

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРЕІНДУКЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ШИЙКИ МАТКИ ДО ПОЛОГІВ МІФЕПРИСТОНОМ

ВСТУП

Сьогодні в усьому світі відмічається тенденція до зростання частоти викликання пологів. Одним із провідних показань до преіндукції й індукції пологів поряд із важкою патологією гестаційного періоду є тенденція до переносування вагітності. Викликання пологів в даній ситуації можна розглядати не тільки як профілактику безпосередньо переносування, але і запобігання його ускладненням та несприятливим наслідкам для матері й плода [6, 9].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

В сучасному акушерстві підготовка шийки матки (ШМ) до пологів та їхнього викликання набули широкого розповсюдження. Частка викликаних пологів складає від 11,4 до 29,1% від їхньої загальної кількості [1].

Необхідною умовою успішності преіндукції й індукції пологів є наявність стратегії їх проведення, що включає чітку оцінку показань і протипоказань, вибір часу індукції, і головне – визначення способу або послідовності застосування методів, обґрунтованих у конкретній клінічній ситуації.

В даний час існує спектр механічних і медикаментозних методів підготовки ШМ до пологів та їхнього викликання. До механічних методів відноситься введення в ШМ катетера Фолея, ламінарій або гігроскопічних дилаторів. Медикаментозні методи включають застосування аналогів простагландину (ПГ) E1, E2 (динопростон) і антипрогестину (міфепристон). Застосування міфепристону в акушерській практиці відомо з 1990-х рр. У роботах Y. Lefe Brave та ін. (1990), R. Frydman та ін. (1992), C. Leladdier та ін. (1994) вперше опубліковані дані щодо його використання з метою підготовки ШМ до пологів.

Міфепристон – це препарат, який має структуру 19 норстероїда та володіє високою афінністю до рецепторів прогестерону (вище, ніж у самого прогестерону). Цікавою є та обставина, що не тільки сам препарат, а й його ключові метаболіти мають високу спорідненість до прогестеронових рецепторів, отже, комбінований пул міфепристону і його метаболітів забезпечує біологічну дію препарату, блокуючи синтез прогестерону на клітинному рівні [5].

Незважаючи на те, що міфепристон переважно розглядається як антигестаген, йому притаманна низка різних метаболічних ефектів, що супроводжують комбінований вплив на матково-плацентарний комплекс.

Міфепристон призводить до збільшення синтезу ПГ, зокрема ПГF_{2α}, в децидуальній тканині, при цьому не збільшуючи синтез ПGE₂ в амніоні. Крім того, препарат відновлює чутливість утероміоцитів до окситоцину і підвищує чутливість міометрія до інтерлейкіну-1β. Відзначено також вплив міфепристону на релаксацію ШМ, яка досягається шляхом збільшення рівня циклічного аденозинмонофосфату і зниження концентрації циклічного гуанозинмонофосфату. Антигестаген також призводить до фрагментації та дегенерації колагену. Це спричиняє «дозрівання» ШМ шляхом її пом'якшення, скорочення і подальшого розкриття. Усунення гальмівного впливу прогестерону на експресію гена проколагенази стимулює вивільнення металопротеїнази (колагенази та деяких желатиназ) в міометрії [2].

Таким чином, дія міфепристону реалізується через різні механізми: гормональні зміни, систему ПГ і цитокінів, що відповідає сучасним поглядам на ініціацію і розвиток пологової діяльності [3].

Викликають інтерес дані щодо впливу міфепристону на перебіг пологів. Важливо відзначити, що міфепристон дозволяє не тільки розвивати маткові скорочення, але і підтримувати їхню силу, а також ефективність в процесі пологів [4].

G. Narangama і співавт. зазначають, що при використанні міфепристону знижувалася не тільки загальна частота кесаревого розтину, але і безпосередньо частота операцій, пов'язаних із відсутністю ефекту від викликання пологів [4]. M.H. Miao і співавт. також відзначають, що порушень відділення посліду після преіндукції та індукції пологів міфепристоном не спостерігається [8].

