

Η ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Σηφάκης Σταύρος¹, Αυγουστινάκης Εμμανουήλ²,
Αγγελάκης Εμμανουήλ³, Κουμαντάκης Ευγένιος⁴

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μισοπροστόλη είναι ανάλογο E₁ προσταγλανδίνης. Αρχικά είχε ένδειξη για την πρόληψη και θεραπεία του γαστρικού έλκους, αλλά σήμερα κατέχει σημαντική θέση στην κλινική πράξη της Μαιευτικής και Γυναικολογίας λόγω της ιδιότητας της να προκαλεί συσταλτικότητα στη μήτρα και να βοηθά στην «ωρίμανση» του τραχήλου. Έτσι οι ενδείξεις χρήσης της μισοπροστόλης είναι η εκλεκτική διακοπή της κύησης, η ωρίμανση του τραχήλου πριν την απόξεση, η κένωση της μήτρας σε περίπτωση παλίνδρομης κύησης ή εμβρυϊκού θανάτου, η πρόκληση του τοκετού, η πρόληψη ή η αντιμετώπιση της αιμορραγίας μετά τον τοκετό. Η χρήση της όμως δεν έχει επίσημα εγκριθεί για καμία από τις παραπάνω ενδείξεις, ενώ στις οδηγίες χρήσης του σκευάσματος υπάρχει η αντένδειξη χορήγησης της στην εγκυμοσύνη λόγω των «εκτρωτικών» της ιδιοτήτων. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των νεότερων στοιχείων που αφορούν τη χρήση της μισοπροστόλης στην καθημερινή κλινική πράξη στη Μαιευτική και Γυναικολογία. Γίνεται ανασκόπηση της φαρμακοκινητικής, του μηχανισμού δράσης, του δοσολογικού σχήματος, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χορήγησης της μισοπροστόλης στις έγκυες γυναίκες ή σε γυναίκες με επιπλοκές κύησης.

Λέξεις κλειδιά: μισοπροστόλη, προσταγλανδίνες, διακοπή κύησης, παλίνδρομη κύηση, ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος, πρόκληση τοκετού, αιμορραγία λοχείας.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Η μισοπροστόλη κυκλοφορεί στην Ελλάδα με την εμπορική ονομασία Cytotec από την Pharmacia & Upjohn σε δισκία των 200μg που περιέχονται σε συσκευασία 42 δισκίων ανά κυτίο¹. Στις ΗΠΑ κυκλοφορεί από την φαρμακοβιομηχανία G.D. Searle με την ίδια εμπορική ονομασία και με ένδειξη την θεραπεία του έλκους στομάχου και δωδεκαδακτύλου καθώς και την θεραπεία και πρόληψη των πεπτικών ελκών που προκαλούνται από την χορήγηση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Όπως επισημαίνεται σε όλους τους φαρμακευτικούς οδηγούς, η μισοπροστόλη είναι εκτρωτικό φάρμακο και η χορήγησή της αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη όταν η τελευταία είναι επιθυμητή. Ειδικότερα δε, ανήκει στην κατηγορία X και είναι τερατογόνος παράγων για την κύηση².

Η μισοπροστόλη αποτελεί συνθετικό ανάλογο της προσταγλανδίνης E₁ η οποία μετά την χορήγησή της από το στόμα απορροφάται πολύ γρήγορα και μετατρέπεται στον βιολογικά ενεργό μεταβολίτη της, την οξική μισοπροστόλη. Σε από του στόματος χορήγηση, η τελευταία φτάνει στο μέγιστο της συγκέντρωσής της στον ορό μετά από περίπου 30 λεπτά και υποχωρεί σε σύντομο χρονικό διάστημα³. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 1.5 ώρα, ενώ το 64-73% της ουσίας αποβάλλεται εντός 24ωρου στα ούρα. Η φαρμακοκινητική της μισοπροστόλης διαφέρει ανάλογα με την οδό χορήγησης. Σε μελέτη των Khan και συν. (2004) χορήγησαν 400μg μισοπροστόλης από τρεις διαφορετικές οδούς (στόμα, κόλπο, ορθό) σε γυναίκες με ηλικία κύησης 7-14 εβδομάδες που θα υποβάλλονταν σε διακοπή κύησης με χειρουργική μέθοδο και μελετήθηκε η φαρμακοκινητική της ουσίας για διάστημα 4 ωρών⁴. Η από του στόματος χορήγηση έφτασε νωρίτερα (σε 14.2 λεπτά) στο μέγιστο επίπεδο συγκέντρωσης στο αίμα, συγκριτικά με την διακολπική (65 λεπτά) και την από το ορθό χορήγηση (71.7 λεπτά). Στην από του στόματος χορήγηση είχαμε γρηγορότερη πτώση των επιπέδων έτσι ώστε μετά από 60 min τα επίπεδα στο αίμα να είναι αρκετά χαμηλότερα συγκρινόμενα με αυτά που προσδιορίστηκαν με τις άλλες δύο οδούς χορήγησης. Στην κολπική χορήγηση όπως και στην από το ορθό είχαμε βραδύτερη πτώση των επιπέδων της μισοπροστόλης έτσι ώστε στις 4 ώρες να φτάνουν το 42% και το 46% της μέγιστης συγκέντρωσης αντιστοίχα. Όμως η μέγιστη συγκέντρωση από το ορθό (86.8pg/ml) ήταν αρκετά χαμηλότερη τόσο συγκριτικά με αυτήν από το στόμα (258.7 pg/ml), όσο και με αυτήν από τον κόλπο (210.8 pg/ml). Συνεπώς με την

κολπική εφαρμογή η συγκέντρωσή της μισοπροστόλης στο πλάσμα αυξάνεται με αργό ρυθμό φτάνοντας σε μεγάλες συγκεντρώσεις και υποχωρεί επίσης αργά, ώστε ο συνολικός χρόνος έκθεσης στο φάρμακο να είναι αυξημένος⁴. Η βιοδιαθεσιμότητα της μισοπροστόλης μειώνεται με την ταυτόχρονη λήψη τροφής ή αντι-όξινων. Μεταβολίζεται πρωτοπαθώς στο ήπαρ, δεν αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα και λιγότερο από το 1% του ενεργού μεταβολίτη της απεκκρίνεται με τα ούρα⁵.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της μισοπροστόλης είναι διάρροια, πυρετός και κοιλιακό άλγος και λιμβάνουν χώρα σε συχνότητα μεγαλύτερη από 10%. Κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, και μετεωρισμός αποτελούν επίσης σχετικά συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και απαντώνται σε ποσοστό 1-10%. Τέλος σχετικά σπάνια μπορούν να εμφανιστούν ναυτία, έμετος, αδυναμία, εξάνθημα, κράμπες, ξηροστομία, ηωσινοφιλία και κολπική αιμόρροια (σε ποσοστό λιγότερο του 1%). Αυτές οι παρενέργειες ή ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες⁶. Δεν αναφέρονται για τη μισοπροστόλη η πρόκληση βρογχόσπασμου και εμφράγματος του μυοκαρδίου, παρόλο που υπάρχουν σχετικές αναφορές για τις προσταγλανδίνες E₂⁷.

Η υπερδοσολογία και η τοξική συγκέντρωσή του φαρμάκου στο αίμα προκαλούν κάποιου βαθμού καταστολή, τρέμο, ναυτία, έμετο, σπασμούς, δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, διάρροια, υπόταση και βραδυκαρδία¹². Ειδικότερα για την χορήγηση της ουσίας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει ακόμη προσδιορισθεί με ακρίβεια η θεωρούμενη ως «τοξική δόση». Έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση μέχρι και 2200μg σε έγκυο γυναίκα σε χρονικό διάστημα 12 ωρών δεν προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες⁸. Με την κολπική χορήγηση της μισοπροστόλης αυξάνεται η δραστηριότητα στην περιοχή του γεννητικού συστήματος και ελαττώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα δε από το γαστρεντερικό^{9,10}.

Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗΣ ΣΤΟ Α' ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

A) Η μισοπροστόλη στην φαρμακευτική έκτρωση

Η αποκαλούμενη ως «φαρμακευτική έκτρωση» είναι μέθοδος για τον τετραμισμό της κύησης στη διάρκεια του α' τριμήνου. Αποτελεί ικανοποιητική εναλλακτική λύση και συνεπάγεται την αποφυγή της χειρουργικής διακοπής της κύησης με τη διαστολή του τραχήλου και την απόξεση του ενδομητρίου. Τα τελευταία 20 χρόνια έχουν γίνει πολλές κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της φαρμακευτικής έκτρωσης με ουσίες όπως η μιφεπριστόνη ή η μεθοτρεξάτη, άλλοτε μόνες τους ή σε συνδυασμό και άλλοτε ακολουθούμενες από ένα ανάλογο προσταγλανδίνης. Τελευταία δε πολλές μελέτες έχουν υλοποιηθεί μόνο με τη χρήση προσταγλανδινών – και η αποδοχή των αποτελεσμάτων τους κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος. Περισσότερο από τρία εκατομμύρια γυναίκες σε όλο τον κόσμο υπεβλήθησαν σε φαρμακευτική διακοπή της κύησης την δεκαετία 1990-2000¹¹. Στις περισσότερες δε από αυτές η μισοπροστόλη δεν είχε χορηγηθεί ως μοναδικό εκτρωτικό φάρμακο. Αντιθέτως, το πιο συχνά χορηγούμενο σχήμα που μελετήθηκε ήταν ο συνδυασμός μιφεπριστόνης και ενός ανάλογου προσταγλανδίνης, το οποίο χορηγείται μετά από 36-48 ώρες, ενδοκολπικά ή από το στόμα¹¹.

Η χορήγηση από το στόμα 600mg μιφεπριστόνης, ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων προγεστερόνης και μετά από 48 ώρες 400mg μισοπροστόλης είχε ποσοστό επιτυχίας 92% στην πρόκληση φαρμακευτικής έκτρωσης σε κυήσεις μικρότερες των 49 ημερών, 83% σε κυήσεις 50-56 ημερών και 77% σε κυήσεις 57-63 ημερών¹². Στα συμπεράσματα της μελέτης αυτής ήταν ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία της κύησης τόσο ελαττώνεται η δραστηριότητα του προαναφερθέντος σχήματος. Σε άλλη μελέτη χορηγήθηκαν μικρότερη δόση μιφεπριστόνης (200mg από το στόμα) ακολουθούμενη μετά από 36-48 ώρες από δύο δόσεις μισοπροστόλης (400mg κάθε δόση από τον κόλπο) με διαφορά 2 ωρών μεταξύ τους. Το 93.4% των γυναικών είχε τελεία αποβολή εντός 6 ωρών, ενώ συνολικά απέβαλαν επιτυχώς 95.6% των γυναικών¹³. Τα ίδια ποσοστά επιτυχίας και ακόμα μεγαλύτερα επιτεύχθηκαν όταν στον ίδιο συνδυασμό φαρμάκων χρησιμοποιήθηκε διαφορετική οδός χορήγησης της προσταγλανδίνης. Αναλυτικότερα, ο Tang και συν (2003) χρησιμοποίησαν για διακοπή κυήσεων <9 εβδομάδες 200mg μιφεπριστόνης και μετά από 48 ώρες 800mg μισοπροστόλης υπογλωσσώς ή ενδοκολπικά¹⁴. Επιτυχής διακοπή της κύησης επιτεύχθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό (98.2%) στην ομάδα με την υπογλωσσία χορήγηση συγκριτικά με την κολπική χορήγηση (93.8%), αλλά και η συχνότητα επιπλοκών (πυρετός, ρίγος, ναυτία, έμετος και διάρροια) ήταν μεγαλύτερη.

