في منشآت الرعاية الصحية الأولية وفي حالات الولادة المنزلية.
- نماذج الوقاية من نزيف ما بعد الولادة: تركز النماذج الحالية على استخدام ميزوبروستول للوقاية الأولية من نزيف ما بعد الولادة. تهدف هذه الدراسة

الذي نعرفه	الأسئلة البحثية التي لم يتم الإجابة عليها، وسيتم تناولها في المرحلة القادمة
أثبت ميزوبروستول فاعلية علاجية في المستشفيات.	هل يمكن أن يثبت ميزوبروستول فاعليته في البيئة المجتمعية؟ • هل يمكن إعطاء ميزوبروستول بشكل منتظم للوقاية من نزيف ما بعد الولادة خارج البيئة البحثية؟ • هل تناول ٨٠٠ مكغ ميزوبروستول تحت اللسان آمناً لعلاج نزيف ما بعد الولادة في منشآت الرعاية الصحية الأولية أو في الولادات المنزلية؟
يصاحب ميزوبروستول ظهور الحمى.	هل تحافظ الجرعة المنخفضة على نجاعة الدواء وتقلل من الأعراض الجانبية؟ • هل يستحق الأمر إنشاء قاعدة أدلة علمية لاستخدام جرعة (٦٠٠ مكغ) تحت اللسان؟
ثبت أن ميزوبروستول قادر على الوقاية من نزيف ما بعد الولادة وعلاجه.	هل يمكن استخدام ميزوبروستول للوقاية من نزيف ما بعد الولادة وعلاجه لنفس المرأة؟ • ما هو أثر استخدام ميزوبروستول للوقاية والعلاج معاً؟ • ما هي عناصر النموذج الناجح للوقاية من نزيف ما بعد الولادة وعلاجه لذات السيدة؟ • هل الأعراض الجانبية محتملة؟
يتسم ميزوبروستول وحقن أوكسيتوسين بواسطة جهاز Uniject® ومكونات الإدارة النشطة للمرحلة الثالثة من الولادة (AMTSL) بالفعالية في الوقاية من نزيف ما بعد الولادة.	هل من الأفضل إنفاق الموارد المحدودة على الوقاية الأولية أم على الوقاية الثانوية؟ • ما هي النتائج السريرية وجدوى البرنامج والتكلفة والقبول لنموذجين مجتمعين مختلفين للعناية بنزيف ما بعد الولادة باستخدام ميزوبروستول؟
يتسم ميزوبروستول وحقن أوكسيتوسين بواسطة جهاز Uniject® ومكونات الإدارة النشطة للمرحلة الثالثة من الولادة (AMTSL) بالفعالية في الوقاية من نزيف ما بعد الولادة.	ما هي الجدوى البرمجية والتكلفة لكل هذه التدخلات؟

إلى مقارنة إستراتيجيتين على المستوى المجتمعي، إما الاستخدام العام لجرعة ٦٠٠ مكغ ميزوبروستول عن طريق الفم عند الولادة لأجل الوقاية الأولية من نزيف ما بعد الولادة أو الإعطاء الانتقائي لمقدار ٨٠٠ مكغ من ميزوبروستول تحت اللسان عند فقد ٣٥٠ مل من الدم لأجل الوقاية الثانوية من نزيف ما بعد الولادة.

• **تحليل التكاليف:** تتوفر معلومات قليلة عن تكاليف ومزايا البرامج واسعة النطاق التي تركز على استخدام ميزوبروستول للوقاية من نزيف ما بعد الولادة. سنجري تحليلاً لتكلفة نماذج مختارة للوقاية من نزيف ما بعد الولادة وعلاجه.

• **الاستخدام الذاتي:** تتوفر معلومات محدودة بشأن فاعلية تناول النساء ميزوبروستول بأنفسهن للوقاية من نزيف ما بعد الولادة في حالات الولادة المنزلية. سنختبر تجربة عشوائية فاعلية تناول النساء ميزوبروستول بأنفسهن في هذه الظروف.