Важливою умовою застосування лікарських препаратів вагітними є відсутність несприятливого впливу на плід. Порівняння даних кардіотокографії (КТГ) при викликанні пологів окситоцином і міфепристоном показало, що виражена брадикардія і повторні пізні децелерації при застосуванні міфепристону зустрічалися значно рідше [10].



О.В. КРАВЧЕНКО

д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці
ORCID: 0000-0001-8085-8637

Контакти:

Кравченко Олена Вікторівна
Буковинський державний медичний університет, кафедра акушерства, гінекології та перинатології
58002, Чернівці,
Театральна площа, 2
Тел.: +38 (03722) 4 44 01
e-mail: akusherstvo2@bsmu.edu.ua

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

При доплерометричному дослідженні встановлено, що антигестаген не впливає на кровоплин в артерії пуповини плода [7, 11]. Підсумовуючи вищезазначене, міфепристон можна розглядати як препарат, який добре переноситься матір'ю і плодом.

Мета дослідження: вивчити ефективність преіндукції й індукції пологів міфепристомом в залежності від терміну гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено 222 пацієнтки в терміні вагітності 37–42 тижні, в яких з метою підготовки ШМ до пологів застосовувався міфепристон (міропристон).

Критерії включення в дослідження: вік вагітної 18–40 років, самостійне настання вагітності, одноплідна вагітність, головне передлежання, наявність інтактних плідних оболонок; відсутність протипоказань до застосування міфепристону. Критерії виключення з дослідження: тяжкі системні захворювання, інфекційна та аутоімунна патологія, аномалії розвитку матки, вади розвитку плода, протипоказання до пологів через природні шляхи.

Перед підготовкою ШМ до пологів проводилась оцінка стану матері та плода, яка включала клінічні обстеження та проведення КТГ перед преіндукцією, а також виконання КТГ-контролю в динаміці. Ступінь зрілості ШМ оцінювали за допомогою шкали J. Burnett (2008). Оцінка від 0 до 5 балів відповідала «незрілій» ШМ, 6–7 балів – «недостатньо зрілій», 8 і більше балів – «зрілій».

Ефективність преіндукційної підготовки міфепристомом оцінювали за наступними критеріями: дозрівання ШМ, потреба в додаткових методах індукції, самостійний початок регулярної пологової діяльності, розвиток аномалій пологової діяльності, частота пологів через природні пологові шляхи та шляхом операції кесаревого розтину, неонатальні наслідки.

З метою преіндукційної підготовки вагітним призначався міфепристон по 200 мг перорально з інтервалом 24 години протягом 2 днів. Через 48–72 години проводилась повторна оцінка стану ШМ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні взяли участь 222 жінки, переважна більшість з яких (180 жінок, 81,1%) була мешканками міста, 42 (18,9%) жінки були жительками сільської місцевості. Вік вагітних варіював від 21 до 36 років, 78 (35,1%) жінок були старшими за 30 років. У 63 (28,4%) жінок пологи були повторними, 159 (71,6%) пацієнток народжували вперше, причому 49 (22,1%) жінок були повторно вагітними і в анамнезі мали артіфіційні, самовільні аборти і вагітність, що не розвивалася.

Аналіз даних менструального анамнезу показав, що у 193 (86,9%) обстежених менструації почалися у 13–14 років, пізні менахе було відмічене у 29 (13,1%) пацієнток. 46 (20,7%) жінок страждали на порушення менструального циклу.

Ускладнений гінекологічний анамнез був виявлений у 132 (59,5%) жінок, з них ерозію ШМ мала 41 (18,5%) жінка, хронічний аднексит – 28 (12,6%), вульвовагініт спостерігався у 68 (30,6%) пацієнток.

Перебіг вагітності ускладнився пізнім гестозом різного ступеня важкості у 51 (22,9%) жінки, анемією – у 71 (31,9%) пацієнтки. Екстрагенітальні захворювання були діагностовані у 97 (43,7%) вагітних, зокрема опасистість зустрічалась у 34 (15,3%) жінок, серцево-судинна патологія – у 40 (18,0%), захворювання щитоподібної залози – у 26 (11,7%), хронічні захворювання уrogenітальної сфери – у 52 (23,4%) пацієнток.