Λόγω των νομικών περιορισμών που επεβλήθησαν στην χορήγηση της μιφεπριστόνης, οι ερευνητές μελέτησαν εναλλακτικά θεραπευτικά πρωτόκολλα, πολλά από τα οποία περιελάμβαναν τη χορήγηση της μεθοτρεξάτης. Η μεθοτρεξάτη πιθανώς δρα διαταράσσοντας την διείσδυση της συγκυτιοτροφοβλάστης, αποσταθεροποιώντας έτσι την εμφύτευση σε μία αρχόμενη εγκυμοσύνη¹⁵. Αποδείχθηκε γενικά ότι ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης-μισοπροστόλης είναι το ίδιο αποτελεσματικός με αυτόν της μιφεπριστόνης-μισοπροστόλης, αλλά υστερεί σε ταχύτητα δράσης¹⁶. Έτσι ενώ φαρμακευτική έκτρωση με μιφεπριστόνη-μισοπροστόλη επιτυγχάνεται εντός 24 ωρών σε ποσοστό 87% κατά τους Peyton και συν¹⁷, το αντίστοιχο ποσοστό για τον συνδυασμό μεθοτρεξάτης-μισοπροστόλης είναι 50-70%,

πάντα για κήσεις ≤ 49 ημερών^{18,19}. Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από τον Creinin και συν (2003) συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης και μιφεπριστόνης συνδυαζόμενες με προσταγλανδίνες²⁰. Σε μια ομάδα χρησιμοποίησε 200mg μιφεπριστόνης και 800μg μισοπροστόλης ενδοκολπικά, είτε 24-48 ώρες μετά την χορήγηση της μιφεπριστόνης για κήσεις < 56 ημερών, είτε μετά από 48 ώρες για κήσεις 57-63 ημερών. Σε άλλη ομάδα χρησιμοποίησε μεθοτρεξάτη 50mg/m² IM ακολουθούμενα από ενδοκολπική χορήγηση 800μg μισοπροστόλης μετά από 3-7 ημέρες μετά την χορήγηση της μεθοτρεξάτης, για ηλικίες κήσεως < 49 ημέρες. Τα αποτελέσματα μετά από 1 εβδομάδα παρακολούθησης ήταν 95% τελεία αποβολή για όλες τις γυναίκες (ανεξάρτητα από την εβδομάδα κήσεως) που έλαβαν μιφεπριστόνη. Στις γυναίκες που έλαβαν μεθοτρεξάτη το αντίστοιχο ποσοστό (τελεία αποβολή) ήταν 84%. Μετά όμως από 2 εβδομάδες το ποσοστό επιτυχίας ανέβαινε στο 95-97% και αυτό είναι ενδεικτικό της καθυστερημένης δράσης της μεθοτρεξάτης²⁰. Ο Hausknecht αναφέρει ότι ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης (50mg/m² επιφάνειας σώματος) και ενδοκολπικής χορήγησης μισοπροστόλης (800μg) 5 έως 7 μέρες αργότερα είναι εξαιρετικά αποτελεσματικός στην πρόκληση έκτρωσης σε ηλικία κήσης μικρότερη των 63 ημερών: στο 96% των 178 γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη υπήρξε επιτυχής έκβαση. Σε 25 γυναίκες (14%) χρειάστηκε η χορήγηση δεύτερης δόσης μισοπροστόλης, μετά από την οποία απέβησαν οι 18 (10.1%), ενώ οι υπόλοιπες 7 (3.9%) τελικά αντιμετώπισθηκαν με διαστολή και απόξεση. Η δόση της μεθοτρεξάτης ήταν η ίδια με αυτήν που δίνεται για την αντιμετώπιση της έκτοπης κήσης και θεωρήθηκε γενικά ασφαλής αφού μόνο σε 2 γυναίκες (1.2%) παρουσιάστηκε ήπια στοματίτιδα που υποχώρησε αυτόματα εντός 48 ωρών²¹. Υψηλή αποτελεσματικότητα υπάρχει επίσης με τον συνδυασμό μισοπροστόλης και μικρότερων δόσεων μεθοτρεξάτης χορηγούμενων ενδομυϊκά (75mg συνολικά)¹⁹ ή από το στόμα (25-50mg)²². Αν και ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης-μισοπροστόλης έχει υψηλή δραστηριότητα και ασφάλεια, θεωρείται ότι πρέπει να γίνουν μεγαλύτερες κλινικές έρευνες για να προσδιοριστεί το πλέον κατάλληλο δοσολογικό σχήμα²³. Τέλος πρέπει να αναφερθεί ότι στην περίπτωση που η εγκυμοσύνη συνεχισθεί μετά από αποτυχία της χορήγησης του σχήματος μεθοτρεξάτης-μισοπροστόλης υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών, υπολειπόμενης ανάπτυξης και πνευματικής καθυστέρησης στα παιδιά που τυχόν γεννηθούν²⁴.

Σε μελέτη του Mishell και συν (1998) για διακοπή κήσεως ≤ 8 εβδομάδων χρησιμοποιήθηκε η ταμοξифαίνη, ένας αγωνιστής των οιστρογονικών υποδοχέων, σε δόση 20mg/ημέρα για 4 ημέρες από το στόμα, ακολουθούμενη από 800μg ενδοκολπικής μισοπροστόλης 4 ημέρες μετά την τελευταία δόση της ταμοξифαίνης²⁵. Αναφέρεται αποβολή στο 84% των γυναικών μέσα σε μία ημέρα από τη λήψη της μισοπροστόλης και συνολικά επιτυχής έκβαση στο 92%. Ο μέσος χρόνος κολπικής αιμορραγίας/αιμόρροιας ήταν 8.1 ημέρες. Έμετος εμφανίστηκε συχνότερα (περίπου κατά 28%) συγκριτικά με τη χορήγηση άλλων θεραπευτικών σχημάτων με μεθοτρεξάτη ή μιφεπριστόνη²⁵. Σε μελέτη του Jain και συν χορηγήθηκαν 800μg διαβρεγμένης μισοπροστόλης ενδοκολπικά 48 ώρες μετά την χορήγηση 20mg ταμοξифαίνης από το στόμα σε δύο δόσεις με μεσοδιάστημα 12 ώρες²⁶. Σε ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε placebo αντί ταμοξифαίνης. Και στις δύο ομάδες η δόση της μισοπροστόλης επαναλαμβάνονταν 24 ώρες και 8 μέρες αργότερα, σε περίπτωση μη επίτευξης διακοπής της κήσης. Τα ποσοστά επιτυχίας ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (93% και 91% αντίστοιχα). Ειδικότερα δε στις γυναίκες που έλαβαν ταμοξифαίνη το ποσοστό αποβολής μέσα σε 24 ώρες από την χορήγηση της μισοπροστόλης ήταν 88.6% ενώ σε αυτές που έλαβαν placebo ήταν 80.9%. Ο μ.ο. του αριθμού των ημερών με αιμορραγία ήταν αντίστοιχα 7.9 και 8.2. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (πόνος, έμετος, διάρροια, πυρετός με ρίγος) ήταν ίδια. Από την μελέτη αυτή προκύπτουν δύο ενδιαφέροντα συμπεράσματα: πρώτον, μικρότερη δόση ταμοξифαίνης και βραχύτερο χρονικό διάστημα χορήγησης της μισοπροστόλης, έχουν τα ίδια ή και καλύτερα αποτελέσματα από την προηγούμενη μελέτη των Mishell και συν²⁵. Δεύτερον, το γεγονός ότι ο συνδυασμός placebo-μισοπροστόλης έχει το ίδιο περίπου ποσοστό πλήρους αποβολής με αυτόν της ταμοξифαίνης-μισοπροστόλης υποδεικνύει ότι τα εκτροπικά αποτελέσματα οφείλονται στην χορήγηση της μισοπροστόλης. Αυτό επιβεβαιώνεται επίσης πιο άμεσα από το γεγονός ότι δεν επιτεύχθηκε καμία αποβολή μετά από την χορήγηση αποκλειστικά ταμοξифαίνης²⁶.

Τα τελευταία χρόνια η χορήγηση αποκλειστικά της μισοπροστόλης ως εκτροπικού φαρμάκου άρχισε να κερδίζει έδαφος με την χρησιμοποίηση διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων και οδών χορήγησης. Ο Bugalho και συν (1996) καθώς και ο Koopersmith & Mishell (1996) χρησιμοποίησαν το φάρμακο αυτό κάθε 4-12 ώρες ενδοκολπικά σε δόση 200-400μg^{27,28}. Τα ποσοστά επιτυχίας δεν ήταν μεγαλύτερα από 67% στις 48 ώρες από την έναρξη της αγωγής. Ο Carbonell και συν (1997) ανέφεραν καλύτερα αποτελέσματα με την αποκλειστική χορήγηση μισοπροστόλης, συγκρίσιμα με αυτά του συνδυασμού της με μιφεπριστόνη ή μεθοτρεξάτη^{29,30}. Ειδικότερα, σε μελέτη με 141 έγκυες γυναίκες σε κήση 10 εβδομάδων χορηγήθηκαν μέχρι 800μg μισοπροστόλης κάθε 48 ώρες σε τρεις δόσεις³⁰. Σε άλλη μελέτη των ιδίων με 175 έγκυες γυναίκες σε κήση μικρότερη των 9 εβδομάδων εφαρμόστηκε το ίδιο πρωτόκολλο²⁹. Τα ποσοστά επιτυχίας στις δύο μελέτες αυτές ήταν 94% και 92% αντίστοιχα. Οι ίδιοι ερευνητές σε μία τρίτη μελέτη που περιελάμβανε 720 γυναίκες με κήση 9 εβδομάδων και με παρόμοιο πρωτόκολλο, ανέφεραν ποσοστά επιτυχίας 92%, 90% και 87% για κήσεις 35-49, 50-56 και 57-63 ημερών αντίστοιχα³¹. Δύο ασθενείς (0.3%) χρειάστηκε να μεταγγιστούν αφού τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μειώθηκαν στο 6.1 και 5.7gr/dl, μετά από σημαντικό βαθμό αιμορραγία. Οι

ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανά ήταν συχνότερες συγκριτικά με άλλες μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν συνδυασμοί μισοπροστόλης με μιφεπριστόνη ή μεθοτρεξάτη. Σε πιο πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα: αρχικά 800μg κολπικά μισοπροστόλης, με επανάληψη 400μg κάθε 3 ώρες έως τρεις δόσεις το μέγιστο. Η πλήρης αποβολή σε διάστημα 15 ημερών ήταν 84.7% και σε 43 ημέρες 96%. Το μέσο χρονικό διάστημα ανάμεσα στη χορήγηση της πρώτης δόσης και στην έναρξη της διαδικασίας της αποβολής ήταν 8.1 ώρες. Το μέσο χρονικό διάστημα ύπαρξης κολπικής αιμορραγίας (ή αιμορροίας) ήταν 11.7 ημέρες και οι κυριώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν άλγος του υπογαστρίου, πυρετός (>38°C) και διάρροια³². Μελετήθηκε επίσης η χορήγηση υπογλωσσώς 600μg μισοπροστόλης κάθε 3 ώρες με μέγιστο τις 5 δόσεις σε ηλικία κύησης >12 εβδομάδων. Το ποσοστό πλήρους αποβολής ήταν 86% και ο μέσος αριθμός των χορηγούμενων δόσεων ήταν 4. Το 97.7% των γυναικών στις οποίες επετεύχθη έκτρωση με αυτό τον τρόπο εδήλωσαν ότι θα αποδεχόταν την εφαρμογή του πρωτοκόλλου αυτού σε μια ενδεχόμενη μελλοντική έκτρωση, πράγμα που – για τους συγγραφείς - καταδεικνύει την αποδοχή αυτής της μεθόδου³³. Τέλος πρέπει να σημειωθεί ότι στις περισσότερες μελέτες για διακοπή κύησης με τη χρήση μισοπροστόλης (αυτόνομα ή σε συνδυασμό), υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται όταν η ουσία χορηγείται εμβεβεγεμένη. Η με αυτό τον τρόπο χορήγηση συνδέεται όμως με υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών.