٢. الأبحاث السريرية

• **ميزوبروستول والحمى:** في إحدى الدراسات السابقة التي عقدت في الأكوادور، لوحظت معدلات غير معتادة من الحمى وسط سيدات يتلقين ٨٠٠ مكغ ميزوبروستول تحت اللسان لأجل الوقاية من نزيف ما بعد الولادة. سنختبر الدراسات جرعة مخفضة من ميزوبروستول (٦٠٠ مكغ) وعلاقتها بارتفاع درجة حرارة الجسم في الإكوادور كما سنختبر جرعة ٨٠٠ مكغ في سكان مناطق مرتفعة أخرى و/أو الأنديز.

• **سلامة استخدام ميزوبروستول في الوقاية والعلاج معاً:** ان سلامة ونجاعة ميزوبروستول في الوقاية من النزيف ثم استخدامه مرة أخرى في علاج نفس السيدة في حال حدث لديها نزيف أمراً غير معروف. سنقيم أبحاث أخرى سلامة ونجاعة استخدام جرعات متكررة لأغراض وقائية وعلاجية.

• **إعطاء أوكسيتوسين عن طريق الوريد والعضل:** جمعت دراسات سابقة معلومات تتعلق بإعطاء الأوكسيتوسين عن طريق الوريد والعضل حين يعطى كجزء من الإدارة النشطة للمرحلة الثالثة للمخاض (AMTSL). تشير نتائج تحليل الدراسات الحديثة إلى اختلاف أداء كلتا الطريقتين؛ سيعقد بحثنا مقارنة بينهما.

• **وضع مؤشرات خاصة بالحاجة لعلاج نزيف ما بعد الولادة:** تظهر البيانات الناتجة عن التجارب السابقة التي أجرتها Gynuity أن ما يقرب من ٥٠٪ من السيدات اللاتي يفقدن ٥٠٠ مل من الدم لا يعانون من أي مرضة حتى إذا لم يخضعن للعلاج، مما يثير أسئلة تتعلق بقيمة هذه الرقم بالنسبة لنزيف ما بعد الولادة. نحن نخطط، بالتعاون مع جامعة ليفربول ومنظمة الصحة العالمية، إلى فحص العلاقة بين أنماط نزيف ما بعد الولادة وآثاره على صحة الأم لأجل تقييم صحة الرقم ٥٠٠ مل كتعريف دولي لنزيف ما بعد الولادة. وكذلك سنجري تقييماً لبعض المؤشرات السريرية الأخرى التي قد تصبح أكثر فائدة في تحديد وقت احتياج السيدات للعلاج.

٣. السياسة وكسب التأييد

• **تطوير المواد:** تطوير مواد سريرية وسياسية تلخص النتائج البحثية الحالية المتعلقة بنزيف ما بعد الولادة لمجموعة مختلفة من المتلقين. تحتوي هذه المواد على معايير سريرية محدثة لعلاج نزيف ما بعد الولادة بالنسبة لمقدمي الخدمات الصحية متوسطي المستوى وصياغة موجز سياسة وأشياء أخرى.

• **التوجيه والدعم الفني:** تزويد الحكومات والوكالات الدولية بالأدوات والمعلومات لتصميم وتنفيذ برامج تقديم الخدمة ومراقبة الأنشطة وتقييمها وفهم أحدث الأبحاث العلمية.

• **تغيير السياسات:** السعي وراء تغيير السياسات لدعم الاستعانة بميزوبروستول في علاج نزيف ما بعد الولادة على مستوى الدول وذلك عن طريق الوصول إلى متحدثين رسميين واستراتيجيات لأجل تحديث قوائم العقاقير الأساسية على المستوى القومي وكذلك العادات السائدة بالمجتمع.

• **رسائل كسب التأييد:** صياغة أجندة تأييد مستندة على الدليل العلمي بالإضافة إلى خطة اتصال بالتعاون مع أصحاب العلاقة الدوليين والإقليميين لصياغة ونشر رسائل تتعلق باستخدام ميزوبروستول للوقاية من نزيف ما بعد الولادة وعلاجه.

• **التشريع/التسجيل:** التعاون مع الوكالات الحكومية وشركات الأدوية التي تُصنع منتجات ميزوبروستول لتشجيع التسجيل والاعتماد لأستخدام ميزوبروستول لنزيف ما بعد الولادة.

Mobeen, N., Durocher, J., Zuberi, N. F., Jahan, N., Blum, J., Wasim, S., Walraven, G., Hatcher, J. "Administration of Misoprostol by Trained Traditional Birth Attendants to Prevent Postpartum Haemorrhage in Homebirths in Pakistan: A Randomised Placebo-Controlled Trial." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Epub December 2010. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02807.x

Widmer, M., Blum, J., Hofmeyr, G.J., Carroli, G., Abdel-Aleem, H., Lumbiganon, P., Ngoc, N.T.N., Wojdyla, D., Thinkhamrop, J., Singata, M., Mignini, L.E., Abdel-Aleem, M. A., Thach, T.S., Winikoff, B. "Misoprostol as Adjunct Treatment to Standard Uterotonics for Treatment of Post-partum Haemorrhage: A Multicentre, Double-Blind Randomised Trial." *Lancet* 375, no. 9728 (2010): 1808–13.

Winikoff, B., Dabash, R., Durocher, J., Darwish, E., Ngoc, N.T.N., León, W., Raghavan, S., Medhat, I., Chi, H. T. K., Barrera, G., and Blum, J. "Treatment of Postpartum Haemorrhage with Sublingual Misoprostol Versus Oxytocin in Women Not Exposed to Oxytocin During Labour: A Double-Blind, Randomised, Non-inferiority Trial." *Lancet* 375, no. 9710 (2010): 210–16.

المنظمات المتعاونة

تتعاون Gynuity مع عدد من الوكالات الشريكة ووزارات الصحة والباحثين المستقلين. تتضمن قائمة الشركاء الرئيسيين ما يلي:

شبكة أغا خان للتطوير

صندوق الأطفال الدولي

مؤسسة كونسبست

رعاية العائلة الدولية

معهد جوماتاشر

الاتحاد الدولي لأمراض النساء والتوليد (FIGO)

خدمات الشعب الدولية (PSI)

جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو

جامعة إلينوي، شيكاغو

جامعة ليفربول

منظمة الصحة العالمية

المراجع

Blum, J., Winikoff, B., Raghavan, R., Dabash, R., Cherine Ramadan, M., Dilbaz, B., Dao, B., Durocher, J., Yalvac, S., Diop, A., Dzuba, I. G., Ngoc, N.T.N. "Treatment of Post-partum Haemorrhage with Sublingual Misoprostol Versus Oxytocin in Women Receiving Prophylactic Oxytocin: A Double-Blind, Randomised, Non-inferiority Trial." *Lancet* 375, no. 9710 (2010): 217–23.

Derman, R.J., Kodkany, B.S., Goudar, S.S., Geller, S.E., Naik, V.A., Bellad, M.B., Patted, S.S., Patel, A., Edlavitch, S.A., Hartwell, T., Chakraborty, H., Moss, N. "Oral Misoprostol in Preventing Postpartum Haemorrhage in Resource-poor Communities: A Randomised Controlled Trial." *Lancet* 368 (2006): 1248–53.

Durocher, J., Bynum, J., León, W., Barrera, G., Winikoff, B. "High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol." *BJOG* (May 2010); 117:845–852.

Høj, L., Cardoso, P., Nielsen, B.B., 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* 331 (2005): 723.

Hofmeyr, G.J., Fawole, B., Mugerwa, K., Godi, N. P., Blignaut, Q., Mangesi, L., Singata, M., Brady, L., Blum, J. "Administration of 400 µg of Misoprostol to Augment Routine Active Management of the Third Stage of Labor." *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 112, no. 2 (2011): 98–102. doi:10.1016/j.ijgo.2010.08.019