ШМ перед прийомом міфепристону була оцінена як «незріла» у 134 (60,3%) вагітних, у 88 (39,6%) пацієнток вона була «недостатньо зрілою». Перед преіндукцією середня вихідна оцінка стану ШМ у жінок, які народжували вперше, склала $4,2 \pm 1,3$ балу, у тих, хто народжував повторно – $5,1 \pm 1,2$ балу. Після прийому першої таблетки міфепристону у 99 (44,6%) вагітних на тлі вже «зрілої» ШМ розвинулась самостійна пологова діяльність. Розвиток пологової діяльності відбувся у 32 (32,3%) вагітних протягом 12 годин після прийому препарату, у 26 (26,3%) – в інтервалі від 12 до 24 годин і у 46 (46,5%) пацієнток – пізніше, ніж через 24 години. Серед вагітних, у яких розвинулась пологова діяльність після прийому першої таблетки міфепристону, було 39 (39,4%), які народжували вперше, і 60 (60,6%) тих, хто народжував повторно.

Решта 123 (55,4%) пацієнтки потребували призначення другої таблетки міфепристону. Водночас слід відзначити, що у 102 (82,9%) жінок із вищезазначених ефект від застосування першої таблетки препарату спостерігався: середня оцінка ступеня зрілості ШМ за шкалою J. Burnett збільшилась до $6,8 \pm 1,1$ бала. Разом із тим у 21 (17,1%) вагітної змін ступеня зрілості ШМ не визначалось.

Після отримання другої таблетки міфепристону ШМ стала «зрілою» у 85 (69,1%) пацієнток, з них у 77 (90,6%) жінок розвинулась самостійна пологова діяльність, у 8 (9,4%) була проведена амніотомія та викликання пологів окситоцином.

У 32 (14,4%) вагітних ШМ залишилась «недостатньо зрілою», що потребувало застосування інших методів преіндукції. 6 (2,7%) вагітних були планово прооперовані за комплексними показаннями у зв'язку з відсутністю ефекту від преіндукційної підготовки та обтяженим акушерським анамнезом (рис. 1).

Таким чином, самостійна пологова діяльність після преіндукції міфепристомом (1 чи 2 таблетки) розвинулась у 176 жінок, що склало 79,3%.

Ефективність міфепристону оцінювалася нами, в першу чергу, в залежності від гестаційного терміну проведення преіндукційної підготовки. 90 вагітним була призначена преіндукційна підготовка в терміні до 41 тижня, у 132 пацієнток вона проводилась після 41 тижня гестації.

Порівняння ефективності преіндукції міфепристомом в залежності від терміну вагітності показало, що початок підготовки ШМ в 41 і більше тижнів був менш ефективним порівняно з більш раннім терміном початку підготовки стосовно дозрівання ШМ (відповідно 76,5% та 86,7%) та розвитку регулярної пологової діяльності (відповідно 71,2% та 82,2%) (рис. 2).

У 38 (17,1%) пацієнток пологи закінчились шляхом ургентного кесаревого розтину. Основними показаннями до оперативного розродження були первинна слабкість пологової діяльності, дискоординувана пологова діяльність, дистрес плода, клінічно вузький таз тощо.