Γενικά η χορήγηση μόνο μισοπροστόλης τείνει να αντικαταστήσει τα υπάρχοντα έως τώρα σχήματα συνδυασμού της με άλλους εκτροπικούς παράγοντες. Αυτό οφείλεται σε μια σειρά από λόγους: η αποτελεσματικότητά της είναι η ίδια με αυτή των ποικίλων συνδυασμών, τα δοσολογικά σχήματά είναι πιο απλά, το μεσοδιάστημα μέχρι την πλήρη αποβολή μικρότερο και το κόστος λιγότερο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, έμετοι, πόνος, διάρροια και πυρετός (με ή χωρίς ρίγος) όταν εμφανιστούν αντιμετωπίζονται σχετικά εύκολα με την κατάλληλη αγωγή (παισιόπινα, αντιεμετικά, αντιπυρετικά). Σε κάθε περίπτωση πάντως είναι γενικά αποδεκτό πλέον ότι η φαρμακευτική διακοπή υπερέχει από την κλασική διαστολή και απόξεση αφού αποφεύγονται οι κίνδυνοι για συμφύσεις, διάτρησης της μήτρας και τραυματισμού του τραχήλου.

B) Η μισοπροστόλη στην αντιμετώπιση της παλινδρομής κύησης και του ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου

Εκτιμάται ότι πάνω από το 50% των κύσεων στον άνθρωπο δεν θα εξελιχθούν περαιτέρω και δεν θα λάβουν το χαρακτήρα της κλινικά εμφανούς κύησης³⁴. Υπολογίζεται επίσης ότι το 15% των κύσεων θα εκδηλωθούν με κλινικά αλλά θα οδηγήσουν σε αυτό που αποκαλείται «αυτόματος έκτρωση» (spontaneous abortion)³⁵. Τα τελευταία χρόνια, η αυξημένη εφαρμογή της υπερηχογραφίας στην Μαιευτική οδήγησε στην έγκαιρη διάγνωση μεγάλου αριθμού ανεπιτυχών κύσεων στη διάρκεια του α' τριμήνου. Η κλασική αντιμετώπιση μέχρι πρόσφατα ήταν η διαστολή του τραχήλου & η απόξεση της ενδομήτριας κοιλότητας. Η χειρουργική αυτή αντιμετώπιση όμως συνδέεται με επιπλοκές όπως διάτρηση της μήτρας, αιμορραγία, τραυματισμός του τραχήλου της μήτρας και μετεγχειρητικές συμφύσεις³⁶.

Η μισοπροστόλη έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματική στην κένωση της μήτρας στις περιπτώσεις ανεμβρυϊκής κύησης ή σε εβρυϊκό θάνατο. Ετσι αν δεν έχει αυτόματα εκδηλωθεί η αποβολή και επιπλέον δεν είναι επιθυμητή η παρατεταμένη αναμονή για την αυτόματη κένωση της μήτρας, έχει ένδειξη η χορήγηση της μισοπροστόλης με σκοπό να αποφευχθεί η επεμβατική απόξεση. Έχουν υπάρξει αρκετές κλινικές μελέτες στις οποίες χρησιμοποιείται η μισοπροστόλη στην αντιμετώπιση της παλινδρομής κύησης. Προοπτική μελέτη από τους Chung και συν. περιελάμβανε 354 γυναίκες με παλινδρομή κύησης στις οποίες χορηγήθηκε μισοπροστόλη (1200μg την ημέρα από το στόμα σε τρεις δόσεις ημερησίως για δύο μέρες) και γινόταν παρακολούθηση με ενδοκολπικό υπερηχογράφημα³⁷. Οι 249 από τις 354 γυναίκες (70.6%) είχαν τελεία εκβολή των προϊόντων της κύησης εντός 48 ωρών. Μόνο 3 γυναίκες (1.2%) χρειάστηκε να υποβληθούν σε χειρουργική απόξεση, ενώ δεν καταγράφηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες³⁷. Ο Creinin και συν. σε μελέτη συνέκριναν την απο του στόματος χορήγηση 400μg μισοπροστόλης με την ενδοκολπική χορήγηση 800μg σε παλινδρομες κύσεις και κατέγραψαν ποσοστά επιτυχίας 25% και 88% αντίστοιχα³⁸. Με ενδοκολπική χορήγηση 200μg μισοπροστόλης κάθε 4 ώρες μέχρι την μέγιστη συνολική δόση των 800μg ή μέχρι την κένωση της μήτρας, υπήρξε επιτυχής έκβαση σε 22 από 25 γυναίκες και η μήτρα εκκενώθηκε κατά μ.ο. σε 10 ώρες³⁹. Σε άλλη μελέτη κατά την οποία χορηγούσαν 200μg μισοπροστόλης ενδοκολπικά σε γυναίκες με παλινδρομή κύησης ηλικίας <14 εβδομάδες τα αποτελέσματα ήταν πολύ καλύτερα από την ομάδα των γυναικών που ελάμβαναν placebo (83.3% έναντι 17.1%)⁴⁰. Σε μελέτη του Sifakis και συν (2005) χορηγήθηκαν 400μg μισοπροστόλης 3 φορές ημερησίως ενδοκολπικά κάθε 4 ώρες για 3 ημέρες σε παλινδρομες κύσεις 1^{ου} τριμήνου⁴¹. Επιτυχής έκβαση σημειώθηκε συνολικά στο 90, 7% των περιπτώσεων, αποβολή στο 1^ο 24ωρο υπήρξε στο 68.5%, ενώ η μέση δόση χορήγησης μισοπροστόλης ήταν 1113μg⁴¹. Η ενδοκολπικά χορηγούμενη 800μg μισοπροστόλης σε παλινδρομες κύσεις <12 εβδομάδων συνοδεύτηκε με μεγαλύτερη συχνότητα αποβολής τις πρώτες 24 ώρες (68.4%) συγκριτικά με την χορήγηση 600μg μισοπροστόλης (45.6%) σε μελέτη των Konavisarach και συν (2005)⁴².

Οι έγκυες γυναίκες που υποβάλλονται σε «φαρμακευτική έκτρωση» στη διάρκεια του α' τριμήνου με μισοπροστόλη, είτε σε ζών έμβρυο είτε σε κύηση που έχει διακοπεί η εξέλιξή της (νεκρό έμβρυο ή ανεμβρυϊκή κύηση),

Πίνακας 1. Δοσολογικά σχήματα και δόσεις χορήγησης της μισοπροστόλης σε διακοπές κύησης, παλλίνδρομες κνήσεις και ενδομητρίους θανάτους.

Διακοπές κύησης 1ου τριμήνου	Οδός χορήγησης	Δόση εφόδου (ημερήσια)	Μέγιστη δόση (συνολικά)	Συνδυασμός με άλλη ουσία	Αποτελεσμα- τικότητα (%)	Αναφορά
	κολπικά (48h μετά από μιφεπριστόνη)	800μg (σε 2 δόσεις /2 ώρες)	800μg	Μιφεπριστόνη 200mg, p.o.	95.6	13
	1) υπογλώσσια	800 μg	800 μg	Μιφεπριστόνη 200mg, p.o	1) 98.2	14
	2) κολπικά (48 ώρες μετά από μιφεπριστόνη)				2) 93.8	
	κολπικά (3-7 ds μετά την μεθοτρεξάτη)	800 μg	800 μg	Μεθοτρεξάτη 50mg/m ²	95-97 (2 wks μετά)	20
	κολπικά	800 μg	2000μg (400μg/3h)	---	96 (σε 43ds)	32
	υπογλωσσίως	600μg	2400 μg (600μg/3h)	---	86	33
Παλλίνδρομες κνήσεις 1ου τριμήνου	κολπικά	400 μg/4h (έως 3 δόσεις/d)	3600μg	---	90.7	41
	στόμα	1200μg (σε 3 δόσεις)	3600 μg	---	70.6 (εντός 2 ds)	37
Ενδομητρίος θάνατος 2ου τριμήνου	κολπικά	2400μg (400μg ανά 4h/24ωρο)	2400μg	---	85.1 (1ο 24ωρο)	57
	κολπικά	400μg /6h	(έως την πλήρη αποβολή)	---	85.7 (1ο 24ωρο) 100 (2ο 24ωρο)	58
	κολπικά	200μg /3h	1000 μg	Μιφεπριστόνη 200mg	87 (1ο 24ωρο)	62
Ενδομητρίος θάνατος 3ου τριμήνου	κολπικά	100 μg /12h	800 μg		~ 100	88
	κολπικά	50μg	100μg /3ώρες (έως την αποβολή)		98	89

οδηγούνται ουσιαστικά στο να εμφανίσουν συμπτώματα και σημεία αυτόματης αποβολής. Διάφοροι παράμετροι έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της επιτυχίας της μεθόδου αυτής^{43,44}. Περισσότερο έχει επικρατήσει η χρησιμοποίηση των εξής 4 κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων: 1) προσδιορισμός των επιπέδων της β-hCG στον ορό της μητέρας, 2) υπερηχογραφική εκτίμηση του πάχους του ενδομητρίου, 3) μέτρηση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης και επανάληψή τους εφόσον θεωρείται απαραίτητο, 4) έλεγχος και αξιολόγηση της κολπικής αιμόρροιας. Σε ενδιαφέρουσα μελέτη παρακολούθησης της μεταβολής των τιμών της β-hCG και της προγεστερόνης μετά από χορήγηση ενδοκολπικά μισοπροστόλης σε παλλίνδρομες κνήσεις 1^{ου} τριμήνου προσδιορίστηκαν οι τιμές των ορμονών αυτών την 1^η, 3^η, 8^η, και 15^η μέρα μετά την χορήγηση του σκευάσματος. Διαπιστώθηκε ότι μείωση των συγκεντρώσεων των δύο αυτών ορμονών κατά 79% συνοδεύεται με 90% πιθανότητα πλήρους αποβολής του ενδο-

μήτριο σάκου⁴⁵. Ο Creinen και συν αξιολόγησαν το πάχος του ενδομητρίου σε χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων μετά από επιτυχή αποβολή σε παλλίνδρομες κήσεις 1^{ου} τριμήνου, μετά από ενδοκολπική χορήγηση 800μg μισοπροστόλης ενδοκολπικά που συνοδεύτηκε από επαναληπτική δόση 800μg την 3^η μέρα⁴⁶. Το πάχος του ενδομητρίου την 3^η ημέρα επανελέγχου ήταν <15mm στο 56% των περιπτώσεων, >15 mm στο 36% και >30 mm στο 7%. Οι αντίστοιχες τιμές την 8^η ημέρα ήταν 73%, 25% και 2%, ενώ την 15^η ημέρα 87%, 11%, 2% αντίστοιχα⁴⁶. Σε μελέτη των Davis και συν (2004) με χορήγηση 800μg μισοπροστόλης σε παλλίνδρομες κήσεις <11 εβδομάδων, το ποσοστό επιτυχούς αντιμετώπισης ήταν 85%⁴⁷. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι κατά μ.ο. η πτώση της αιμοσφαιρίνης ήταν 0.5g/dl και η αιμορραγία μετά την αποβολή διαρκεί 14 ημέρες. Η τελευταία έχει την μορφή σταγονοειδούς αιμόρροιας, αλλά μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ποσότητα, ειδικά τις 2 πρώτες ημέρες.