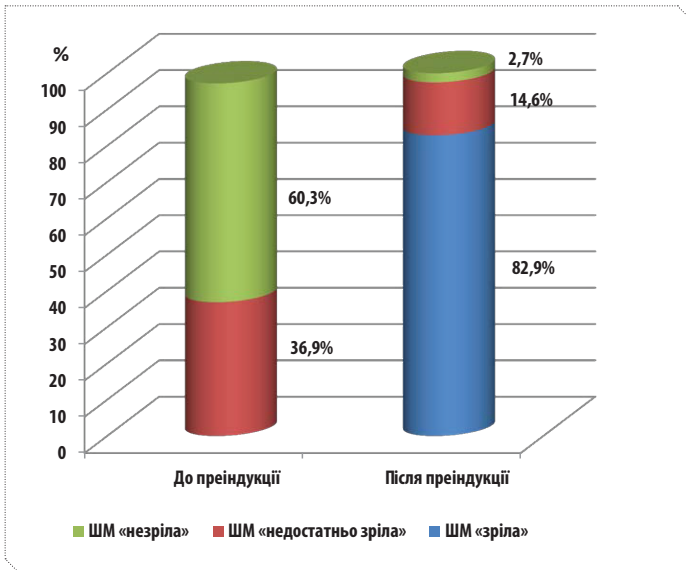


Рисунок 1. Оцінка стану ШМ в динаміці преіндукційної підготовки

Результати нашого дослідження також продемонстрували, що призначення міфепрестону в терміні 41 тиждень і більше супроводжується більш низькою частотою досягнення активної фази пологів пацієнтками та збільшенням частоти розвитку аномалій скоротливої активності матки в 1,6 разів. Можливо, це пов'язано зі змінами рецепторного апарату матки, які відбуваються зі збільшенням терміну вагітності, та нечутливістю до дії антигестагену, а також особливостями цитокінового статусу, що виникає з 41 тижня гестації як у периферійній крові, так і на місцевому рівні ШМ.

Одним із найважливіших показників не тільки успішності, але й безпечності міфепрестону як метода преіндукції є стан новонароджених після індукованих пологів. В нашому дослідженні переважна більшість дітей (203 новонароджених; 91,4%) мали при народженні задовільний стан з оцін-

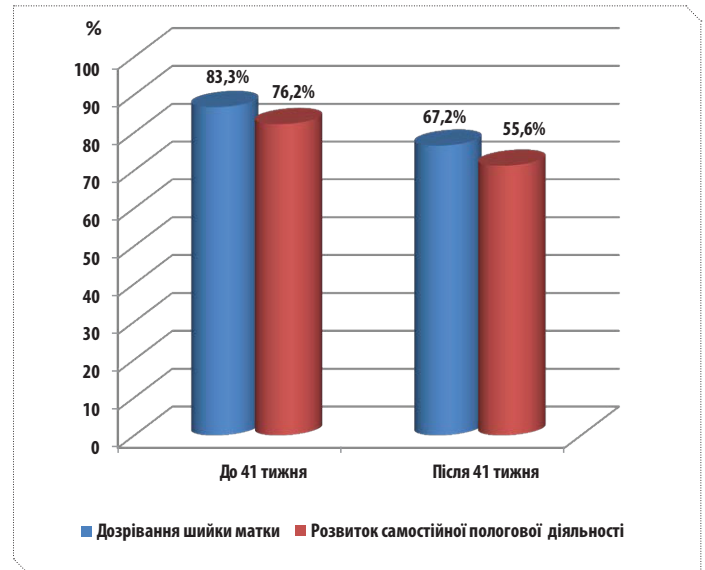


Рисунок 2. Порівняння ефективності преіндукції міфепрестоном в залежності від терміну вагітності

кою за шкалою Апгар у 7 і більше балів на першій хвилині. 19 (8,6%) дітей народилися в стані помірної асфіксії з оцінкою за шкалою Апгар у 5–6 балів.

ВИСНОВКИ

1. Застосування міфепрестону є високоефективним методом підготовки організму вагітної до пологів.
2. Призначення міфепрестону сприяє спонтанному розвитку пологової діяльності у 79,3% вагітних.
3. Преіндукція пологів міфепрестоном в терміні більше 41 тижня є менш ефективною стосовно дозрівання ШМ та розвитку регулярної пологової діяльності, що дозволяє характеризувати гестаційний термін 40–41 тиждень як оптимальний для підготовки ШМ та індукції пологів.
4. Застосування міфепрестону не призводить до негативного впливу на стан плода.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баев, О.Р. Прогностические факторы эффективности мифепристонa в подготовке к родам / О.Р. Баев и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 91–94.
2. Баев, О.Р. "Prognostic factors of mifepristone effectiveness in preparation for childbirth." *Obstetrics and Gynecology* 8 (2011): 91–4.
3. Баев, О.Р. Подготовка шейки матки к родам / О.Р. Баев // Фарматека. – 2010. – № 14. – С. 31–36.
4. Нарагана, Д., Нейсон, Дж. "Mifepristone for induction of labour." *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2009).
5. Хейкингейм, О. "Clinical pharmacokinetics of mifepristone." *Clin Pharmacokinet* 33.1 (1997): 7–17.
6. Боднер-Адлер, Б., Боднер, К., Пейтский, Н., et al. "Influence of labor induction on obstetric outcomes in patients with prolonged pregnancy: a comparison between elective labor induction and spontaneous onset of labor beyond term." *Wien Klin Wschr* 117.7–8 (2005): 287–92.

7. Jiang, X., Wang, H., Zhang, Z. "Determination of fetal umbilical artery flow velocity during induction of term labor by mifepristone." *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 32.12 (1997): 732–4.
8. Miao, M.H., Gao, E.S., Chen, A.M., et al. "Mifepristone-induced abortion and duration of third stage labour in a subsequent pregnancy." *Paediatr Perinat Epidemiol* 24.2 (2010): 125–30.
9. Treger, M., Hallak, M., Silberstein, T., et al. "Postterm pregnancy: should induction of labor be considered before 42 weeks?" *J Matern Fetal Neonatal Med* 11 (2002): 50–3.
10. Giacalone, P.L., Daures, J.P., Faure, J.M., et al. "The effects of mifepristone on uterine sensitivity to oxytocin and on fetal heart rate patterns." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 97.1 (2001): 30–4.
11. Berkane, N., Verstraete, L., Uzan, S., et al. "Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies." *Am J Obstet Gynecol* 192.1 (2005): 114–20. □

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРЕИНДУКЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ШИЙКИ МАТКИ ДО ПОЛОГІВ МІФЕПРИСТОНОМ

О.В. Кравченко, д. мед. н., професор, зав. кафедру акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

У статті розглядаються сучасні підходи до застосування міфепристону з метою підготовки шийки матки до пологів. Наведено результати обстеження 222 пацієнок в терміні вагітності 37–42 тижні гестації, яким перорально призначався міфепристон по 200 мг з інтервалом 24 години протягом 2 днів.

Критерії включення в дослідження: вік вагітної 18–40 років, самостійне настання вагітності, одноплідна вагітність, головне передлежання, наявність інтактних плідних оболонок; відсутність протипоказань до застосування міфепристону. Перед підготовкою шийки матки до пологів проводилась оцінка стану матері та плода, яка включала клінічні обстеження та проведення кардіотокографії перед преіндукцією, а також кардіотокографічний контроль в динаміці.

Перед прийомом міфепристону шийка матки була оцінена як «незріла» у 60,3% вагітних, у 39,6% пацієнок вона була «недостатньо зрілою». Після прийому першої таблетки міфепристону в 44,6% вагітних на тлі вже «зрілої» шийки матки розвинулась самостійна пологова діяльність. Розвиток пологової діяльності відбувся у 32,3% вагітних протягом 12 годин після прийому препарату, у 26,3% – в інтервалі від 12 до 24 годин, у 46,5% – пізніше, ніж за 24 години. Решта 55,4% пацієнок потребували призначення другої таблетки міфепристону, після чого шийка матки стала «зрілою» у 69,1% пацієнок, з яких у 90,6% жінок розвинулась самостійна пологова діяльність.

В результаті дослідження доведено, що застосування міфепристону є високоефективним методом підготовки організму вагітної до пологів, ефективність викликання пологів при цьому становить 79,3%. Преіндукція пологів міфепристонем в терміні більше 41 тижня є менш ефективною стосовно дозрівання шийки матки та розвитку регулярної пологової діяльності, що дозволяє характеризувати гестаційний термін 40–41 тиждень як оптимальний для підготовки шийки матки до індукції пологів. Застосування міфепристону не призводить до негативного впливу на стан плода.