Ακόμα και στις περιπτώσεις που επιλέγεται η χειρουργική διακοπή της εγκυμοσύνης με διαστολή και απόξεση, πιστεύεται ότι η χορήγηση προσταγλανδίνης είναι ευνοϊκή για την προετοιμασία του τραχήλου και οδηγεί στην προοδευτική διαστολή και εξάλευσή του, μειώνοντας την πιθανότητα τραυματισμών. Έχουν υπάρξει σχετικές μελέτες με την χρήση μόνον προσταγλανδινών⁴⁸ ή σε συνδυασμό με τη μιφελοιστόνη⁴⁹ για την προετοιμασία του τραχήλου πριν την χειρουργική προσπάθεια κένωσης της μήτρας, με σκοπό τον περιορισμό της πιθανότητας επιπλοκών. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη 120 γυναίκες έλαβαν ενδοκολπικά 200-800μg μισοπροστόλης 3-4 ώρες πριν την προγραμματισμένη απόξεση. Μόνο το 23% των γυναικών που έλαβαν 200μg της ουσίας είχαν διαστολή τραχήλου τουλάχιστον 8mm, ενώ η συντριπτική πλειοψηφία των γυναικών που έλαβαν πάνω από 400μg είχαν ικανοποιητική διαστολή. Οι ερευνητές κατέληξαν στην μελέτη τους ότι η δόση των 400μg είναι η πλέον κατάλληλη γιατί επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα με ελάχιστη πιθανότητα ανεπιθύμητων παρενεργειών⁵⁰. Σε παρόμοια μελέτη βρέθηκε ότι όταν 400μg μισοπροστόλης χορηγούνται τουλάχιστον 3 ώρες πριν την απόξεση, υπάρχουν καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με την εφαρμογή 600 ή 800μg μισοπροστόλης 2 ώρες πριν την επέμβαση⁵¹. Εξίσου σημαντική είναι η παρατήρηση ότι η χορήγηση μισοπροστόλης 400μg από το στόμα ή 800 μg ενδοκολπικά δεν είχε άμεσο αποτέλεσμα στη διαστολή του τραχήλου όταν χορηγούνταν 1 ώρα πριν από την απόξεση⁵². Η ευνοϊκή αυτή επίδραση της μισοπροστόλης στην προετοιμασία του τραχήλου καθορίζεται εν μέρει και από τον αριθμό των προηγουμένων τοκετών της γυναίκας. Σύμφωνα με μελέτη του Orregaard και συν (2005), η διαστολή που επιτυγχάνεται στις πρωτοτόκες είναι κατά 10% μικρότερη συγκριτικά με τις πολυτόκες⁵³. Επιπλέον, μόνο το 19% από τις πρωτοτόκες έφτασε σε διαστολή >7mm και αυτό ήταν ανεξάρτητο από την οδό χορήγησης. Αντιθέτως το 52% και 36% των πολυτόκων που έλαβαν διακολπικά ή από το στόμα μισοπροστόλη έφτασαν σε διαστολή του τραχήλου >7mm⁵³. Συμπερασματικά, είναι πολύ σημαντική η αξιοποίηση της μισοπροστόλης στην προετοιμασία του τραχήλου της μήτρας πριν την χειρουργική διαστολή και απόξεση. Με βάση τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες, η προετοιμασία αυτή είναι αποτελεσματικότερη όταν χορηγούνται ενδοκολπικά 400μg μισοπροστόλης 3-4 ώρες πριν από την επέμβαση, και η διαστολή που επιτυγχάνεται είναι μεγαλύτερη στις πολυτόκες.

ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗ ΣΤΟ Β' ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Γ) Η μισοπροστόλη στην διακοπή κήσεως β' τριμήνου ή στον ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο.

Οι συχνότερες αιτίες διακοπής της κύησης στο β' τρίμηνο είναι η διαπίστωση μεζονος συγγενούς ανωμαλίας στο έμβryo, η παρουσία πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών, η η ανιχνευση χρωμοσωματικής ανευπλοειδίας. Σχετικά συχνά παρουσιάζεται επίσης η ανάγκη κένωσης της μήτρας λόγω ενδομήτριοιου θανάτου του εμβρύου ή λόγω διακοπής της κύησης για κοινωνικούς ή λόγους υγείας της μητέρας. Όταν τα παραπάνω λάβουν χώρα στην αρχή του β' τριμήνου, η χειρουργική διαστολή και απόξεση θεωρείται ακόμη σχετικά αποδεκτός τρόπος αντιμετώπισης. Και για αυτή την περίοδο όμως και πολύ περισσότερο για το μέσον ή το τέλος του β' τριμήνου, η διακοπή της κύησης όλο και συχνότερα επιχειρείται σήμερα με την χρήση των προσταγλανδινών. Η χορήγηση αναλόγων προσταγλανδίνης μπορεί να οδηγήσει ολοκληρωμένα στην διακοπή της κύησης ή μπορεί να βοηθήσει στην ωριμότητα του τραχήλου – πριν εκτελεσθεί η όποια χειρουργική επέμβαση.

Η μισοπροστόλη συμπεριλαμβάνεται σε αρκετά πρωτόκολλα (ερευνητικά προγράμματα) που αφορούν τη διακοπή κύησης στο β' τρίμηνο. Είναι ευνόητο ότι η χρησιμοποιούμενη δόση του σκευάσματος είναι διαφορετική για την αρχή, το μέσον ή το τέλος του β' τριμήνου και διαφορετική ακόμη για τις περιπτώσεις με ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο. Έτσι οι δόσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί κυμαίνονται μεταξύ 50-800μg, ακολουθώντας την γενική αρχή ότι όσο μεγαλύτερη είναι η εβδομάδα κύησης τόσο μικρότερη είναι η δόση που απαιτείται⁵⁴. Ένα δοσολογικό σχήμα που έχει αρκετά χρησιμοποιηθεί είναι 200μg μισοπροστόλης κάθε 12 ώρες ενδοκολπικά μέχρι την ολοκλήρωση της εξόδου του κήματος με ποσοστό επιτυχίας από 71 έως 100%^{55,56}. Τα δοσολογικά σχήματα πάντως που έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλλουν σημαντικά και κυρίως εξαρτώνται από την οδό χορήγησης. Σε ενδιαφέρουσα μελέτη του Bebbington και συν (2002) χορηγήθηκαν σε ομάδα γυναικών 200μg μισοπροστόλης από το στόμα κάθε ώρα για 3

ώρες και κατόπιν 400μg κάθε 4 ώρες για 24 ώρες και σε άλλη ομάδα γυναικών χορηγήθηκαν 400μg μισοπροστόλης κάθε 4 ώρες κολπικά για 24 ώρες. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων στις δύο αυτές ομάδες έδειξε ότι μέσος χρόνος για την έξοδο του εμβρύου μετά από κολπική χορήγηση ήταν 19.6 ± 17.5 ώρες ενώ μετά από χορήγηση από το στόμα ήταν 34.5 ± 28.2 ώρες. Στην ομάδα της ενδοκολπικής χορήγησης η διαδικασία ολοκληρώθηκε στο πρώτο 24ωρο στο 85.1% των γυναικών ενώ στην ομάδα με την χορήγηση από το στόμα στο 39.5%⁵⁷. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας στις διακοπές κύησης β' τριμήνου, με την ενδοκολπική χορήγηση μισοπροστόλης εξετάστηκε σε μελέτη με χορήγηση του σκευάσματος σε διαφορετικά δοσολογικά σχήματα⁵⁸: α) από τον κόλπο, 400μg κάθε 6 ώρες μέχρι την αποβολή του κηπίου, β) από το στόμα, 400μg κάθε 3 ώρες μέχρι την αποβολή του κηπίου, και γ) σε συνδυασμένο σχήμα με 600μg δόση εφόδου κολπικά και στη συνέχεια 200 μg από το στόμα κάθε 3 ώρες μέχρι την πλήρη αποβολή. Στην 1^η ομάδα ο μέσος χρόνος αποβολής του κηπίου ήταν 14.5 ώρες, στη 2^η ομάδα 25.5 ώρες, και στην 3^η 16.4 ώρες. Εντός του πρώτου 24ωρου είχε ολοκληρωθεί επιτυχώς η διαδικασία στο 85.7%, 44.8%, 74.1% για τις τρεις ομάδες αντίστοιχα. Αντίστοιχα μετά από 48 ώρες σε όλες τις γυναίκες της 1^{ης} ομάδας είχε επιτευχθεί έξοδος του κηπίου, ενώ στην 2^η και στην 3^η δεν απέδωσε το θεραπευτικό σχήμα σε ποσοτό 20.7% και 3.7% αντίστοιχα. Έτσι λοιπόν με βάση τη μελέτη αυτή η χορήγηση κολπικά μισοπροστόλης έχει 1.9 φορές περισσότερη πιθανότητα να οδηγήσει στον τερατισμό της κύησης στο 2^ο τρίμηνο συγκριτικά με την από του στόματος χορήγηση – για τις συγκεκριμένες δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν⁵⁸. Μία άλλη μελέτη συνέκρινε την κολπική χορήγηση μισοπροστόλης (600μg αρχικά και κατόπιν 400μg κάθε 4 ώρες έως 5 δόσεις) με τον συνδυασμό ενδοφλέβιας χορήγησης ωκυτοκίνης και κολπικής χορήγησης PGE₂ 10mg κάθε 6 ώρες έως 4 δόσεις: με το πρώτο σχήμα ο μέσος χρόνος εξόδου του εμβρύου ήταν 12 ώρες και η διαδικασία ολοκληρώθηκε στο 95% των γυναικών στις πρώτες 24 ώρες, ενώ με το δεύτερο σχήμα τα αντίστοιχα νούμερα ήταν 17 ώρες και 85%. Όσον αφορά τις επιπλοκές, η διάρροια, η ναυτία και η παραμονή ολόκληρου ή μέρους του πλακούντα με επακόλουθη ανάγκη για απόξεση ήταν συχνότερες στην ομάδα με χρήση της ωκυτοκίνης, ενώ ο πυρετός ήταν η συχνότερη επιπλοκή στην ομάδα με χρήση της μισοπροστόλης (67% έναντι 21%)⁵⁹. Ο Tang και συν (2004) συνέκριναν την υπογλώσια χορήγηση μισοπροστόλης 400μg κάθε 3 ώρες με μέγιστο αριθμό δόσεων τις 5, με την ενδοκολπική χορήγηση μισοπροστόλης στην ίδια δοσολογία. Στην 1^η ομάδα στις 24 ώρες το ποσοστό επιτυχίας ήταν 64% ενώ στη 2^η ομάδα ήταν 85%. Το μέσο χρονικό διάστημα μέχρι την ολοκλήρωση του τοκετού ήταν αντίστοιχα 13.8 και 12 ώρες. Πυρετός εμφανίστηκε λιγότερο συχνά στις γυναίκες που έλαβαν υπογλώσια το σκεύασμα⁶⁰.