Ключові слова: вагітність, преіндукційна підготовка, фактори ефективності, міфепристон.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕИНДУКЦИОННОЙ ПОДГОТОВКЕ ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ МИФЕПРИСТОНОМ

Е.В. Кравченко, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы

В статье рассматриваются современные подходы к применению мифепристона с целью подготовки шейки матки к родам. Приведены результаты исследования 222 пациенток в сроке беременности 37–42 недель гестации, которым перорально назначался мифепристон по 200 мг с интервалом 24 часа в течение 2 дней.

Критерии включения в исследование: возраст беременной 18–40 лет, самостоятельное наступление беременности, одноплодная беременность, головное предлежание, наличие интактных плодных оболочек; отсутствие противопоказаний к применению мифепристона. Перед подготовкой шейки матки к родам проводилась оценка состояния матери и плода, которая включала клинические обследования и проведение кардиотокографии перед преиндукцией, а также кардиотокографический контроль в динамике.

Перед приемом мифепристона шейка матки была оценена как «незрелая» у 60,3% беременных, у 39,6% пациенток она была «недостаточно зрелой». После приема первой таблетки мифепристона у 44,6% беременных на фоне уже «зрелой» шейки матки развилась самостоятельная родовая деятельность. Развитие родовой деятельности произошло у 32,3% беременных в течение 12 часов после приема препарата, у 26,3% – в интервале от 12 до 24 часов, у 46,5% – позже, чем через 24 часа. Остальные 55,4% пациенток нуждались в назначении второй таблетки мифепристона, после чего шейка матки стала «зрелой» у 69,1% пациенток, из которых у 90,6% женщин развилась самостоятельная родовая деятельность.

В результате исследования доказано, что применение мифепристона является высокоэффективным методом подготовки организма беременной к родам, эффективность родовозбуждения при этом составляет 79,3%. Преиндукция родов мифепристонем в сроке более 41 недели менее эффективна в отношении созревания шейки матки и развития регулярной родовой деятельности, что позволяет характеризовать гестационный срок в 40–41 неделю как оптимальный для подготовки шейки матки к индукции родов. Применение мифепристона не приводит к негативному влиянию на состояние плода.

Ключевые слова: беременность, преиндукционная подготовка, факторы эффективности, мифепристон.

MODERN APPROACHES TO THE PRE-INDUCTION CERVICAL RIPENING OF MIFEPRISTONE

O.V. Kravchenko, MD, professor, head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

The article deals modern approaches used of mifepristone in order to prepare the cervix for delivery. The results of a study of 222 patients in the gestation period of 37–42 gestation weeks which given orally administered 200 mg of mifepristone at intervals of 24 hours for 2 days are presented.

The criteria for inclusion in the study: the age of the pregnant 18–40 years, the independent onset of pregnancy, singleton pregnancy, head presentation, the presence of intact fetal membranes; absence of contraindications to the use of mifepristone. Before the preparation of the cervix for delivery, an assessment was made of the condition of the mother and fetus, which included clinical examinations and cardiotocography before pre-induction, as well as cardiotocography control in dynamics.

Before receiving mifepristone, the cervix was evaluated as “immature” in 60.3% of pregnant women, in 39.6% of patients it was “not mature enough”. After taking the first pill of mifepristone, 44.6% of pregnant women against the background of the already “mature” cervix of the uterus developed an independent labor activity. Development of labor activity occurred in 32.3% of pregnant women within 12 hours after taking the drug, in 26.3% in the interval from 12 to 24 hours, in 46.5% – later than in 24 hours. The remaining 55.4% of patients needed the appointment of a second tablet of mifepristone, after which the cervix became “mature” in 69.1% of patients, of which 90.6% of women developed independent labor.

As a result of the research it was proved that the use of mifepristone is a highly effective method of preparing the body for pregnant women to delivery, the efficiency of labor is 79.3%. Pre-induction of mifepristone for more than 41 weeks is less effective in relation to cervical maturation and the development of regular birth activity, which makes it possible to characterize the gestational period of 40–41 weeks, as optimal for the cervical effacement and the induction of labor. The use of mifepristone does not lead to a negative effect of the fetal condition.

Keywords: pregnancy, pre-induction preparation, efficacy factors, mifepristone.