Η μηφεπριωτόνη έχει βρεθεί ότι είναι πολύ αποτελεσματική στην συντόμηση του διαστήματος μεταξύ της έναρξης της διαδικασίας κένωσης της μήτρας και του τελικού αποτελέσματος (έξοδος εμβρύου και πλακούντα)⁶¹. Σε μελέτη από τους Ngai και συν (2000) διαπιστώθηκε ότι σε διακοπή κύησης β' τριμήνου με την χορήγηση 200mg μηφεπριωτόνης από το στόμα, τα αποτελέσματα είναι εξίσου καλά είτε ακολουθήσει χορήγηση 400μg μισοπροστόλης από το στόμα κάθε 3 ώρες μέχρι 5 δόσεις, είτε χορήγηση 200μg μισοπροστόλης ανά 3 ώρες από τον κόλπο μέχρι επίσης 5 δόσεις⁶². Επιτυχώς πλήρης αποβολή του κηπίου σημειώθηκε σε 81.4% και 75.4% αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος αποβολής ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες (20.8 και 19.5 ώρες). Η ολοκλήρωση της διαδικασίας εντός του 1^{ου} 24ωρου ήταν 81.4% και 87% αντίστοιχα. Στην από του στόματος χορήγηση η εμφάνιση διάρροιας ήταν συχνότερη, ενώ πυρετός εμφανιζόταν συχνότερα στην κολπική χορήγηση. Το 82% των γυναικών προτίμησαν την από του στόματος χορήγηση τόσο για την ευκολότερη λήψη όσο και για την αποφυγή της επαναλαμβανόμενης κολπικής εξέτασης και τοποθέτησης των δισκίων⁶².

Η χορήγηση μισοπροστόλης για διακοπή κύησης β' τριμήνου σε γυναίκες με ιστορικό προηγηθείσας ΚΤ πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω του κινδύνου ρήξεως της μήτρας. Αναφέρεται περίπτωση ρήξης μήτρας σε γυναίκα 23 ετών, με ιστορικό 2 προηγούμενων ΚΤ, στην οποία σε ηλικία κύησης 23 εβδομάδων έγινε χορήγηση μισοπροστόλης, 400μg ενδοκολπικά και 400μg από το στόμα μετά από 6 ώρες⁶³.

ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗ ΣΤΟ Γ' ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Δ) Η μισοπροστόλη στην πρόκληση τοκετού

Όταν επιχειρείται πρόκληση τοκετού σε κύηση με ανώριμο τραχήλο υπάρχει μεγάλη πιθανότητα για μεγάλη διάρκεια του τοκετού, εργώδη τοκετό, καθώς και για καισαρική τομή λόγω μη εξέλιξης τοκετού ή εμβρυϊκής δυσπραγίας⁶⁴. Με τη χορήγηση ωκυτοκίνης επιτυγχάνεται συνήθως η έναρξη των συστολών της μήτρας, αλλά η αποτελεσματικότητά της περιορίζεται από την παρουσία ανώριμου τραχήλου⁶⁵. Η χορήγηση προσταγλανδινών έχει βρεθεί ότι αποτελεί πολύ αποτελεσματικό μέσο τόσο «προετοιμασίας» του τραχήλου της εγκύμονος μήτρας όσο και έναρξης συστολών τοκετού⁶⁶. Σήμερα υπάρχουν διαθέσιμα αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα προσταγλανδινών που χρησιμοποιούνται για τον παραπάνω σκοπό, αλλά και για άλλες ιατρικές πράξεις στη Μαιευτική που περιγράφησαν προωύτερα στο άρθρο αυτό. Ειδικότερα υπάρχουν σκευάσματα προσταγλανδίνης E₂ (dinoprostone, PGE₂) με τη μορφή δισκίων, γέλης ή σπόγγου βραδείας αποδέσμευσης της ουσίας, όλα για κολπική εφαρμογή (εμπορικές ονομασίες Prostin,

Πίνακας 2. Σχήματα πρόκλησης τοκετού με χορήγηση μισοπροστόλης

Πρόκληση τοκετού στο 3ο τρίμηνο με μισοπροστόλη Οδός χορήγησης	Αρχική δόση	Μέγιστη δόση	Χρόνος έναρξης τοκετού	Αναφορά
κολπικά	50μg	200μg (14h έως 4 δόσεις ημερησίως)	14.4 ώρες (στο 100%)	68
κολπικά	50μg	200μg (14h έως 4 δόσεις ημερησίως)	12ώρες (στο 94%)	75

Prepidil, Propress, κ.ά). Υπάρχει βεβαίως και η μισοπροστόλη, ένα συνθετικό ανάλογο της προσταγλανδίνης E₁ που όπως προαναφέρθηκε κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία Cytotec.

Σε συγκριτική μελέτη από τους Buser και συν (1997) ανάμεσα στην μισοπροστόλη (50μg/6ώρες/τρεις ημερησίες δόσεις) και την δινοπροστώνη (0.5mg/6ώρες/τρεις ημερησίες δόσεις) με 155 γυναίκες υποστήριξαν ότι η μισοπροστόλη είναι περισσότερο αποτελεσματική στην προετοιμασία του τραχήλου και στην πρόκληση τοκετού⁶⁷. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η μελέτη από τους Danielian και συν (1999) η οποία περιελάμβανε 211 γυναίκες στις οποίες χορήγησαν ενδοκολπικά είτε 1mg PGE₂ με τη μορφή gel κάθε 6 ώρες (έως 3 δόσεις ημερησίως), ή 50μg μισοπροστόλης κάθε 4 ώρες (έως 4 δόσεις ημερησίως)⁶⁸. Βρέθηκε ότι στην ομάδα που λάμβανε μισοπροστόλη υπήρξε γρηγορότερη έλευση τοκετού (14.4 έως έναντι 22.9 ώρες). Επιπλέον περισσότερες γυναίκες γέννησαν μετά από μόνο μία δόση μισοπροστόλης συγκριτικά με δινοπροστώνη (77% έναντι 49%). Τέλος συμπληρωματική χορήγηση ωκυτοκίνης χρειάστηκε λιγότερο συχνά στις γυναίκες που έλαβαν μισοπροστόλη. Σημαντικό ρόλο για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των δύο αυτών ουσιών παίζει τόσο η οδός χορήγησης όσο και η δόση της μισοπροστόλης. Για παράδειγμα σε χορήγηση από το στόμα μικρής σχετικά δόσης προσταγλανδίνης (20μg) δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τον χρόνο έλευσης του τοκετού, τη συχνότητα εκτέλεσης ΚΤ, και την υπερδιέγερση της μήτρας⁶⁹. Ειδικότερα όσον αφορά την πιθανότητα εκτέλεσης ΚΤ, ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν ότι είναι μεγαλύτερη στην ομάδα της μισοπροστόλης λόγω της συχνότερης υπερδιέγερσης της μήτρας⁷⁰. Σε μεταανάλυση όμως 8 τυχαιοποιημένων μελετών διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που έλαβαν μισοπροστόλη παρουσίαζαν χαμηλότερη συχνότητα ΚΤ και υψηλότερη συχνότητα επίτευξης ΦΤ εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του σκευάσματος⁷¹. Παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά ταχυσυστολίας αλλά όχι υπερτονίας της μήτρας και δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στην περιγεννητική περίοδο στη μητέρα και το νεογνό⁷¹. Οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο γεγονός της ταχύτερης έλευσης του τοκετού, ιδιαίτερα μέσα στο πρώτο 24ωρο με την χορήγηση ενδοκολπικά μισοπροστόλης συγκριτικά με την χορήγηση PGE₂. Σημειώνεται βέβαια η αυξημένη συχνότητα ταχυκαρδίας στις γυναίκες που λαμβάνουν μισοπροστόλη, χωρίς όμως να επηρεάζεται η συχνότητα της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου, ενώ η συχνότητα εκτέλεση ΚΤ ουσιαστικά δεν διαφέρει στις δύο ομάδες^{72,73}.

Η μισοπροστόλη είναι εξίσου αποτελεσματική και στις περιπτώσεις πρόκλησης τοκετού σε παθολογικές καταστάσεις κύησης και ιδιαίτερα σε σοβαρή προεκλαμψία^{74,75}. Με τη χορήγηση 50μg μισοπροστόλης ενδοκολπικά σε μια ομάδα γυναικών με μεσοδιάστημα 4 ώρες έως 4 δόσεις και με έγχυση ωκυτοκίνης σε άλλη ομάδα με ρυθμό 1mIU/min και αυξάνοντας τη ροή κάθε 30 min κατά 2 mIU/min μέχρι το μέγιστο των 30 mIU/min παρατηρήθηκαν τα εξής: α) το ποσοστό των γυναικών που ήταν σε τοκετό μετά από 12 ώρες ήταν 94% και 80% για τις ομάδες της μισοπροστόλης και της ωκυτοκίνης αντίστοιχα. β) κολπικός τοκετός επετεύχθη στο 82% έναντι 66% για τις δύο ομάδες αντίστοιχα. γ) δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση των συμπτωμάτων της προεκλαμψίας στις γυναίκες και των δύο ομάδων⁷⁵. Τέλος υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι και σε περιπτώσεις πρόωρης ρήξης των υμένων η χορήγηση μισοπροστόλης είναι δραστηκή και ασφαλή⁷⁶.

Ένα θέμα που έχει απασχολήσει αρκετά τους ερευνητές είναι ο προσδιορισμός της πλέον κατάλληλης οδού χορήγησης και κυρίως των δόσεων εκείνων που θα έχουν τα καλύτερα αποτελέσματα χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών ή παρενεργειών. Βέβαια η ποσότητα της δραστηκής δόσης για επίτευξη τοκετού εξαρτάται και από άλλους παράγοντες της γυναίκας όπως η ηλικία της εγκυμοσύνης ή ήδη υπάρχουσα διαστολή και ο αριθμός των τοκετών που έχουν προηγηθεί. Φαίνεται ότι η χορήγηση μισοπροστόλης κολπικά είναι περισσότερο αποτελεσματική από τις άλλες

οδούς χορήγησης. Η χορήγηση ενδοκοιλιακά μισοπροστόλης 50μg κάθε 6 ώρες είναι περισσότερο αποτελεσματική από την από του στόματος χορήγηση 50μg μισοπροστόλης κάθε 3ώρες για την πρόκληση τοκετού⁷⁷. Σε μελέτη των How και συν με 330 έγκυες γυναίκες σε ηλικία κύησης ≥ 32 εβδομάδες μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα διαφορετικών οδών χορήγησης της μισοπροστόλης για την ωριμότητα του τραχήλου και την πρόκληση τοκετού⁷⁸. Βρέθηκε ότι η ενδοκοιλιακή χορήγηση της ίδιας δόσης μισοπροστόλης είναι περισσότερο αποτελεσματική από την από του στόματος χορήγηση ή την ταυτόχρονη ενδοκοιλιακή και από του στόματος χορήγηση⁷⁸. Σε άλλη μελέτη συγκρίθηκε η χορήγηση 100μg μισοπροστόλης από το στόμα με την ενδοκοιλιακή τοποθέτηση 25μg μισοπροστόλης επαναλαμβανόμενα κάθε 4 ώρες μέχρι το μέγιστο των 5 δόσεων. Βρέθηκε ότι στις γυναίκες που έλαβαν το σκεύασμα ενδοκοιλιακά ο αριθμός των τοκετών στο πρώτο 24ωρο ήταν μεγαλύτερος, ο χρόνος τοκετού συντομότερος (κατά 8.3 ώρες), ο αριθμός των επαναληπτικών δόσεων που απαιτήθηκε ήταν μικρότερος και η ανάγκη χορήγησης επιπλέον οκυτοκίνης για την εξέλιξη του τοκετού επίσης ήταν μικρότερη⁷⁹. Το pH του κόπλου δεν φαίνεται να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ενδοκοιλιακά μισοπροστόλης⁸⁰. Η πλέον σοβαρή επιπλοκή που μπορεί να επισυμβεί στη διαδικασία πρόκλησης τοκετού με μισοπροστόλη είναι η ρήξη της μήτρας και πρέπει να λαμβάνεται υποψιν. Αναφέρεται περίπτωση ρήξεως μήτρας σε πολύτοκο 39 εβδομάδων πέντε ώρες μετά την ενδοκοιλιακή χορήγηση 25μg μισοπροστόλης για την πρόκληση τοκετού⁸¹.

Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων (ACOG) προτείνει για την πρόκληση τοκετού με μισοπροστόλη τα εξής (συνοπτικά): α) δόση μισοπροστόλης 25 μg (χωρίς να καθορίζεται συγκεκριμένα η οδός χορήγησης), β) επανάληψη της δόσεως σε 3-6 ώρες (εφόσον απαιτείται), γ) η οκυτοκίνη πρέπει να χορηγείται (εφόσον απαιτείται) μετά από 4 ώρες από την τελευταία δόση της μισοπροστόλης, δ) η παραπάνω διαδικασία πρέπει να πραγματοποιείται σε νοσοκομείο και ε) η μισοπροστόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με προηγούμενη επέμβαση στη μήτρα⁸².

Ε) Πρόκληση τοκετού με μισοπροστόλη σε έγκυες γυναίκες με προηγηθείσα ΚΤ.

Η χορήγηση μισοπροστόλης σε έγκυο με προηγηθείσα ΚΤ αποτελεί δύσκολο εγχείρημα με αντιφατικές απόψεις στη βιβλιογραφία. Η κυρίαρχη άποψη είναι ότι αυξάνεται η πιθανότητα ρήξεως της μήτρας στην ουλή της προηγηθείσας τομής⁸³. Σε αναδρομική μελέτη βρέθηκε ότι 3 από τις 48 γυναίκες (6.2%) με ΠΚΤ που υπεβλήθησαν σε πρόκληση με ενδοκοιλιακή χορήγηση 50μg μισοπροστόλης υπέστησαν ρήξη μήτρας. Η επιπλοκή αυτή συνέβη μόνο σε 1 από 89 γυναίκες (1.1%) με ΠΚΤ όπου η πρόκληση έγινε με οκυτοκίνη, και σε καμία από τις 24 γυναίκες που είχαν λάβει ενδοδοκοιλιακά PGE₂⁸⁴. Σε ομάδα 512 γυναικών με ΠΚΤ όπου έγινε πρόκληση τοκετού, το 5.6% των γυναικών που έλαβαν μισοπροστόλη υπέστησαν ρήξη μήτρας, ενώ στην ομάδα που γινόταν πρόκληση χωρίς την μισοπροστόλη αλλά με οκυτοκίνη, το ποσοστό ήταν 0.2%⁸⁵. Και άλλες πλέον πρόσφατες ανασκοπήσεις αναφέρουν τα ίδια ποσοστά, ότι δηλαδή η πρόκληση τοκετού σε έγκυες με ΠΚΤ ενέχει τον κίνδυνο ρήξεως της μήτρας, είτε η πρόκληση γίνει με οκυτοκίνη (σχετικά μικρότερος κίνδυνος) είτε με μισοπροστόλη (σχετικά μεγαλύτερος κίνδυνος). Ο Aslan και συν (2004) σε μία μελέτη με 91 γυναίκες, 41 με ΠΚΤ και 50 χωρίς ιστορικό επέμβασης στη μήτρα, πραγματοποίησε πρόκληση τοκετού με μισοπροστόλη σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα: 50μg μισοπροστόλης ενδοκοιλιακά, μετά από 4 ώρες και εφόσον δεν υπήρξε ευαισθητοποίηση της μήτρας 2^η δόση με 50 μg μισοπροστόλης, και κατόπιν από το στόμα 100μg μισοπροστόλης κάθε 4 ώρες μέχρι συνολικά 6 δόσεις⁸⁶. Η αγωγή διακοπτόταν σε διαστολή 2cm ή όταν με τη δημιουργία συστολών μήτρας ενδεικτικών έναρξης τοκετού. Το ποσοστό ρήξεων μήτρας έφτασε στο 9.7% στις γυναίκες με ΠΚΤ στις οποίες χορηγήθηκε μισοπροστόλη η οποία συνοδεύτηκε και επιπροσθέτως με οκυτοκίνη στις περιπτώσεις που οι δύο αρχικές δόσεις δεν απέδωσαν. Τέλος είναι λογικό ότι η πιθανότητα ρήξης είναι σαφώς μεγαλύτερη όταν επιχειρείται πρόκληση τοκετού σε έγκυο με ιστορικό περισσότερων από μιας ΚΤ^{86,87}. Αναμένονται περισσότερες και μεγαλύτερες κλινικές μελέτες για να διασαφηνιστούν θέματα που αφορούν την πρόκληση τοκετού με μισοπροστόλη σε γυναίκες με ΠΚΤ, όπως η δόση ασφαλείας για την επίτευξη τοκετού χωρίς τον κίνδυνο ρήξης μήτρας, η πιθανότητα εμφάνισης αυτής της επιπλοκής - στοιχείο που πρέπει να αναφέρεται στο ζευγάρι στην προκαταρκτική συζήτηση - και τέλος στη διερεύνηση άλλων παραγόντων που μπορεί να συνδράμουν στην εμφάνιση μιας τέτοιας επιπλοκής (όπως π.χ. η μακροσωμία του εμβρύου ή άλλες καταστάσεις που οδηγούν σε εργώδη τοκετό, όπως ανώριμος τράχηλος, περιέλιξη ομφαλίου λώρου κ.ά). Σαν γενική οδηγία πάντως προτείνεται να αποφεύγεται η πρόκληση τοκετού με μισοπροστόλη σε γυναίκες με ΠΚΤ και εντελώς «ανώριμο» τράχηλο.

ΣΤ) Πρόκληση τοκετού σε ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο γ' τριμήνου

Η δόση εξαστομικεύεται ανάλογα με την ωριμότητα του τραχήλου και την αναγκαιότητα της άμεσης πρόκλησης τοκετού, στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει ανησυχία για διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Η ενδοκοιλιακή χορήγηση μισοπροστόλης 100μg κάθε 12 ώρες με μέγιστη δόση έως και 800 μg συνολικά, είχε ποσοστό επιτυχίας που άγγιζε το 100% σε περιπτώσεις ενδομητρίου θανάτου στο γ' τρίμηνο, και επιπλέον με ταχύτερη επέλευση του τοκετού συγκρι-

τικά με την χορήγηση ωκυτοκίνης⁸⁸. Ο Langer και συν (2004) χρησιμοποίησαν μισοπροστόλη αρχικά ενδοκολπικά και κατόπιν από το στόμα σε διακοπές κυήσεως 2^{ου} και 3^{ου} τριμήνου⁸⁹. Το δοσολογικό σχήμα στο 2^ο τρίμηνο ήταν 800μg μισοπροστόλης ενδοκολπικά. Για την επίτευξη συστολών μήτρας μπορούσαν να χορηγηθούν επιπλέον 400μg μισοπροστόλης από το στόμα κάθε 3 ώρες (εως τρεις δόσεις ημερησίως). Οι δόσεις στο 3^ο τρίμηνο ήταν μικρότερες λόγω του κινδύνου ρήξης της μήτρας. Συγκεκριμένα χορηγούνταν από τον κόλπο 50μg μισοπροστόλης με αύξηση της δόσης σε 100μg κάθε 3 ώρες μέχρι την αποβολή του κηήματος. Σε ποσοστό 98% επιτεύχθηκε τοκετός (πλήρης αποβολή του κηήματος και του πλακούντα) και στα δύο τρίμηνα, ο μέσος χρόνος ήταν 12.7+/-8 ώρες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία, έμετοι, πυρετός) εμφανίστηκαν σε μικρό ποσοστό και απόξεση μετά την αποβολή του κηήματος (για την έξοδο του πλακούντα ή μέρους αυτού) πραγματοποιήθηκε σε ποσοστό 13%.

Z) Η μισοπροστόλη σε αιμορραγία μετά τον τοκετό.

Η ακατάσχετος αιμορραγία μετά τον τοκετό αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας⁹⁰. Ως τέτοια επιπλοκή θεωρείται η απώλεια περισσότερο από 500ml αίματος εντός 24 ωρών από τον τοκετό⁹¹. Η χρησιμοποίηση μισοπροστόλης σε περιπτώσεις ακατασχετού ή μεγάλης αιμορραγίας μετά την έξοδο του εμβρύου, θεωρείται ότι μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της επικίνδυνης αυτής κατάστασης, είτε χορηγώντας την πριν, είτε μετά την έξοδο του πλακούντα. Αρκετοί αμφισβητούν την ευεργετική αυτή δράση της μισοπροστόλης. Σε μελέτη του Bhullar-Carlson και συν (2004) η χορήγηση 200μg μισοπροστόλης από το στόμα προληπτικά αμέσως μετά την απολίνωση του ομφάλιου λώρου με ταυτόχρονη έγχυση ωκυτοκίνης μετά την αποβολή του πλακούντα, δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση της αιμορραγίας συγκριτικά με ομάδα γυναικών που έλαβαν μόνο ωκυτοκίνη (3% έναντι 5% - μη στατιστικά σημαντική διαφορά)⁹¹. Σε άλλη μελέτη η προληπτική χορήγηση 400μg μισοπροστόλης υπογλώσσια σε ομάδα γυναικών μετά τον τοκετό και 1ml μεθυλερογομετρίνης (200μg) ενδοφλέβια σε άλλη ομάδα γυναικών, έδειξε ελαφρά αλλά όχι πάντα στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της μεθυλερογομετρίνης. Ειδικότερα η συχνότητα αιμορραγίας μετά τον τοκετό ήταν στις γυναίκες που έλαβαν μεθυλερογομετρίνη ή μισοπροστόλη 0% και 3.1% αντίστοιχα, η ανάγκη για επιπλέον χρήση ωκυτοκίνης ήταν 5% και 8.3% αντίστοιχα και τέλος τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μετά την ολοκλήρωση και του γ' σταδίου του τοκετού ήταν υψηλότερα στις γυναίκες που έλαβαν μεθυλερογομετρίνη⁹².

Η χορήγηση από το ορθό 1000μg μισοπροστόλης μελετήθηκε επίσης σε περίπτωση αιμορραγίας μετά τον τοκετό, η οποία δεν ανταποκρίθηκε στην χορήγηση αποκλειστικά ωκυτοκίνης. Στο 63% των περιπτώσεων η αιμορραγία σταμάτησε εντός 10 λεπτών από την συγχορήγηση της συγκεκριμένης ουσίας. Στο υπόλοιπο 37% εκτός από την μισοπροστόλη χορηγήθηκε επιπλέον και σουλπροστόνη, ένα συνθετικό παράγωγο προσταγλανδίνης E2. Συνολικά το 87% των παραπάνω αιμορραγιών ελέγχθηκε με ταυτόχρονη χορήγηση ωκυτοκίνης με μισοπροστόλη ή και με σουλπροστόνη ενώ στο υπόλοιπο 13% χρειάστηκε χειρουργική αντιμετώπιση. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν τη χρήση της μισοπροστόλης από το ορθό ως δεύτερης γραμμής θεραπείας για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας μετά τον τοκετό σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει ικανοποιητική ανταπόκριση στην ωκυτοκίνη⁹³. Αντιθέτως, σε συγκριτική μελέτη χορήγησης από το στόμα 400μg μισοπροστόλης και 10IU ωκυτοκίνης ενδοφλεβίως σε δύο ομάδες γυναικών που υπεβλήθησαν σε ΚΤ με περιοχική αναισθησία, βρέθηκε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια της επέμβασης⁹⁴. Γενικότερα επικρατεί η άποψη ότι η χορήγηση προσταγλανδινών είναι υποδεέστερη όσον αφορά την αποτελεσματικότητα από τα άλλα ωκυτοκινικά φάρμακα, δηλαδή την ωκυτοκίνη, την ερογομετρίνη, ή την συντομετρίνη (συνδυασμός των δύο πρώτων). Σε αυτό συμβάλλει και η παρουσία παρενεργειών όπως ρίγος και πυρετός, που μπορεί να δημιουργήσουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα στην μετεγχειρητική παρακολούθηση. Συμπερασματικά οι προσταγλανδίνες θεωρούνται ως σκευάσματα β' επιλογής στην αντιμετώπιση των αιμορραγιών του γ' σταδίου τοκετού, με ένδειξη κυρίως τις περιπτώσεις όπου η χορήγηση ωκυτοκίνης δεν επαρκεί ή για διαφορούς λόγους δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί^{95,96}. Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης δράσης των ωκυτοκινών φαρμάκων με τη μισοπροστόλη στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας του γ' σταδίου του τοκετού.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗΣ

Επιπτώσεις της μισοπροστόλης στο καρδιαγγειακό της εγκύου

Οι προσταγλανδίνες έχουν αγγειοδραστικές ιδιότητες: οι προσταγλανδίνες της σειράς E και F επηρεάζουν την συσπαστικότητα των λείων μυικών ινών των αγγείων. Ειδικότερα η E2 προκαλεί αγγειοδιαστολή και η F2a αγγειοσύσπωση. Η προσταγλανδίνη E1 προάγει την εκλεκτική αγγειοδιαστολή και χρησιμοποιείται σε νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες και σε ενήλικες με περιφερική αγγειακή νόσο προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Η ασφάλεια χορήγησης μισοπροστόλης σε έγκυες με προβλήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα, υπετρασιακή νόσο της κυήσεως ή προε-

κλαμψία, δεν έχει επαρκώς αποσαφηνισθεί. Σε αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες που έγιναν για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της μισοπροστόλης έχουν συμπεριληφθεί και έγκυες με υπερωματική νόσο χωρίς να παρατηρηθούν σε αυτές τις γυναίκες ανεπιθύμητες ενέργειες σε μεγαλύτερο βαθμό⁷¹. Εντούτοις απαιτείται περαιτέρω έρευνα μέχρι να διευκρινισθεί η ασφάλεια χορήγησης της μισοπροστόλης σε αυτό τον υποπληθυσμό των εγκύων γυναικών. Έχουν γίνει έρευνες σε μη-έγκυες γυναίκες για να εκτιμηθεί η ασφάλεια της μισοπροστόλης στο καρδιαγγειακό σύστημα. Ο Brecht (1987) σε διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη χορήγησε 400μg μισοπροστόλης σε 20 μη-έγκυες γυναίκες ενώ στην ομάδα ελέγχου δόθηκε placebo⁹⁷. Στην ομάδα που έλαβε μισοπροστόλη παρατηρήθηκε μόλις υποσημειωμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας, αλλά όχι άλλες αιμοδυναμικές μεταβολές. Σε μελέτη των Ramsey και συν (2000) η χορήγηση 600μg μισοπροστόλης στο μέσον της κύησης σε γυναίκες που θα υποβάλλονταν σε διακοπή της κύησης για διάφορους λόγους, έγινε συνεχής μέτρηση της Α.Π., της καρδιακής συχνότητας και διαφόρων άλλων παραμέτρων λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος και δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην καρδιακή λειτουργία της μητέρας⁹⁸. Συμπερασματικά από τις – περιορισμένου αριθμού - υπάρχουσες μελέτες φαίνεται ότι η μισοπροστόλη δεν σχετίζεται με σοβαρές παρενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα.

Η χορήγηση μισοπροστόλης σε σακχαρώδη διαβήτη και κύηση

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια τάση για αλλαγή του τρόπου που αντιμετωπίζεται ο σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση. Ιδιαίτερα στις περιπτώσεις του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη προτείνεται η πρόκληση τοκετού στις 38-39 εβδομάδες κύησης, γιατί έτσι μειώνεται ο κίνδυνος αιφνιδίου ενδομητρίου θανάτου του εμβρύου⁹⁹. Συνεπώς η πρόκληση τοκετού έχει θέση στην αντιμετώπιση των διαβητικών εγκύων και η επιτυχής έκβαση συμβάλλει στη μείωση του ποσοστού των ΚΤ αλλά και στη μείωση της συχνότητα γέννησης μακροσωμικών νεογνών ή εργώδους τοκετού με συνοδό δυστοκία ώμων - συχνά προβλήματα σε σακχαρώδη διαβήτη της κύησης^{99,100}. Σε μελέτη από τους Incegrī και συν (2001), χορηγήθηκαν 25μg μισοπροστόλης σε ομάδα γυναικών και 25μg placebo (χάπι λακτόζης με παρόμοια φυσικά χαρακτηριστικά) σε άλλη ομάδα γυναικών. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές ως προς το ποσοστό των εγκύων που γέννησαν με ΦΤ ή με ΚΤ, ούτε ως προς την συχνότητα ταχυσυστολίας της μήτρας, τον χρόνο έναρξης του τοκετού, την δυσχέρεια έκβασης του τοκετού (δυστοκία ώμων) και την έκβαση των νεογνών¹⁰¹. Η πρόκληση τοκετού με μισοπροστόλη φαίνεται να έχει ένδειξη σε όλες τις γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης οι οποίες έχουν συμπληρώσει την 38^η - 39^η εβδομάδα κύησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μισοπροστόλη έχει πολύ σημαντική θέση ανάμεσα στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή μαιευτική πρακτική. Από τις μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες προκύπτουν στοιχεία για υψηλή αποτελεσματικότητα της μισοπροστόλης σε ένα ευρύ φάσμα μαιευτικών και γυναικολογικών καταστάσεων όπως σε διακοπή κύησης α' τριμήνου (με ή χωρίς συνδυασμό με άλλα σκευάσματα), στην κένωση της μήτρας σε αυτόματες εκτρώσεις, στην προετοιμασία του τραχήλου πριν την χειρουργική απόξεση, στην διακοπή κύησης β' τριμήνου, στην πρόκληση τοκετού, και στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας μετά τον τοκετό σε συνδυασμό ή όχι με τα κλασικά μητροστατικά φάρμακα. Οι Πίνακες 1 και 2 παρουσιάζουν συνοπτικά ορισμένα πρωτόκολλα χορήγησης της μισοπροστόλης στις προαναφερθείσες μαιευτικές καταστάσεις.

Προς το παρόν η μισοπροστόλη δεν έχει την επίσημη έγκριση από τον FDA και άλλους οργανισμούς υγείας για τη χρήση της στη Μαιευτική, γεγονός που κυρίως οφείλεται στην έλλειψη καλά σχεδιασμένων, τυχαιοποιημένων μελετών αλλά και στις σοβαρές επιπτώσεις που μπορεί να έχει – στη μητέρα ή στο έμβryo - η χρήση των ποικίλων δοσολογικών σχημάτων που έχουν μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί. Από την άλλη η καθιέρωση επίσημα της κυκλοφορίας του σκευάσματος αυτού θα έχει ως ευνοϊκό επακόλουθο την χρησιμοποίησή του με συγκεκριμένες ενδείξεις εφαρμογής, καθώς και την γνώση των εντενδείξεων και των πιθανών ανεπιθύμητων παρενεργειών. Η υλοποίηση μεγαλύτερων κλινικών και πειραματικών μελετών είναι επιβεβλημένη και πιστεύεται ότι θα οδηγήσει σύντομα στην δημιουργία συγκεκριμένων πρωτόκολλων χορήγησης στις πολλές κλινικές καταστάσεις που ήδη χρησιμοποιείται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Εθνικό Συνταγολόγιο 2003 Εκδόσεις Ε.Ο.Φ, Αθήνα 2003, σελ. 53
2. Weiner C, Buhimschi C. Drugs for pregnant and lactating women. Churchill Livingstone, 2004, pp 636-639.
3. Bygdeman M. Pharmacokinetics of prostaglandins. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003; 17:707-716.
4. Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. Obstet Gynecol 2004; 103:866-870
5. Foote EF, Lee DR, Karim A, Keane WF, Halstenson CE. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. J Clin Pharmacol 1995; 35:384-389
6. House Committee on Government Reform and Oversight. Off-label drug use and FDA review of supplemental drug applications: hearing

- before the Subcommittee on Human Resources and Intergovernmental Relations. 104th Congress, 2nd session, September 12, 1996; 53-94.
7. Ulmann A, Silvestre L. RU486: the French experience. *Hum Reprod* 1994; 9:126-130
 8. El-Refaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone, a randomized comparison between two misoprostol regimens. *Hum Reprod* 1995; 10:475-478
 9. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PY, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93:275-280.
 10. Topozada MK, Anwar MY, Hassan HA, el-Gazaerly WS. Oral or vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 56:135-139.
 11. Creinin MD. Medical abortion regimens: Historical context and overview. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S3-9
 12. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med* 1998; 338:1241-1247.
 13. Anjum ZK. Termination of early pregnancy with a reduced oral dose of mifepristone and vaginal misoprostol. *S Afr Med J* 2000; 90:889-891
 14. Tang OS, Chan CC, Ng EH, Lee SW, Ho PC. A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortion of less than 9 weeks gestation. *Hum.Reprod* 2003; 18:2315-2318
 15. Creinin MD, Stewart-Akers AM, DeLoia JA. Methotrexate effects on trophoblast and the corpus luteum in early pregnancy. *Am Obstet Gynecol* 1998; 179:604-609
 16. Carbonell JL, Velazco A, Varela L, Cabezas E, Fernandez C, Sanchez C. Misoprostol 3, 4, or 5 days after methotrexate for early abortion: a randomized trial. *Contraception* 1997; 56:169-174.
 17. Peyron R, Aubuny E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993; 328:1509-1513.
 18. Creinin MD, Vittinghoff E, Keder L, Darney PD, Tiller G. Methotrexate and misoprostol for early abortion: a multicenter trial. I. Safety and efficacy. *Contraception* 1996; 53:321-7.
 19. Creinin MD. Medical abortion with methotrexate 75mg intramuscularly and vaginal misoprostol. *Contraception* 1997; 56:367-71.
 20. Creinin MD, PotterCRNP, Holovanisin BS, Janczukiewicz BS, Pymar MD, Schwartz MD, Meyn MS. Mifepristone and misoprostol and methotrexate /misoprostol in clinical practice for abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:664-669.
 21. Hausknecht RU. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Engl J Med* 1995; 333:537-540.
 22. Carbonell JLL, Varela L, Velazco A, Tanda R, Sanchez C. 25 mg or 50 mg of oral methotrexate followed by vaginal misoprostol 7 days after for early abortion. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47:182-187.
 23. Pymar HC, Creinin MD. Alternatives to mifepristone regimens for medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S54-S64.
 24. Yelinsky NT, Morgan FC, Whitecar PW. Anomalies associated with failed methotrexate and misoprostol termination. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1203-1205
 25. Mishell DR Jr, Jain JK, Byrne JD, Lacarra MDC. A medical method of early pregnancy termination using tamoxifen and misoprostol. *Contraception* 1998; 58:1-6.
 26. Jain JK, Meckstroth KR, Park M, Mishell DR. A comparison of tamoxifen and misoprostol to misoprostol alone for early pregnancy termination. *Contraception* 2000; 60:353-356.
 27. Bugalho A, Faundes A, Jamisse L, Usfa M, Maria E, Bique C. Evaluation of the effectiveness of vaginal misoprostol to induce first trimester abortion. *Contraception* 1996; 53:243-246.
 28. Koopersmith TB, Mishell DR. The use of misoprostol for termination of early pregnancy. *Contraception* 1996; 53:237-242.
 29. Carbonell JLL, Varela L, Velazco A, Fernandez C, Sanchez C. The use of misoprostol for abortion at ≤ 9 weeks' gestation. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997; 2:181-185.
 30. Carbonell JLL, Varela L, Velazco A, Fernandez C, Sanchez C. The use of misoprostol for termination of early pregnancy. *Contraception* 1997; 55:165-168.
 31. Carbonell JLL, Varela L, Velazco A, Tanda R, Cabezas E, Sanchez C. Early abortion with 800 μ g of misoprostol by the vaginal route. *Contraception* 1999; 59:219-225.
 32. Singh K, Fong YF, Dong F. A viable alternative to surgical vacuum aspiration: repeated doses of intravaginal misoprostol over 9 hours for medical termination of pregnancies up to eight weeks. *BJOG*. 2003; 110:175-180.
 33. Tang OS, Miao BY, Lee SW, Ho PC. Pilot study on the use of repeated doses of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod*. 2002; 17:654-658
 34. Rolfe BE. Detection of fetal wastage. *Fertil Steril* 1982; 37:655-66
 35. Laferia JJ. Spontaneous abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 13:105-114
 36. Pitkin RM. Fetal death: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:583-589.
 37. Chung T, Leung P, Cheung LP, Haines C, Chang AMZ. A medical approach to management of spontaneous abortion using misoprostol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:248-251.
 38. Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 1997; 1:768-772.
 39. Zalanyi S. Vaginal misoprostol alone is effective in the treatment of missed abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1026-1035.
 40. Herabutya Y, Prasertsawat PO. Misoprostol in the management of missed abortion. *Intern J Gyn Obstet* 1997; 56:263-266.
 41. Sifakis S, Angelakis E, Vardaki E, Fragouli Y, Koumantakis E. High-dose misoprostol used in outpatient management of first trimester spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet*. 2005; 272:183-186.
 42. Kovavisarath E, Jammansiri C. Intravaginal misoprostol 600 μ g and 800 μ g for the treatment of early pregnancy failure. *Intern J Gyn Obstet* 2005; 90:208-212
 43. Pymar HC, Creinin MD. Alternatives to mifepristone regimens for medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S54-S64.
 44. Harwood B, Meckstroth KR., Mishell DR, Jain JK. Serum beta-human chorionic gonadot levels and endometrial thickness after medical

- abortion. *Contraception* 2001; 63:255-2
45. Barnhart KT, Bader T, Huang X, Frederick MM, Timbers KA, Zhang JJ. Hormone pattern after misoprostol administration for a nonviable first-trimester gestation. *Fertil Steril* 2004; 81:1099-1105.
 46. Creinin MD, Harwood B, Guido R.S, Fox M.C, Zhang J. Endometrial thickness after misoprostol use for early pregnancy failure. *Intern J Gyn Obstet* 2004; 86:22-26
 47. Davis AR, Robilotto CM, Westhoff CL, Forman S, Zhang J. Bleeding patterns after vaginal misoprostol for treatment of early pregnancy failure. *Hum Reprod*.2004; 19:1655-1658
 48. Ficioglu C, Tasdemir M, Tasdemir S. Effect of vaginal misoprostol application for cervical softening in pregnancy interruption before ten weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:54-56
 49. Carbonne B, Brennard JE, Maria B, Carrol J, Calder AA. Effects of gemeprost and mifepristone on mechanical properties of the cervix prior to first trimester termination of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 553-558
 50. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. *Obstet Gynecol* 1998; 92:795-798.
 51. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Evacuation interval after vaginal misoprostol for preabortion cervical priming: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94:431-4.
 52. Sharma S, Refay H, Stafford M, Purkayastha S, Parry M, Axby H. Oral versus vaginal misoprostol administered one hour before surgical termination of pregnancy:a randomised controlled trial. *BJOG* 2005; 112:456-60
 53. Oppegaard KS, Qvigstad E, Neshheim BI. Oral versus self-administered vaginal misoprostol at home before surgical termination of pregnancy: a randomised controlled trial. *BJOG* 2006; 113:58-64
 54. Wood AJJ. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.
 55. Herabutya Y, O-Prasertsawat P. Second trimester abortion using intravaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60:161-165.
 56. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faundes. The effectiveness of intravaginal misoprostol (Cytotec) in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Stud Fam Plann* 1993; 24:319-323
 57. Bebbington MW, Kent N, Lim K Gagnon A, Delisle MF, Tessier F, Wilson RD. A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187:853-7
 58. Dickinson JF, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1294-9.
 59. Ramsey PS, Savage K, Lincoln T, Owen J. Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE2 for second -trimester labor induction. *Obstet Gynecol* 2004; 104:138-145
 60. Tang OS, Lau WN, Chan CC, Ho PC. A prospective randomized comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *BJOG* 2004; 111:1001-1005
 61. Urquhart DR, Templeton AA. The use of mifepristone prior to prostaglandin-induced mid-trimester abortion. *Hum. Reprod* 1990; 5:883-886
 62. Ngai SW, Tang OS, Pak Chung Ho. Randomized comparison of vaginal (200µg every 3h) and oral (400µg every 3 h) misoprostol when combined with mifepristone in termination of second trimester pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 15:2205-2208.
 63. Berghahn L, Christensen D, Droste S. Uterine rupture during second trimester abortion associated with misoprostol. *Obstet Gynecol* 2001; 98:976-7.
 64. Jagani N, Schulmlan A, Fleischer A, Mitchell J, Randolph G. Role of the cervix in the induction of labor. *Obstet Gynecol* 1982; 59:21-26
 65. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction and augmentation of labor. Washington: The College; 1995. ACOG Technical Bulletin No.: 217
 66. O'Brien WF. Cervical ripening and labor induction: progress and challenges. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:221-34.
 67. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol* 1997; 89:581-585.
 68. Danielian P, Porter B, Ferri N, Summers J, Templeton A. Misoprostol for induction of labor at term: a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:793-7.
 69. Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006; 332:509-513
 70. Kwon JS, Davies GA, Mackenzie VP. A comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labour at term: a randomized trial. *BJOG* 2001; 108:23-6.
 71. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1997; 89:633-642.
 72. Blanchette HA, Nayak S, Erasmus S. Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (prostaglandin E1) with those of dinoprostone (prostaglandin E2) for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1551-1559
 73. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostil for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD000941
 74. Del Valle GO, Sanchez-Ramos L, Jordan CW, Gaudier FL, Delke I. Use of misoprostol to expedite delivery in severe preeclampsia remote from term. *J Matern Fetal Med* 1996; 5:39-40.
 75. Sahin HG, Sahin HA, Kocer M. Induction of labor in toxemia with misoprostol. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Mar;81:252-7.
 76. Hoffmann RA, Anthony J, Fawcus S. Oral misoprostol vs. placebo in the management prelabor rupture of membranes at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72:215-21.
 77. Fisher SA, Mackenzie VP, Davies GA. Oral versus vaginal misoprostol for induction of labor: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:906-10.

78. How HY, Leaseburge L, Khoury JC, Siddiqi TA, Spinnato JA, Sibai BM. A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:911-5.
79. Shetty A, Livingstone I, Acharya S, Rice P, Danielian P, Templeton A. Oral misoprostol (100microg) versus vaginal misoprostol (25 microg) in term labor induction: a randomized comparison. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82 :1103-1106
80. Ramsey PS, Ogburn Jr, Harris Dy, Heise RH, Ramin KD. Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1616-9.
81. Bennett BB. Uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 1997; 89:832-833.
82. American College of Obstetrician and Gynecologists.ACOG Committee Opinion.Number 283, May 2003.New U.S Food and DrugAdministration labeling on Cytotec(misoprostol) use and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1049-1050
83. 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;9:828- 30.
84. Hill DA, Chez RA, Quinlan J, Fuentes A, LaCombe J. Uterine rupture and dehiscence associated with intravaginal misoprostol cervical ripening. *J Reprod Med* 2000; 45:823-6
85. Plaut MM, Schawartz 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; 180:1535-1542.
86. Aslan H, Unlu E, Agar M, Ceylan Y. Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarian delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Mar 15;113
87. Lin C, Raynor BD. Risk of uterine rupture in labor induction of patients with prior cesarian section: an inner city hospital experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 May; 190:1476-8.
88. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Bergstrom S.Vaginal misoprostol as an alternative to oxytocin for induction of labor in women with late fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74:194-8.
89. Langer BR, Peter C, Firtion C, David E, Haberstick R. Second and third medical termination of pregnancy with misoprostol without mefipristone.*Fetal Diagn Ther.*2004 May-Jun;19:266-70
90. Kwast BE. Postpartum haemorrhage: its contribution to maternal mortality. *Midwifery* 1991; 7:64-70
91. Bhullar A., Carlan SJ, Hamm J, Lamberty N, White L, Richichi K. Buccal misoprostol to decrease blood loss after vaginal delivery:a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004 Dec;104:1282-8.
92. Vimala N, Mittal S, Kymar S, Dadhwal V, Mehta S. Sublingual misoprostol versus methulergometrine for active management of the third stage of labor. *Int J Gynaecol.Obstet.*2004; 87:1-5
93. Shojai R, Desbriere R, Dhifallah S, Courbiere B, Ortega D, d 'Ercole C, Boybli L. Rectal misoprostol for postpartum hemorrhage. *Gynecol Obstet Fertil.*2004; 32:703-7
94. Acharya G, Al-Sammarai MT, Patel N, Al-Habiba, Kiserud T. A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra -operative blood loss during caesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80:245-50
95. Gulmezoglu AM, Forma F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.*2002;CD000494
96. Joy SD, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol use during the third stage of labor.*Int Gynaecol Obstet.*2003; 82:143-152
97. Brecht T. Effects of misoprostol on human circulation. *Prostaglandins.* 1987; 33 Suppl:51-60
98. Ramsey PS, Hogg BB, Savage KG, Danielle D, Owen J. Cardiovascular effects of intravaginal misoprostol in the midtrimester of pregnancy. *Am J Ostet Gynecol* 2000; 183:1100-1102.
99. Lurie S, Insler V, Hagay ZI. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996; 13:293-296.
100. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:611-615.
101. Incerpi MH, Fassett MJ, Kjos SL., Tran SH., Wing, DA. Vaginally administered misoprostol for outpatient cervical ripening in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:916-919.

¹Σηφάκης Σταύρος, Μαιευτήρ-Γυναικολόγος, Επιμελητής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Κρήτης.

²Αυγουστίνιακης Εμμανουήλ, Ειδικευόμενος Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Κρήτης.

³Άγγελιάκης Εμμανουήλ. Μαιευτήρ-Γυναικολόγος, συνεργάτης Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Κρήτης.

⁴Κουμαντάκης Ευγένιος. Καθηγητής Μαιευτικής-Μαιευτικής-Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης.