

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМ. П.Л. ШУПИКА
ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ПРЕІНДУКЦІЯ ТА ІНДУКЦІЯ ПОЛОГІВ

Клінічна настанова

2017

Робоча група з розробки клінічної**настанови**

Камінський В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н, ст.н.с
Вдовиченко Юрій Петрович	перший проректор НМАПО ім. П.Л.Шупика, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор;
Вдовиченко Сергій Юрійович	доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології, НМАПО ім.П.Л.Шупика, к.м.н.;
Дудіна Олена Олександрівна	завідуюча відділу охорони здоров'я матері і дитини ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»;
Жабченко Ірина Анатоліївна	завідуюча науковим відділенням патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.м.н.;
Жилка Надія Яківна	доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л.Шупика, д.м.н., міжнародний експерт з репродуктивного здоров'я, заслужений лікар України;
Жук Світлана Іванівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО ім. П.Л.Шупика, д.м.н., професор;
Корнацька Алла Григорівна	завідувач відділення реабілітації репродуктивної функції жінки ДУ „Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України”, д.м.н., професор, заслужений лікар України;
Медведь Володимир Ісакович	керівник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»», член-кор. НАМН України, д.м.н., професор;
Назаренко Лариса Григорівна	завідувач кафедри медичної генетики та ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО), д.м.н., професор;
Пехньо Надія Василівна	доцент кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО ім. П.Л.Шупика, к.м.н;

Прядко Наталія Григорівна доцент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л.Шупика, к.м.н.;

Чечуга Сергій Броніславович заступник головного лікаря з медичної роботи міської лікарні «Центр матері та дитини» у м. Вінниця, д.м.н., лікар вищої категорії.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій департаменту стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;

Мігель Олександр Володимирович начальник відділу доказової медицини департаменту стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

Шилкіна Олена Олександрівна начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я департаменту стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Маркін Леонід Васильович	завідувач кафедри акушерства та гінекології Львівського медичного університету, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор;
Лакатош Володимир Павлович	професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2020 рік

ЗМІСТ

Передмова.....	
Перелік умовних скорочень.....	
Вступ.....	
Синтез настанови.....	
Градація рекомендацій за силою та якістю.....	
Визначення та поняття.....	
Основні принципи застосування преіндукції та індукції пологів.....	
Ключові рекомендації, їх застосовність і якість доказів.....	
Передумови застосування преіндукції та індукції пологів.....	
Преіндукція пологів.....	
Сучасні підходи до індукції пологів.....	
Методи індукції пологів.....	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДПД	–	дискоординація пологової діяльності
КТГ	–	кардіотокографія
ПГ	-	простагландини
ПГЕ ₁	–	простагландин Е ₁
ПГЕ ₂	–	простагландин Е ₂
ПГF _{2α}	-	простагландин F _{2α}
ППП	–	патологічний прелімінарний період
ПРПО	–	передчасний розрив плідних оболонок
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
ШМ	–	шийка матки
ВНО	–	World Health Organization (Всесвітня організація охорони здоров'я)

ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Успіх преіндукції та індукції пологів визначається наявністю стратегії їх проведення, яка включає чітку оцінку показань і протипоказань, вибір часу індукції, визначення методу або послідовності методів, обґрунтування їх застосування в конкретній клінічній ситуації. Такий підхід до преіндукції та індукції пологів є засобом профілактики можливих ускладнень.

При проведенні преіндукції та індукції пологів слід враховувати різні фактори, включаючи особливості акушерської ситуації, механізм дії препаратів, необхідну кількість часу для досягнення ефекту.

У зв'язку з цим застосування клінічного протоколу проведення преіндукції та індукції пологів дає змогу систематизувати акушерські та перинатальні профілактичні і лікувальні технології, зокрема, оперативний метод родорозршення. Сучасні підходи до родозбудження з попередньою обов'язковою підготовкою шийки матки є однією з резервних можливостей зниження частоти абдомінального розродження.

Означені тенденції обумовлюють необхідність оптимізації підходів до індукції пологів, зокрема, індукованої підготовки шийки матки і родозбудження, а також розробки алгоритмів їх проведення.

Дана клінічна настанова є адаптованим для системи охорони здоров'я України керівництвом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) «Індукція пологів» (2014 р.) та інших керівництв доказової Кокранівської бази. Розробка настанови обумовлена необхідністю висвітлення останніх світових наукових досягнень у сфері безпечних пологів, узагальнених та опублікованих ВООЗ. Посібник ВООЗ є частиною її проекту під назвою GREAT («Розробка керівництв, пріоритети в галузі наукових досліджень, синтез доказів, передача знань»), у рамках якого реалізується систематичний безперервний процес пошуку нових наукових доказів для вже опублікованих посібників, випущених під егідою зазначеного проекту.

Настанова базується на найновіших знаннях, доказових даних із питань обґрунтованої індукції пологів і відображає загальноприйняті світові тенденції, що дає змогу надавати медичну допомогу з попередженням акушерських і перинатальних ускладнень.

Настанова є інформаційним матеріалом для медичних працівників щодо найкращих світових практик з безпечного ведення пологів із застосуванням методик індукції пологів і методичним матеріалом для спеціалістів з розробки галузевих нормативних документів у сфері організації акушерської медичної допомоги і впровадження сучасних ефективних клінічних технологій, що дасть можливість підвищити рівень кваліфікації медичних спеціалістів.

Синтез настанови

Клінічні настанови / Публікації	Посилання
WHO recommendations for induction of labour. – WHO, 2014.	http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf?ua=1

Клінічні настанови / Публікації	Посилання
Harangama D. Mifepristone for induction of labour / D. Harangama, J.P. Neilson // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – Vol. 3: CD002865. doi. 10.1002/14651858. CD002865. pub2.	http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0016/123505/PRO-12-126-17.pdf
Prairie BA, Lauria MR, Kapp N, et al. Mifepristone versus laminaria: a randomized controlled trial of cervical ripening in midtrimester termination. Contraception 2007;76(5):383–88	http://www.drugs.com/npp/laminaria.html
McGill J, Shetty A. Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term. Int J Gynaecol Obstet 2007;96(2):80–4	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17274998
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 2005;192(1):114–20.Ф	http://www.ajog.org/article/S0002-9378(04)00572-1/references
Wing DA, Fassett MJ, Mishell DR. Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2000;96(4):543–48	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11004356

Основні положення настанови відповідають сучасним науковим розробкам клінічного посібника ВООЗ «Рекомендації ВООЗ з індукції пологів», 2014 р.

Дана клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Клінічна настанова «Преіндукція та індукція пологів» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги.

ВИЗНАЧЕННЯ ТА ПОНЯТТЯ

Коментар робочої групи: членами робочої групи, узагальнюючи сучасні світові дані щодо преіндукції та індукції пологів, здійснено інтерпретацію визначень та понять стосовно дій, які застосовуються у пологах для збудження або посилення пологової діяльності.

Преіндукція пологів («дозрівання шийки матки» *cervical ripening*) - це методика підготовки шийки матки та м'язових волокон матки до пологів.

«Зрілість» шийки матки є ключовим фактором сприятливого прогнозу результату пологів, як спонтанних, так і індукованих. Біологічна неготовність організму до пологів приводить до передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО), дискоординації пологової діяльності та родового травматизму матері та плода.

Програмовані, або елективні, пологи – завершення вагітності за наявності клінічних показань в інтересах матері та дитини.

Індукція пологів (родозбудження) – втручання, спрямоване на ініціювання пологової діяльності до її самовільного початку з метою досягнення вагінального розродження.

Стимуляція пологової діяльності (родопосилення) – медикаментозне втручання спрямоване на підсилення скоригованої скорочувальної діяльності матки у випадках її слабкості.

ПРЕІНДУКЦІЯ ПОЛОГІВ

Преіндукція пологів («дозрівання шийки матки» *cervical ripening*) - це підготовка шийки матки та м'язових волокон матки до пологів додатковими методами.

Індукція пологів не є складною при «зрілій» шийці матки, але частота ускладнень значно зростає при «незрілій» шийці матки. Тому преіндукція пологів є необхідною та обов'язковою за умови біологічно «незрілої» шийки матки.

При біологічно «незрілій» ШМ із метою її дозрівання і викликання пологів застосовується ПГЕ₂, який відіграє ключову роль у настанні вагітності та в розвитку регулярної пологової діяльності. Вплив ПГЕ₂ на скоротливу активність міометрію здійснюється завдяки експресії в міометрії підтипів рецепторів ER₁, ER₂, ER₃ і ER₄ з різною локалізацією та експресією. За результатами світових досліджень при дворазовому введенні препарату ПГЕ₂ у випадках повторних пологів, на відміну від перших пологів, рідше проводиться амніотомія і використовується окситоцин. З іншого боку, застосування ПГЕ₂ (інтравагінальне введення гелю) з метою преіндукції пологів приводить до виникнення зі значною частотою патологічного прелімінарного періоду (ППП)

та непродуктивної пологової діяльності при недостатньо «зрілій» ШМ, ризику розвитку гіпертонусу міометрію, дискоординації пологової діяльності (ДПД), розриву матки, внутрішньоутробного страждання плода, особливо при потраплянні гелю в порожнину матки.

Відповідно до сучасних уявлень про фізіологію і патологію скорочувальної діяльності матки, у більшості випадків початку пологової діяльності передують підготовчий або прелімінарний період, який за своїм перебігом, клінічними проявами і наслідками для матері та плода в пологах може бути фізіологічним і патологічним. Патологічний прелімінарний період (ППП) розглядається вченими як пролонгована латентна фаза пологів і розцінюється як аномалія скорочувальної діяльності матки, а відсутність біологічної готовності до пологів при доношеній вагітності на тлі передчасної спонтанної активації скоротливої діяльності міометрію – як основний чинник до розвитку ППП. Тривалі прелімінарні переходи можуть призводити до порушення матково-плацентарного кровообігу і, як наслідок, до дистресу плода. У наступних після ППП пологах підвищується ймовірність розвитку аномалій пологової діяльності, дистресу плода, збільшується частота оперативного розродження, асфіксії новонародженого. Наведені дані свідчать про необхідність розробки й застосування патогенетично обґрунтованих терапевтичних заходів при веденні вагітних із ППП. У сучасній концепції лікування ППП основне місце посідає токолітична терапія, спрямована на усунення дискоординованих скорочень міометрію, нормалізацію психоемоційного стану вагітної, профілактику гіпоксії плода, підготовку пологових шляхів.

Для підготовки ШМ у комплексі засобів лікування ППП поряд із бета-адреноміметиками і блокаторами кальцієвих каналів застосовуються спазмолітики, естрогени, а також препарати ПГЕ₂. Існує достатня кількість клінічних робіт із позитивними результатами щодо застосування антигестагенів (міфепристон), які сприяють прискоренню біохімічних процесів дозрівання ШМ, підвищенню чутливості міометрію до окситоцину і ПГ без самостійної індукції скоротливої активності біометрію. За даними багатьох досліджень щодо безпеки для матері та плода, комплаєнтності, ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, а також економічної доцільності, більш доцільним для підготовки ШМ до пологів при ППП є використання антигестагенів порівняно з ПГЕ₂.

У разі недоношеної вагітності ці ускладнення посилюють несприятливий прогноз для новонародженого, тим більше при ПРПО.

Слід зазначити, що преіндукція та індукція пологів дотепер залишається приводом для гострої дискусії. Так, у рекомендаціях ВООЗ (2011 р.) з метою індукції пологів пропонується мізопростол, ПГЕ₁. Проте підкреслюється, що його високі дози можуть викликати надмірну стимуляцію матки та її розрив, який є небезпечним для життя матері та плода. Індивідуалізація преіндукції пологів при поєднанні ПРПО з недоношеною вагітністю є запорукою поліпшення результатів пологів для матері та плода.

Коментар робочої групи: у даний час існує спектр механічних і медикаментозних методів підготовки ШМ до пологів та родозбудження. До механічних методів належить введення в ШМ катетера Фолея, ламінарій або гігроскопічних дилататорів. Медикаментозні методи включають застосування аналогів ПГЕ₁ (мізопростол), ПГЕ₂ (динопростон) та антипрогестину (міфепристон).

Шкала Оцінки, Розробки та Аналізу Рекомендацій (GRADE)

Код	Якість доказів	Визначення
A	Висока	Подальші дослідження дуже мало ймовірно змінять нашу впевненість в оцінці ефекту. <ul style="list-style-type: none"> • Кілька високоякісних досліджень з послідовними результатами • В особливих випадках: одне велике якісне багатоцентрове дослідження
B	Помірна	Подальші дослідження, ймовірно, значно вплинуть на нашу впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку. <ul style="list-style-type: none"> • Одне дослідження високої якості • Кілька досліджень з деякими обмеженнями
C	Низька	Подальші дослідження, швидше за все, мають важливий вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту і, ймовірно, змінять оцінку. <ul style="list-style-type: none"> • Одне або декілька досліджень із серйозними обмеженнями
D	Дуже низька	Будь-яка оцінка ефекту дуже невизначена. <ul style="list-style-type: none"> • Експертний висновок • Немає прямого дослідження доказів • Один або декілька досліджень з дуже серйозними обмеженнями

Джерело: GRADE (Шкала Оцінки, Розробки та Аналізу Рекомендацій) Робоча група 2007 1 (зі змінами редакційної групи EBM)

РЕЗЮМЕ

Протягом останніх десятиліть у всьому світі збільшується кількість вагітних жінок, яким застосовується індукція пологів (штучно викликані пологи). У розвинених країнах близько 25% термінових пологів проводяться з індукцією пологів. У країнах, що розвиваються, частка таких пологів, як правило, нижча, однак у деяких випадках дані співпадають із розвиненими країнами (ВООЗ, 2014).

Різні професійні лікарські асоціації рекомендують застосовувати індукцію пологів у тих випадках, в яких, на думку лікаря, ризики, пов'язані з очікуванням спонтанного початку пологів, вищі за ризики, пов'язані зі скороченням тривалості вагітності завдяки індукції.

Індукція пологів не є абсолютно безпечною процедурою і для деяких жінок пов'язана з дискомфортом. За допомогою методології «Класифікація оцінки, розробки та визначення ефективності рекомендацій» (GRADE) ВООЗ підготувала профілі доказів за заздалегідь обраними темами. Докази були відібрані на підставі 18 сучасних систематичних Кокранівських оглядів. Міжнародна група експертів, яка взяла участь у технічній консультації ВООЗ у Женеві (Швейцарія) 13–14 квітня 2010, сформулювала рекомендації, засновані на профілях доказів.

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З ПРАКТИКОЮ ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ

1. Індукція пологів проводиться тільки за чітких медичних показань, коли очікуваний позитивний ефект перевищує потенційні ризики.
2. При застосуванні рекомендацій враховуються фактичний стан, побажання і переваги кожної жінки, особлива увага стану шийки матки, конкретний метод індукції пологів та умови, зокрема, наявність в анамнезі пологів і розрив плодових оболонок.
3. Індукція пологів проводиться з обережністю, оскільки дана процедура пов'язана з ризиком гіперстимуляції, розриву матки та дистресу плода.
4. При індукції пологів забезпечуються умови і засоби для оцінки стану породіллі та плода.
5. Жінки, яким застосовуються методи преіндукції та індукції пологів, постійно перебувають під наглядом.
6. Неефективність індукції пологів не є показанням до кесаревого розтину.
7. Індукція пологів здійснюється в тих лікувальних закладах, в яких є можливість проводити кесарів розтин та якісний моніторинг стану плода.

Контекст	Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендації
Показання до індукції	1. Індукція пологів рекомендована жінкам, в яких термін вагітності ≥ 41 тиждень (>40 тижнів + 7 днів)	низька	слабка
	2. Індукція пологів не рекомендована жінкам із неускладненою вагітністю терміном <41 тижня	низька	слабка
	3. Індукція пологів у термін <41 тижня не рекомендована, якщо гестаційний діабет є єдиною патологією	вкрай низька	слабка
	4. Індукція пологів при доношеній вагітності не рекомендована при підозрі на макросомію плода	низька	слабка
	5. Індукція пологів рекомендована жінкам із ПРПО при доношеній вагітності	висока	сильна
	6. За причини відсутності достатньої доказової бази відносно індукції пологів у жінок з неускладненою доношеною або майже доношеною вагітністю двійною рекомендація з цього питання внесена не була	-	-
Методи індукції пологів	7. При недоступності простагландинів (ПГ) для індукції пологів рекомендований окситоцин в/в ізольовано, однак не рекомендована амніотомія ізольовано	середня	слабка
	8. Для індукції пологів рекомендований мізопростол перорально (25 мкг кожні) 2 год.	середня	сильна
	9. Для індукції пологів рекомендоване вагінальне введення низьких доз мізопростолу (25 мкг кожні 6 год.)	середня	сильна

Контекст	Рекомендації	Якість доказів	Сила рекомендації
	10. Для індукції пологів у жінок із кесаревим розтином в анамнезі мізопростол не рекомендований	низька	сильна
	11. Для індукції пологів рекомендоване вагінальне введення низьких доз ПГ	середня	сильна
	12. Для індукції пологів рекомендований балонний катетер	середня	сильна
	13. При недоступності ПГ (включаючи мізопростол) або наявності протипоказань до їх застосування для індукції пологів рекомендований балонний катетер у поєднанні з окситоцином	низька	слабка
	14. У третьому триместрі в разі внутрішньоутробної загибелі плода або аномалій внутрішньоутробного розвитку для індукції пологів рекомендоване пероральне або вагінальне застосування мізопростолу	низька	сильна
	15. Для зниження частоти проведення стандартної індукції пологів рекомендується відшарування плідних оболонок	середня	сильна
Корекція побічних ефектів індукції пологів	16. Жінкам із гіперстимуляцією матки при індукції пологів рекомендовані бета-адреноміметики	низька	слабка
Місце проведення індукції пологів	17. Індукція пологів поза медичним стаціонаром із метою поліпшення результату пологів не рекомендована	низька	слабка

ПЕРЕДУМОВИ

Індукція пологів визначається як процес штучної стимуляції матки для забезпечення початку пологової діяльності (1). Зазвичай, провадиться шляхом введення вагітній жінці окситоцину або простагландинів, або шляхом ручного розриву плодових оболонок.

Протягом останніх декількох десятиліть продовжувалося зростання частоти індукції пологів з метою скорочення тривалості вагітності. У розвинених країнах частка дітей, народжених в строк в результаті індукції пологів, досягає однієї чверті (2-4). Неопубліковані дані Глобального огляду ВООЗ з матерінського та перинатального здоров'я, до якого були включені 373 лікувальних установи 24 країн і майже 300 тис. пологів, показують, що індукція пологів проводиться в 9,6% випадків. В цілому, в огляді наголошується, що в лікувальних установах країн Африки частота індукції пологів знаходиться на більш низькому рівні (найнижчий показник в Нігерії - 1,4%), ніж в країнах Азії і Латинської Америки (найвищий показник в Шрі-Ланці - 35,5%) (5) Протягом останніх років різні професійні лікарські товариства рекомендують застосовувати індукцію пологів в тих випадках, коли, на думку лікаря, ризики, пов'язані з очікуванням спонтанного початку пологів, перевищують ризики, що пов'язані зі скороченням продовження вагітності завдяки індукції.

Ці обставини, як правило, включають термін вагітності від 41 повного тижня і більше, передчасний розрив плодових оболонок, гіпертензивні порушення, обтяжений стан матері, внутрішньоутробну загибель плода, затримку внутрішньоутробного розвитку, хоріоамніотит, багатоплідну вагітність, кровотечу з пологових шляхів та інші ускладнення.

Незважаючи на те, що сучасні керівництва не рекомендують такий підхід, індукція пологів все частіше використовується на прохання вагітних жінок для скорочення тривалості вагітності або для вибору часу народження дитини, зручного для матері і / або медичних працівників (6, 7).

***Коментар робочої групи:** в Україні індукція пологів застосовується лише за медичними показаннями. На прохання жінки використовувати індукцію пологів заборонено. Проведенням детального інформування та консультування роділлі щодо ризиків штучного прискорення пологів для неї та плода без наявних показань дає можливість погодити з жінкою оптимальний план пологів.*

При індукції пологів рухливість жінки обмежена, а сама процедура може викликати дискомфорт. Щоб уникнути потенційних ризиків, пов'язаних з цією процедурою, за жінкою і плодом необхідно ретельне спостереження. Така вимога може зумовити суттєве навантаження на обмежені ресурси в установах з недостатньою чисельністю медичного персоналу. Крім того, втручання впливає на природний процес вагітності та пологів і підвищує ризик ускладнень, зокрема, кровотеч, кесаревого розтину, гіперстимуляції і розриву матки, а також інших небажаних результатів (2, 8). Основною метою цього

посібника є підвищення якості медичної допомоги і поліпшення результату пологів для жінок, яким індукція пологів проводиться в установах, що мають недостатні ресурси. Цільова аудиторія даного керівництва включає акушерів-гінекологів, сестер-акушерок, лікарів загальної практики, керівників сфери охорони здоров'я, а також розробників стратегій в області охорони здоров'я. Підручник базується на доказах і охоплює ряд питань, пов'язаних з індукцією пологів, які, на думку міжнародної міждисциплінарної групи медичних робітників, споживачів медичних послуг та інших зацікавлених осіб, є найбільш пріоритетними. У цьому керівництві не обговорюється процес стимуляції матки під час пологів з метою збільшення частоти, тривалості і сили перейм (стимуляція пологової діяльності), і цей документ не повинен розглядатися як всеосяжне керівництво по індукції пологів.

Коментар робочої групи: з огляду на те, що у світі, у т.ч. в Україні, частота слабкості пологової діяльності має тенденцію до зростання (від 8% до 17% загальної кількості пологів), і частота екстреного абдомінального розродження внаслідок аномалії пологової діяльності також збільшується, необхідно розробляти ефективні профілактичні акушерські технології. Однією з таких технологій є преіндукція пологової діяльності, основна мета якої полягає в підготовці ШМ до пологів. Загальновідомо, що без достатньої готовності ШМ нормальні пологи відповідно до їх біомеханізму не можливі. Щорічно в Україні аномалія пологової діяльності спостерігається у близько 20 тис. жінок. У 2013 р. кількість пологів з аномалією пологової діяльності становила 19 990 випадків, або 40,42 на 1000 пологів. Аналіз динаміки показника аномалій пологової діяльності в Україні позитивний: за період активного впровадження ефективних перинатальних технологій (2002–2013 рр.) цей показник знизився на 60,8% (у 2002 р. – 103 на 1000 пологів). Впровадження преіндукції пологової діяльності, як сучасної акушерської технології, сприятиме попередженню виникнення численних акушерських і перинатальних ускладнень, в яких «незрілість» ШМ є провідним чинником: **акушерські** – аномалії пологової діяльності (4% від загальної кількості пологів у 2013 р.), утруднені пологи (5%), акушерські кровотечі, які здебільшого є наслідком ДПД і провідною причиною материнської смертності (2%), розрив матки (10 випадків – 0,001%), кесарів розтин (16,4%); **перинатальні** – пологова травма – (1,8% у 2013 р.), дистрес плода (2,1%), внутрішньошлуночкові і субаракноїдальні крововиливи (0,2%), порушення церебрального статусу новонародженого (2%), смерть новонародженого, імовірно пов'язана з ускладненими пологами (26,7% із 1507 померлих (пологова травма – 7 дітей, дистрес плода – 165, внутрішньошлуночкові і субаракноїдальні крововиливи – 232).

Ризик негативних наслідків при індукованому розродженні жінок з екстрагенітальною, акушерською патологією та патологією розвитку плода потребує чіткої оптимізації підходів до кваліфікованого розродження шляхом визначення показань до преіндукції та індукції пологів за їх пріоритетністю:

- **високий пріоритет** – розродження є необхідним за часом, його відстрочення збільшує потенційні ризики для життя та здоров'я матері і плода;

- **помірний пріоритет** – розродження є доцільним і обґрунтованим, однак остаточне рішення приймається міждисциплінарним консиліумом з урахуванням додаткових факторів.

МЕТОДИ

Цей посібник підготовлено відповідно до методології, описаної в посібнику ВООЗ по складанню керівництв (9). Якщо коротко, процес підготовки включає: визначення пріоритетних питань і результатів; отримання доказів; оцінку і синтез доказів; формулювання рекомендацій; плануванні поширення і впровадження, оцінку результатів впровадження та оновлення.

В першу чергу була створена група з організації керівництва, у складі співробітників Департаменту з репродуктивного здоров'я і наукових досліджень та Департаменту із забезпечення безпечної вагітності ВООЗ, а також двох зовнішніх експертів. Дана група підготувала попередній перелік питань і результатів, пов'язаних з індукцією пологів. Потім за допомогою онлайн-опитування ВООЗ провела консультацію з групою зацікавлених осіб з різних країн світу (включаючи сестер-акушерок, лікарів-акушерів, неонатологів, вчених, експертів з питань узагальнення експериментальних даних, експертів у програмах в галузі охорони здоров'я, а також члена Кокранівської аналітичної групи зі зв'язків з споживачами медичних послуг і спільнотами). Мета консультації полягала в розгляді перерахованих в проекті питань і результатів та визначенні їх пріоритетності. Зацікавлені особи коментували значимість включених до проекту питань і результатів, а також визначали їх важливість за шкалою від 1 до 9 балів. В даному контексті «критично важливі питання або результат» визначався в середньому у 7 або більше балів. Питання і результати, які одержували від 4 до 6 балів, вважалися «важливими, але не критичними», а ті, які отримали менше 4 балів визначалися не важливими в рамках даного посібника.

Зацікавленим особам з міжнародної групи пропонувалося переглядати питання або пропонувати нові питання та наслідки. Відповіді на онлайн-опитування аналізувалися групою з розробки керівництва. Питання і результати, які отримали оцінку «критично важливі», були включені до сфери інтересів цього документа з метою градації і формулювання рекомендацій для забезпечення відповідності формату РІСО (популяція, втручання, порівняння та наслідки). Джерелами доказів для рекомендацій були Кокранівські систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень. На підставі переліку відібраних питань і результатів група з розробки керівництва відбирала відповідні Кокранівські систематичні огляди і визначала необхідність їх оновлення. Значимі і потенційно значимі Кокранівські систематичні огляди, які були визначені застарілими, оновлювалися за допомогою специфічних стандартних стратегій пошуку даних. Огляд вважався

застарілим, якщо останній пошук нових досліджень виконувався не менше двох років назад або ті, які потребували оцінки за допомогою стандартних методів пошуку Кокранівської групи по вагітності та пологах. Авторам застарілих оглядів пропонувалося оновити свої дослідження. Можливістю здійснити оновлення досліджень протягом встановленого терміну часу мали в своєму розпорядженні не всі автори, тому автори оглядів, що мали можливість провести цю роботу в строк, і члени групи з розробки керівництва оновлювали систематичні огляди спільно. Стратегії пошуку, що використовувалися для відбору досліджень, а також конкретні критерії включення або виключення певних досліджень описані в окремих систематичних оглядах.

З метою однакової обробки всіх систематичних оглядів, з яких використовувалися докази для цього посібника, застосовувалися такі стандартні процедури. По-перше, від Кокранівської групи по вагітності та пологах було отримано програмне забезпечення REVMAN. Потім файл REVMAN був модифікований у відповідності до пріоритетності порівнянь і наслідків (порівняння та наслідки, неактуальні для даного керівництва, були виключені). Наступний крок полягав в експорті файлу REVMAN в програмне забезпечення GRADE і застосуванні критеріїв GRADE для практичної оцінки наукових даних. На останньому етапі для кожного порівняння були підготовлені профілі доказів (таблиці GRADE).

Стандартизовані критерії, які застосовувалися для оцінки доказів, і таблиці GRADE не включені до даного документу (проте для зручності пошуку вказані номери таблиць з префіксом EB). Таблиці і критерії опубліковані в окремому документі «Рекомендації ВООЗ по індукції пологів: доказова база» (WHO recommendations for induction of labour: Evidence base, [www.who.int / reproductivehealth / publications / maternal_perinatal_health / 9789241501156 / en /](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241501156/en/)). Кожна таблиця GRADE відноситься до одного конкретного питання або порівняння. Докази, представлені в таблицях GRADE, були взяті з більшого масиву даних, отриманих в основному з Кокранівських оглядів, в яких у багатьох випадках містяться численні порівняння. У деяких таблицях GRADE дані представлені не для всіх пріоритетних результатів. Це пояснюється відсутністю даних таких результатів в Кокранівських оглядах. Вихідні дані, що становлять основу таблиць GRADE, також не включені до даного документу, проте, можуть бути надані на запит дослідникам, які цікавляться процесами складання таблиць GRADE. Для підготовки проекту рекомендацій група з розробки керівництва використовувала інформацію, представлену в таблицях GRADE.

Для розгляду та остаточного затвердження проекту рекомендацій і доказів в штаб-квартирі ВООЗ в Женеві (Швейцарія) 13-14 квітня 2010 року була проведена технічна консультація. До складу учасників консультації увійшла частина міжнародної групи експертів, яка брала участь у вихідній онлайн-консультації. Іншим експертам також було запропоновано брати участь в консультації. Проект рекомендацій та підтверджуючих документів було надано учасникам технічної консультації заздалегідь.

Заява учасників технічної консультації ВООЗ про конфлікт інтересів

Перед початком засідання всі учасники технічної консультації ВООЗ (за виключенням співробітників ВООЗ) представили заяву про конфлікт інтересів на стандартному бланку ВООЗ. Заяви були розглянуті ВООЗ до початку консультацій. Д-р Юстус Хофмайр (Justus Hofmeyr), д-р Мішель Бульвен (Michel Boulvain) і д-р Ендрю Уикс (Andrew Weeks) заявили про те, що проводили первинні дослідження і систематичні огляди за темами, пов'язаними з індукцією пологів. Жоден учасник не заявив про наявність комерційного конфлікту інтересів або про наявність будь-якої іншої зацікавленості, що вимагає його виключення із засідання.

Прийняття рішень в ході технічної консультації

Планувалося, що учасники технічної консультації розглянуть всі рекомендації, підготовлені групою з розробки керівництва з метою прийняття консенсусу, визначаючи як згоду кваліфікованої більшості учасників (три чверті голосів) за умови відсутності категоричної незгоди інших учасників. Категоричну незгоду має бути зазначено в керівництві. При неможливості досягнення консенсусу спірна рекомендація (або будь-яке інше рішення) виносилася на голосування. Рекомендація (або рішення) вважалася прийнятою, якщо за неї проголосувала проста більшість (більше половини) учасників, за винятком випадків, коли незгода стосувалася питання безпеки. У таких випадках Секретаріат ВООЗ міг прийняти рішення не виносити рекомендацію. Співробітники ВООЗ, які брали участь у засіданні, а також інші зовнішні технічні експерти, які брали участь у зборі і оцінці доказів, до голосування не допускалися. Якщо винесене на голосування питання стосувалося первинних досліджень або систематичних оглядів, проведених або виконаних учасниками, що заявили про наявність академічного конфлікту інтересів, то такі учасники допускалися до дискусії, але не до голосування з відповідних питань. Крім наукових доказів і їх якості при формулюванні остаточних рекомендацій враховувалися питання застосовності, вартості та інші аспекти. Сила кожної рекомендації визначалася шляхом оцінки кожного втручання з наступних критеріїв: бажані і небажані ефекти; якість наявних доказів; цінності і переваги, пов'язані з втручаннями в різних умовах; вартість можливих процедур, доступних медичним працівникам в різних ситуаціях; передбачувана ймовірність зміни рекомендації в результаті подальших досліджень. В цілому, високоякісна сильна рекомендація означає, що подальші дослідження з даного питання не вважаються пріоритетними.

Підготовка та рецензування документів

Перед технічною консультацією група з розробки керівництва підготувала попередній документ, що містить проекти рекомендацій. Даний документ був направлений учасникам технічної консультації приблизно за тиждень до засідання. Формулювання попереднього документа коректувалися в ході засідання за підсумками обговорення серед учасників. Після засідання співробітники ВООЗ, залучені до підготовки даного керівництва, привели

документ у відповідність з результатами дискусій і рішеннями учасників. Переглянута версія в електронному вигляді була спрямована на затвердження учасникам технічної консультації. Коментарі та відгуки учасників були включені до документу, після чого ця версія документу була направлена для зовнішньої критичної оцінки та рецензування представнику споживачів і експерту з індукції пологів. Зовнішнім рецензентам було запропоновано оцінити документ з точки зору редакційних аспектів, подачі інформації, формулювань, врахування думки споживачів, сфери застосування і актуальності рекомендацій для країн, що розвиваються. Відгуки рецензентів були ретельно проаналізовані групою з розробки керівництва, а пропозиції, розцінені як значимі, були включені до цього документу. Зайняті в роботі над керівництвом співробітники ВООЗ утрималися від внесення істотних змін в область застосування (подальшого розширення області застосування керівництва) або до рекомендацій, затверджених в ході технічної консультації.

РЕЗУЛЬТАТИ

Проект переліку питань і результатів був направлений для оцінки і внесення зауважень 72 експертам з усіх шести регіонів ВООЗ. Після двох нагадувань було отримано в цілому 48 відповідей, згідно з якими питання та наслідки були дещо скориговані. На підставі середніх оцінок були визначені пріоритетні питання, що підлягали обговоренню в ході технічної консультації. До даного керівництва включено в цілому 13 питань: п'ять з них стосуються показань до індукції пологів; шість – методів індукції пологів, і два - умов проведення та моніторингу даної процедури. Індукція пологів у жінок з гіпертензивними порушеннями при вагітності і стимуляція початку пологової діяльності не входить до переліку питань даного керівництва. Перше з цих питань буде розглянуто в окремому керівництві в майбутньому. Як джерела доказів за відібраними питаннями було вибрано в цілому 18 Кокранівських систематичних оглядів.

ІНДУКЦІЯ ПОЛОГІВ У ВИЗНАЧЕНИХ УМОВАХ

Індукція пологів при доношеній або переношеній вагітності

Відомості про докази

Докази, пов'язані з індукцією пологів при доношеній або переношеній вагітності, отримано з одного Кокранівського систематичного огляду, в якому проаналізовано 22 рандомізовані контрольовані дослідження (10). Автори Кокранівського огляду дійшли висновку, що більшість досліджень, ймовірно, характеризуються з ризиком систематичних помилок — в основному, з неясними заходами, прийнятими для забезпечення конфіденційності розподілу по групам та для отримання випадкової наступності. Проведено оцінку ефективності індукції пологів у термінах вагітності 37–40 тижнів, 41 повний тиждень та 42 повні тижні, а також здійснено порівняння результатів втручання за очікувальної тактики з моніторингом стану плода з різною періодичністю.

У пріоритетних порівнюваних факторах і результатах не виявлено статичних і клінічних відмінностей, за винятком зниження рівня перинатальної смертності в разі індукції пологів у терміні вагітності 41 повний тиждень. Загалом, у 12 дослідженнях проведено порівняння частоти перинатальної загибелі плода в терміні вагітності 41 тиждень. Загальна кількість жінок, включених у порівняння (індукція пологів у порівнянні з вичікувальною тактикою при моніторингу стану плода на терміні в 41 повний тиждень), становила 6274 особи. У рамках 12 досліджень зафіксовано всього 8 випадків перинатальної загибелі плода, усі – в групі, де застосовано очікувальну тактику. Відносний ризик (ВР) становив 0,27, 95% - довірчий інтервал (ДІ) – 0,08 – 0,98 (табл. EB 1.1.1).

Рекомендації:

1. Індукція пологів рекомендована жінкам, у яких точно відомо, що термін вагітності досягнув 41 тижня (>40 тижнів + 7 днів).

2. Індукція пологів не рекомендована жінкам із неускладненою вагітністю терміном <41 тижня.

(Докази низької якості. Слабка рекомендація.)

Примітки

1. Наведена вище рекомендація № 1 не застосовується до умов, коли надійне визначення гестаційного віку неможливо.

2. Доказів для надання рекомендації про індукцію пологів при неускладненій вагітності терміном менше 41 тижнів недостатньо.

Наведена рекомендація не може бути застосована в умовах, коли надійне визначення гестаційного віку є неможливим.

Індукція пологів при діабеті вагітних

Відомості про докази

Докази, пов'язані з індукцією пологів у вагітних жінок з діабетом, отримані з систематичного огляду (11) одного дослідження. Учасницями цього випробування були 200 вагітних жінок з діабетом або з цукровим діабетом I або II типу, у яких дане захворювання було компенсовано застосуванням інсуліну. Дані, пов'язані з пріоритетними параметрами порівняння і наслідками, не є повними. Був зроблений висновок про те, що дане випробування характеризується середнім ризиком помилок; при цьому ефект піддається оцінці лише для одного пріоритетного результату, а саме - кесаревого розтину. Результат для кесаревого розтину був неточний і статистично незначний (ВР 0,81; 95% ДІ 0,52-1,26) (табл. ЕВ 1.2.1).

Рекомендації: у разі якщо гестаційний діабет є єдиною патологією, індукція пологів до 41 тижнів не рекомендується.

(Докази вкрай низької якості. Слабка рекомендація.)

Примітка

1. Учасники технічної консультації ВООЗ визнали, що індукція пологів може бути необхідною для деяких жінок з діабетом - наприклад, за умови плацентарної недостатності або неконтрольованому діабеті.

Індукція пологів при підозрі на макросомію плода

Відомості про докази

Систематичний огляд (12), що включав три випробування, був оновлений при зборі доказів групою зі складання керівництва. Для поновлення використовувалися дані недавнього неопублікованого дослідження, в якому оцінювалася індукція пологів при підозрі на макросомію. З точки зору пріоритетності факторів порівняння і результатів індукція пологів при доношеній вагітності була схожа з вичікувальною тактикою. Що стосується інших випадків, актуальних для даного порівняння, але не є пріоритетними для цього посібника, індукція пологів характеризувалася більш низькою частотою переломів ключиці і плечової кістки, обумовлених дістоцею плечиків (4 дослідження, 1189 учасниць, ВР 0,2, 95% ДІ 0,05-0,79) (табл. ЕВ 1.3.1).

Рекомендації:

Індукція пологів при доношеній вагітності не рекомендується при підозрі на макросомію плода.

Примітка

1. Підтвердження підозри на макросомію має ґрунтуватися на надійних даних про вік і масу тіла плода, що вимагає ультразвукового дослідження на ранніх термінах вагітності, а потім перед пологами. З огляду на, що в умовах нестачі ресурсів і обладнання для УЗД результати цього дослідження

дослідження можуть бути доступно не всім жінкам, учасники технічної консультації вважали за краще не рекомендувати індукцію пологів при підозрі на макросомію, проте визнали, що при підтвердженій макросомії індукція пологів може знизити ймовірність перелому ключиці, обумовленого дістоцією плечиків.

Індукція пологів у жінок із передчасним розривом плодових оболонок при доношеній вагітності

Відомості про докази

Докази, пов'язані з індукцією пологів у жінок з передчасним розривом плодових оболонок, заснована на систематичному огляді (13), що включає 16 рандомізованих контрольованих досліджень. Істотний ризик помилок в даних випробуваннях був відсутній, проте для оцінки деяких із пріоритетних результатів кількість випадків була недостатньою. В цілому, індукція пологів, показана в зв'язку з передчасним розривом плодових оболонок, що не обумовлювала підвищену ймовірність кесаревого розтину або інших небажаних результатів. Ризик, пов'язаний з таким критичним результатом, як перинатальна смертність, був схожий в обох групах, однак у цілому в даному звіті описано 10 летальних результатів, що відбулися в рамках п'яти досліджень (5870 учасниць, ВР 0,46, 95% ДІ 0,13-1,66) (табл. ЕВ 1.4.1). При індукції пологів спостерігалось зниження частоти надходження новонароджених до відділень інтенсивної терапії (5 досліджень, 5679 учасниць, ВР 0,73, 95% ДІ 0,58-0,91) (табл. ЕВ 1.4.1). Цей ефект був більш виражений, коли індукція пологів проводилась з використанням окситоцину (3 дослідження, 2883 учасниці, ВР 0,58, 95% ДІ 0,39-0,85) (табл. ЕВ 1.4.2), а не простагландинів (3 дослідження, 2796 учасниць, ВР 0,87, 95% ДІ 0,73-1,03) (табл. ЕВ 1.4.3).

Рекомендація

1. Індукція пологів рекомендується жінкам з передчасним розривом плодових оболонок при доношеній вагітності.

(Докази високої якості. Сильна рекомендація.)

Примітка

1. Учасники технічної консультації ВООЗ відзначили, що у дослідженнях, включених до Кокранівського огляду, індукція пологів починалася протягом 24 годин після розриву плодових оболонок. Було також відзначено, що окситоцин слід розглядати як засіб першого вибору для індукції пологів у жінок з передчасним розривом плодових оболонок.

Індукція пологів у жінок із неускладненою доношеною або майже доношеною вагітністю двійнею

Відомості про докази

Докази щодо індукції пологів у жінок з вагітністю двійнею отримані на основі систематичного огляду (14), до якого було включено лише одне невелике і статистично недостатньо репрезентативне рандомізоване контрольоване дослідження, в якому оцінювалася індукція пологів в терміні гестації 37 тижнів у жінок, вагітних двійнею. На підставі цього дослідження можна оцінити лише один пріоритетний результат, а саме - кесарів розтин (36 учасниць, ВР 0,56, 95% ДІ 0,16-1,90) (табл. ЕВ 1.5.1), однак неточність підсумків даного дослідження не дозволяє зробити однозначні висновки щодо зазначеного результату. Великих обсерваційних досліджень, що дозволяють прийняти рішення, виявлено не було.

Рекомендація

Відсутня.

Примітка

1. Учасники технічної консультації відзначили, що доказів для винесення рекомендації щодо індукції пологів у жінок з неускладненою вагітністю двійнею при доношеній або майже доношеній вагітності недостатньо.

МЕТОДИ СТИМУЛЯЦІЇ ДОЗРІВАННЯ ШИЙКИ МАТКИ ТА ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ

***Коментар робочої групи:** індукція пологів не є складною при зрілій ШМ, проте, частота ускладнень значно зростає за умови «незрілої» ШМ. Існує декілька методик індукції пологів. Однак, ПГ залишаються єдиним найбільш ефективним методом досягнення «зрілості» ШМ та індукції пологів у комбінації зі своєчасною амніотомією і забезпечують позитивні клінічні ефекти і задоволення пацієнток. У багатьох країнах для індукції пологів зареєстрований ПГЕ₂. Однак, у країнах, що розвиваються, він дуже дорого коштує і внаслідок чутливості до змін температури має зберігатися в холодильнику. У місцях із високим середнім паритетом схема індукції пологів із використанням тільки окситоцину, без застосування ПГЕ₂, потенційно небезпечна.*

Показання для індукції пологів підрозділяються на материнські (пreeклампсія, прогресуюча або резистентна до терапії, передчасний розрив плодових оболонок, імунний конфлікт за резус і/або АВО-фактором, захворювання нирок, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання та ін., що не піддаються терапії) і з боку плоду (гіпотрофія, дистрес плода, а також його внутрішньоутробна загибель, аненцефалія та інші аномалії його розвитку). Крім того, виділяють логістичні (ризик швидких пологів, віддаленість від лікувального закладу) і психосоціальні чинники (макросомію, наявність в анамнезі мертвонароджень, маловоддя невизначеної етіології).

Застосування окситоцину для індукції пологів при доношеній вагітності

Відомості про докази

Докази щодо застосування окситоцину внутрішньовенно для індукції пологів при доношеній вагітності отримані на основі Кокранівського систематичного огляду (15). У порівнянні з плацебо або вичікувальною тактикою ізольоване застосування окситоцину характеризувалося меншою кількістю пологів через природні родові шляхи, що не завершилися протягом 24 годин після індукції пологів (3 дослідження, 399 учасниць, ВР 0,16, 95% ДІ 0,1-0,25), меншою частотою надходження новонароджених до відділення інтенсивної терапії (7 досліджень, 4387 учасниць, ЗР 0,79, 95% ДІ 0,68-0,92) і підвищеним ризиком кесаревого розтину (24 дослідження, 6620 учасниць, ОР 1,17, 95% ДІ 1,01-1,35) (табл. ЕВ 2.1.1).

До огляду (16), в рамках якого застосування окситоцину в поєднанні з амніотомією порівнювалося з плацебо, а застосування окситоцину в поєднанні з амніотомією - з вичікувальною тактикою (табл. ЕВ 2.2.1), було включено лише одне невелике дослідження (184 учасниці).

В рамках двох невеликих досліджень, в яких брало участь 309 жінок, застосування окситоцину в поєднанні з амніотомією порівнювалося з ізольованим застосуванням окситоцину (табл. ЕВ 2.2.4). В обох дослідженнях додаткове до внутрішньовенного введення окситоцину проведення амніотомії не визначено переваг з точки зору підвищення ефективності індукції пологів. Крім цього, комбіноване застосування окситоцину внутрішньовенно і амніотомії порівнювали з ізольованим застосуванням амніотомії в рамках двох досліджень, в яких брали участь 296 пацієнток (табл. ЕВ 2.2.5). У групі, що одержувала окситоцин (ВР 0,12, 95% ДІ 0,04-0,41), ризик незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин був нижчим, що вказує на ключову роль окситоцину в даній комбінації.

Внутрішньовенне введення окситоцину в поєднанні з амніотомією порівнювався з вагінальним застосуванням простагландинів в 10 дослідженнях (табл. ЕВ 2.2.2). В рамках цих досліджень було продемонстровано, що ймовірність кесаревого розтину була схожою в обох групах. Про інші критичні випадки - перинатальна смертність, незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин, материнська смертність, розвиток тяжких захворювань і надходження новонароджених до відділення інтенсивної терапії - повідомлялося в незначній кількості досліджень, що знизило якість доказів до низького або вкрай низького.

Результати ізольованого внутрішньовенного введення окситоцину також порівнювалися з результатами застосування простагландинів (табл. ЕВ 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4). В цілому, використання простагландинів характеризувалося зниженням ризику незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин і зниженням імовірності кесаревого розтину. Взаємозв'язок між застосуванням окситоцину і простагландинів буде розглянута нижче, в розділах 4.3.2 («Застосування мізопростолу для індукції пологів при доношеній вагітності») і 4.3.3 («Застосування простагландинів, окрім мізопростолу, для індукції пологів»).

Рекомендації:

При недоступності простагландинів для індукції пологів може використовуватися окситоцин в/в ізольовано. Амніотомія ізольовано для індукції пологів не рекомендується.

Примітка

Безпосередньо після початку внутрішньовенного введення окситоцину рекомендується ретельно контролювати швидкість інфузії, реакцію матки і частоту серцевих скорочень плода. Конкретні вказівки щодо методів застосування окситоцину для індукції пологів наводяться в керівництві ВООЗ «Надання допомоги при ускладненому перебігу вагітності та пологів: керівництво для акушерок і лікарів»(1).

Застосування мізопростолу для індукції пологів при доношеній вагітності***Відомості про докази***

Докази щодо застосування мізопростолу для індукції пологів при доношеній вагітності отримані на основі трьох систематичних оглядів (17-19), до яких включено значну кількість рандомізованих контрольованих досліджень. Раніше в рамках більшості досліджень вивчався вагінальний спосіб введення мізопростолу для індукції пологів. Однак, зважаючи на ризик гіперстимуляції матки при піхвовому застосуванні мізопростолу, сучасні дослідження вказують на акцент щодо більш низьких доз мізопростолу, що вводиться вагінальним шляхом, а також на пероральний прийом мізопростолу.

Вагінальне застосування мізопростолу

У порівнянні, як з плацебо, так і з вичікувальною тактикою вагінальне застосування мізопростолу характеризувалося зниженням ризику незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин після індукції (5 досліджень, 769 учасниць, ВР 0,51, 95% ДІ 0,37-0,71) (табл. ЕВ 2.3.1).

У порівнянні з внутрішньовенним введенням окситоцину (табл. ЕВ 2.3.4) вагінальне застосування мізопростолу характеризувалося зниженням ризику незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин (9 досліджень, 1200 учасниць, ОР 0,62, 95% ДІ 0,43-0,9), зниженням імовірності кесаревого розтину (25 досліджень, 3074 учасниці, ВР 0,76, 95% ДІ 0,60-0,96) і меншою кількістю новонароджених з оцінкою за шкалою Апгар нижче 7 балів на 5-й хвилині життя (13 досліджень, 1906 учасниць, ВР 0,56, 95% ДІ 0,34-0,92).

Вагінальне застосування мізопростолу в порівнянні з іншими простагландинами (табл. ЕВ 2.3.2 і 2.3.3) характеризувалося зниженням ризику незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин (при

піхвовому і інтрацервікальному застосуванні простагландинів), зниженням імовірності кесаревого розтину (при піхвовому застосуванні простагландинів) і збільшенням ризику гіперстимуляції матки зі зміною частоти серцевих скорочень плода; однак, збільшення ризику розвитку інших пріоритетних результатів (при піхвовому і інтрацервікальному застосуванні простагландинів) не спостерігалось.

У порівнянні з більш високими дозами мізопростолу при піхвовому застосуванні більш низьких доз (24 мкг кожні 6 годин) характеризувалися зниженням ризику гіперстимуляції матки зі зміною частоти серцевих скорочень плода (16 досліджень, 2540 учасниць, ВР 0,51, 95% ДІ 0,37-0,69). Ризик незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин при більш низьких і більш високих дозах був однаковий (табл. ЕВ 2.3.5).

Пероральне застосування мізопростолу

У порівнянні з плацебо або вичікувальною тактикою пероральне застосування мізопростолу сприяло зниженню ризику, як незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин (1 дослідження, 96 учасниць, ВР 0,16, 95% ДІ 0,05-0,49), так і кесаревого розтину (6 досліджень, 629 учасниць, ОР 0,61, 95% ДІ 0,41-0,93) (табл. ЕВ 2.4.1). Порівняння перорального застосування мізопростолу з внутрішньовенним введенням окситоцину (8 досліджень, 1026 учасниць) продемонструвало, що ці два варіанти однакові з точки зору пріоритетних результатів (табл. ЕВ 2.4.2).

Для завершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин (3 дослідження, 452 жінки, ВР 0,78, 95% ДІ 0,63-0,97) пероральне застосування мізопростолу було більш ефективним, ніж інтрацервікальне введення простагландинів (табл. ЕВ 2.4.4). Порівняння результатів перорального застосування мізопростолу з результатами вагінального застосування простагландинів свідчило на користь першого методу: спостерігалось зниження ризику кесаревого розтину (12 досліджень, 4350 учасниць, ВР 0,87, 95% ДІ 0,78-0,97) без збільшення ризику небажаних наслідків для матері і небажаних перинатальних наслідків (табл. ЕВ 2.4.5). Більш низькі дози мізопростолу при пероральному введенні (до 50 мкг) характеризувалися наслідками, аналогічними наслідкам при застосуванні більш високих доз (100 мкг) (табл. ЕВ 2.4.6). У більшості досліджень, в рамках яких вагінальне застосування простагландинів порівнювалося з пероральним застосуванням мізопростолу, вивчалось дозування 20-25 мкг кожні 2 години (табл. ЕВ 2.4.6); пероральне застосування мізопростолу характеризувалося зниженням частоти кесаревого розтину.

Порівняння перорального і вагінального застосування

Пріоритетні результати оцінювалися при порівнянні перорального і вагінального застосування мізопростолу в 25 випробуваннях, в яких брало участь 5096 жінок (табл. ЕВ 2.4.3). Пероральний і вагінальний способи застосування мізопростолу були схожі з точки зору всіх пріоритетних

результатів, крім одного: пероральне застосування мізопростолу характеризувалося зниженням ризику оцінки стану новонародженого за шкалою Апгар нижче 7 балів на 5-й хвилині життя (14 досліджень, 3270 учасниць, 94 епізодів, ВР 0,65, 95% ДІ 0,44-0,97).

Пероральне або вагінальне введення мізопростолу порівняно з сублінгвальним / трансбуккальним застосуванням мізопростолу

Вагінальне застосування мізопростолу порівнювався з сублінгвальним/трансбуккальним застосуванням в дев'яти дослідженнях, в яких брало участь 2385 пацієнток. В рамках цих досліджень було продемонстровано, що вагінальний і сублінгвальний / трансбуккальний спосіб застосування мізопростолу схожі з точки зору всіх пріоритетних результатів (табл. EB 2.5.1). Дані про порівняння перорального і сублінгвального / трансбуккального застосування мізопростолу обмежені, надійні висновки на їх підставі є неможливими (табл. EB 2.5.2).

Рекомендації:

1. Для індукції пологів рекомендується мізопростол перорально (25 мкг кожні 2 години).

(Докази середньої якості. Сильна рекомендація.)

2. Для індукції пологів рекомендується вагінальне введення низьких доз мізопростолу (25 мкг кожні 6 годин).

(Докази середньої якості. Слабка рекомендація.)

3. Мізопростол не рекомендується для індукції пологів у жінок з кесаревим розтином в анамнезі.

(Докази низької якості. Сильна рекомендація.)

Примітки:

1. Рекомендації №№ 1 і 2 відносяться до жінок, які не мають рубця на матці.

2. Учасники технічної консультації наголосили на важливості ретельного моніторингу стану матері і плода, починаючи з моменту введення мізопростолу. Учасники також відзначили, що індукція пологів мізопростолом у жінок з кесаревим розтином в анамнезі не включена до переліку пріоритетних тем в даній інструкції. Проте, учасники вважають, що дане питання заслуговує на увагу. Учасники також відзначили, що одне рандомізоване контрольоване дослідження (20) було припинено на ранніх етапах набору досліджуваних, в основному, у зв'язку з питаннями безпеки (ризик розриву матки), а також з проведеними обсерваційними дослідженнями, в яких отримані суперечливі результати.

Учасники технічної консультації надають великого значення безпеці, тому вони прийняли рішення не рекомендувати використання мізопростолу для індукції пологів у жінок з рубцем на матці. Експерти відзначили, що при індукції пологів у жінок з рубцем на матці перевага може віддаватися методу, що має низький ризик гіперстимуляції матки (наприклад, балонний катетер).

Застосування простагландинів, крім мізопростоу, для індукції пологів

Відомості про докази

Докази щодо застосування простагландинів, крім мізопростоу, для індукції пологів були отримані результати у чотирьох систематичних оглядах (14, 21-23). У цих оглядах оцінювалися різні препарати простагландину E₂ і простагландину F_{2α}. В цілому, препарати простагландину E₂ (при всіх схемах застосування) були ефективніше плацебо з точки зору індукції пологів при доношеній вагітності (табл. EB 2.6.1). Відзначено зниження ризику незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин (2 дослідження, 384 учасниці, ВР 0,19, 95% ДІ 0,14-0,25) і зниження ймовірності кесаревого розтину (34 дослідження, 6399 учасниць, ВР 0,89, 95% ДІ 0,79-1,00). Спостерігався більш високий ризик гіперстимуляції матки з порушенням частоти серцевих скорочень плода (14 досліджень, 1259 учасниць, ВР 4,14, 95% ДІ 1,93-8,9), проте інших небажаних пріоритетних результатів для матері і дитини (оцінка за шкалою Апгар, надходження новонародженого до відділення інтенсивної терапії, перинатальна смертність, виникнення тяжких захворювань у матері, смертність) не відзначено.

Пряме порівняння інтрацервікального і вагінального застосування простагландину E₂ проведено в 28 дослідженнях (3781 учасниця); результати свідчили на користь останнього методу введення (табл. EB 2.8.2). Незважаючи на схожість з точки зору інших пріоритетних результатів, інтрацервікального застосування простагландинів характеризувалось підвищенням ризику незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин (11 досліджень, 2200 учасниць, ВР 1,26, 95% ДІ 1,12-1,41). Наявні обмежені дані рандомізованих контрольованих випробувань (3 дослідження, 113 учасниць) про порівняння перорального застосування простагландинів з інтрацервікальним (табл. EB 2.7.3), а також перорального застосування - з вагінальним (табл. EB 2.7.4); відмінностей між двома шляхами введення не виявлено.

Порівняння результатів ізольованого застосування окситоцину і вагінального введення простагландинів свідчило на користь простагландинів (табл. EB 2.1.3): застосування окситоцину характеризувалося підвищенням ризику незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин (3 дослідження, 260 учасниць, ВР 1,77, 95 % ДІ 1,31-2,38); порівняння з іншим пріоритетними наслідками, що проводилося в 26 дослідженнях за участю 4514 пацієнток, продемонструвало схожі результати.

Застосування вагінального гелю простагландину E₂ порівнювалося з вагінальними таблетками, і, в цілому, було виявлено, що обидві форми препарату мають схожу дію (5 досліджень, 881 учасниця, оцінка з точки зору пріоритетних результатів) (табл. EB 2.6.4). Застосування вагінального гелю простагландину E₂ також порівнювався з застосуванням вагінального супозиторію / песарія простагландину E₂ (табл. EB 2.6.5). За результатами даного порівняння гель обумовлював меншу ймовірність гіперстимуляції

матки (2 дослідження, 159 учасниць, ВР 0,16, 95% ДІ 0,03-0,87); в той же час статистично значуща різниця між гелем і супозиторіями / песаріями з точки зору кесаревого розтину (2 дослідження, 159 учасниць, ВР 0,65, 95% ДІ 0,38-1,11) і оцінки стану новонародженого за шкалою Апгар нижче 7 балів на 5-й хвилині життя (1 дослідження, 69 учасниць, ВР 0,21, 95% ДІ 0,01-4,13) була відсутня. Є нечисленні докази низької якості, що вказують на відсутність статистично значущих відмінностей між простагландином E₂ з контрольованим вивільненням і іншими формами простагландину E₂ (8 досліджень, 929 учасниць, оцінювалося 5 пріоритетних результатів).

Низькодозований простагландин E₂ порівнювався з високодозованим в рамках семи досліджень (табл. EB 2.6.8). Застосування більш низьких доз може мати переваги в порівнянні з більш високими дозами: знижений ризик гіперстимуляції матки зі зміною частоти серцевих скорочень плода (2 дослідження, 140 учасниць, ВР 0,18, 95% ДІ 0,03-0,99); схожий ризик кесаревого розтину (7 досліджень, 1466 учасниць, ВР 1,07, 95% ДІ 0,8-1,42) і оцінки стану новонародженого за шкалою Апгар нижче 7 балів на 5-й хвилині життя (3 дослідження, 1064 учасниці, ВР 0,51, 95% ДІ 0,2, 31); тенденція до зниження ризику надходження новонароджених до відділення інтенсивної терапії (1 дослідження, 955 учасниць, ВР 0,51, 95% ДІ 0,24-1,09).

Рекомендація: для індукції пологів рекомендується вагінальне введення низьких доз простагландинів.

(Докази середньої якості. Сильна рекомендація.)

Примітки

1. Препарати простагландинів, крім мізопростола, характеризуються високою вартістю, і їх застосування може не бути пріоритетним, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу.

2. При застосуванні простагландинів безпосередньо після введення препарату необхідно почати ретельний моніторинг стану матері та плода.

Abdel-Aleem H. Застосування мізопростолу для дозрівання шийки матки та індукції пологів. Бібліотека репродуктивного здоров'я ВООЗ. Женева. 2009.

Оскільки мізопростол може викликати небажані материнські і перинатальні реакції, слід розглянути його ефективність і побічні дії при попередній підготовці ШМ та індукції пологів. У даному коментарі оцінюються 3 Кокранівські огляди, в яких визначені ефективність і безпека введення мізопростолу перорально, за щоку (під язик) або в піхву для дозрівання ШМ у третьому триместрі та індукції пологів.

До цих 3 оглядів включені всі виявлені адекватно контрольовані дослідження: вагінального (70 досліджень), букального (3) та орального (56) застосування мізопростолу.

Мізопростол у порівнянні з плацебо

У 5 невеликих дослідженнях (за участю 339 жінок) порівнювалося вагінальне введення мізопростолу з плацебо, а в 7 (669 жінок) – оральне застосування препарату з плацебо. Вплив мізопростолу, введеного вагінально, на дозрівання ШМ був очевидним (2 дослідження): через 12–24 год. посилювалася гіперстимуляція матки без зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) плода (4 дослідження). У жінок, які отримували мізопростол *per os* (всередину), частіше починалися вагінальні пологи протягом 24 год., такі вагітні потребували менше окситоцину, і знижувалася частота кесаревого розтину.

Мізопростол у порівнянні з окситоцином

У 13 дослідженнях порівнювалося вагінальне введення мізопростолу з окситоцином. Вагінальне застосування мізопростолу було більш ефективним за окситоцин для преіндукції та індукції пологів із граничною статистичною значущістю (5 досліджень). Однак гіперстимуляція матки без зміни ЧСС плода частіше відзначалася в жінок, що отримували мізопростол (9 досліджень). У порівнянні з групою, що одержувала окситоцин, менше жінок із групи, де застосовувався мізопростол, потребували епідуральної аналгезії (3 дослідження), хоча статистична значущість даного результату гранична. Результати досліджень щодо частоти кесаревого розтину були непостійними. Не виявлено різниці між вагінальним введенням мізопростолу і окситоцином в плані перинатальних і материнських негативних наслідків.

У 8 дослідженнях (1026 жінок) порівнювалося застосування мізопростолу всередину (в дозі від 20 мкг до 100 мкг) із в/в введенням окситоцину. Єдиною відмінністю було збільшення випадків забарвленої меконієм амніотичної рідини в групі перорального прийому мізопростолу.

Мізопростол у порівнянні з іншими простагландинами

Вагінальне введення мізопростолу в порівнянні з вагінальним застосуванням інших ПГ. При вагінальному введенні мізопростолу в порівнянні з вагінальним застосуванням інших ПГ спостерігалось зниження дози окситоцину при його використанні в подальшому (25 досліджень) і зменшення безуспішних спроб домогтися вагінального розродження протягом 24 год. (13 досліджень). При застосуванні мізопростолу частіше відмічалася гіперстимуляція матки зі змінами ЧСС плода або без них і забарвленої меконієм амніотичної рідини. Частота кесаревого розтину в різних дослідженнях відрізнялася.

Застосування per os мізопростолу в порівнянні з вагінальним введенням інших ПГ. У 10 дослідженнях, в яких порівнювалося оральне застосування мізопростолу з вагінальним введенням динопростону (3368 учасниць), спостерігалось зниження частоти розродження шляхом операції кесаревого розтину в жінок, які отримували мізопростол всередину. У порівнянні з тими, хто отримував динопростон вагінально, у групі орального мізопростолу було менше жінок, які народили протягом 24 год.; інших значущих відмінностей не виявлено.

Вагінальне введення мізопростолу в порівнянні з інтрацервікальним застосуванням інших ПГ. Усього до огляду було включено 17 досліджень. Між вагінальним застосуванням мізопростолу та інтрацервікальним введенням ПГ щодо перинатальних і материнських наслідків не виявлено статистично значущої різниці. При застосуванні мізопростолу рідше спостерігалися безуспішні спроби домогтися пологів протягом 24 год. (5 досліджень) і збільшення дози окситоцину (13 досліджень). При прийомі мізопростолу частіше відмічалася гіперстимуляція матки зі змінами ЧСС плода або без них, ніж при застосуванні інших ПГ. При використанні мізопростолу збільшувалася частота меконіального забарвлення амніотичної рідини (9 досліджень), що мало граничну статистичну значущість.

Застосування per os мізопростолу в порівнянні з інтрацервікальним введенням інших ПГ. Таке порівняння проводилося в 4 дослідженнях (681 жінка). У дослідження входили тільки жінки з інтактними плодовими оболонками, і вони отримували дози в 50 мкг (2 дослідження, 291 жінка) і 200 мкг (2 дослідження, 390 жінок). Гіперстимуляція матки зі змінами ЧСС плода або без них частіше відзначалася в жінок, хто отримував мізопростол. З іншого боку, у більшості жінок із групи, що одержувала оральний мізопростол, протягом 24 год. наступали вагінальні пологи (51% проти 41%). Однак, ця відмінність мала лише граничну статистичну значущість.

Застосування per os мізопростолу в порівнянні з вагінальним введенням. У 26 дослідженнях порівнювалися ефекти перорального і вагінального застосування мізопростолу (5096 учасниць). За основними показниками не

виявлено відмінностей. Однак, у групі, що отримувала мізопростол, менше дітей народилося з низьким балом за шкалою Апгар. Отримано дані про меншу кількість випадків гіперстимуляції матки при пероральному застосуванні мізопростолу, однак, через неоднорідність ці результати важко інтерпретувати.

Застосування мізопростолу за щоку в порівнянні з вагінальним введенням (початкова доза 200 мкг у порівнянні з 50 мкг). До огляду включено тільки 1 дослідження (152 жінки). У порівнянні з вагінальним введенням метод застосування за щоку асоціювався з незначно меншою частотою кесаревих розтинів (18/73 порівняно з 28/79), проте, ця відмінність не була статистично значущою. Не виявлено значної різниці між двома методами введення щодо будь-якого іншого результату.

Сублінгвальне застосування мізопростолу в порівнянні з per os. У 2 дослідженнях при введенні однакових доз препарату перорально і сублінгвально останнє асоціювалося з меншим числом невдач щодо закінчення пологів природним шляхом протягом 24 год. (12/50 порівняно з 19/50), зі зниженням дози окситоцину (17/50 порівняно з 23/50) і меншою частотою кесаревого розтину (8/50 порівняно з 15/50). Однак, жодна з цих відмінностей не була статистично значущою. При введенні меншої дози сублінгвально, а не орально, не спостерігалось різниці між двома методами введення щодо будь-якого іншого результату.

Таким чином, і при вагінальному, і при пероральному введенні мізопростол дає більший ефект дозрівання ШМ, ніж плацебо. Також скорочується інтервал між введенням препарату і родорозрішенням. Вагінальний спосіб введення мізопростолу демонструє більшу ефективність за окситоцин в індукції пологів. Хоча ефективність мізопростолу, введеного перорально, в індукції пологів схожа з індукцією окситоцином, перший метод асоціюється з більшою частотою забарвлення меконієм амніотичної рідини в жінок із розривом плодових оболонок. У цілому, немає значущої різниці між сублінгвальним і пероральним застосуванням мізопростолу.

Аналіз у систематичному огляді свідчить, що оптимальною є доза мізопростолу в 20–25 мкг через кожні 2 год. Вагінальне застосування мізопростолу в дозах понад 25 мкг кожні 4 год. більш ефективно за традиційні методи стимуляції пологової діяльності, проте частіше відмічається гіперстимуляція матки. Використання більш низьких доз наближається за ефективністю і ризиком до традиційних методів. При однаковому дозуванні сублінгвальне застосування мізопростолу так само ефективно, як і оральне.

Коментар робочої групи: інструкція з використання мізопростолу визначає такі обмеження до його застосування: виражені порушення функції печінки, ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, ішемічна хвороба серця, порушення мозкового кровообігу, атеросклероз судин головного мозку, коронарокардіосклероз, епілепсія, ентероколіт, діарея, похилий вік; ендокринопатії й захворювання ендокринної системи, у т.ч. цукровий діабет,

дисфункція надниркових залоз; гормонально-залежні пухлини; анемія; для переривання вагітності – застосування внутрішньоматкових контрацептивів (перед застосуванням слід видалити їх), підозра на позаматкову вагітність.

Оскільки мізопростол є відносно дешевим препаратом, його застосування, як агента для дозрівання ШМ та індукції пологів, не потребує значних витрат.

Однак, для впровадження цього методу на рівні стаціонару препарат має бути зареєстрований для застосування в акушерській практиці. У 2007 р. Експертний комітет ВООЗ із відбору та використання основних лікарських засобів включив таблетки мізопростолу в дозуванні 25 мкг у свій список. А це може сприяти його внесенню як «низькодозованого мізопростолу» до національного переліку основних лікарських засобів у методику преіндукції та індукції пологів. Впровадження даного втручання може гальмуватися недостатньою доступністю рекомендованої дози в 25 мкг, особливо для перорального застосування. Для приготування дози у 20–25 мкг для перорального прийому медпрацівник має розчинити таблетку 250 мкг у 200 мл води. Однак, перед тим як почати широкомасштабне застосування розчинених таблеток, їх слід перевірити на ефективність. Крім того, наявність їжі в шлунку може знизити максимальну концентрацію в плазмі мізопростолової кислоти, яка є активним метаболітом мізопростолу.

Рекомендації ВОЗ по індукції родов. Всемирная организация здравоохранения, 2014 г.

Механічні методи індукції пологів

Відомості про докази

Докази, пов'язані із застосуванням механічних методів індукції пологів, представлені в одному систематичному огляді (24), в рамках якого оцінювалися роботи, присвячені порівнянню результатів застосування балонного катетера (Фолея або Атада) з результатами застосування простагландинів (включаючи мізопростол), окситоцину і плацебо. В одному невеликому випробуванні, в якому брало участь 44 пацієнтки, було виявлено, що застосування балонного катетера схоже з плацебо з точки зору ймовірності кесаревого розтину (табл. ЕВ 2.9.6). Однак, застосування балонного катетера у порівнянні з простагландинами характеризувалося більш низьким ризиком гіперстимуляції матки зі зміною частоти серцевих скорочень плода (7 досліджень, 823 учасниці, ОР 0,51, 95% ДІ 0,30-0,86), в той час як ризик кесаревого розтину для цих двох методів був схожий (19 досліджень, 2050 учасниць, ВР 1,01, 95% ДІ 0,88-1,17). Що стосується інших пріоритетних результатів, то відмінності в результатах застосування простагландинів і балонного катетера були статистично незначущі (табл. ЕВ 2.9.7).

У порівнянні із застосуванням окситоцину використання балонного катетера характеризувалось більш низьким ризиком кесаревого розтину (2 дослідження, 125 учасниць, ВР 0,43, 95% ДІ 0,22-0,83) (табл. ЕВ 2.9.9). При порівнянні ефективності мізопростолу і балонного катетера в поєднанні з окситоцином комбінований підхід характеризувався меншою ймовірністю незавершення пологів через природні пологові шляхи протягом 24 годин (1 дослідження, 158 учасниць, співвідношення шансів 0,30, 95% ДІ 0,16-0,58); з точки зору інших результатів порівнювані методи індукції дали досить схожі результати (табл. ЕВ 2.9.10).

Докази щодо використання ламінарій характеризуються низькою якістю. В цілому, при порівнянні застосування ламінарії з плацебо, індукцією окситоцином або простагландінами було продемонстровано, що з точки зору пріоритетних результатів статистично значуща різниця між цими методами була відсутня. Однак, в порівнянні з простагландінами, застосування ламінарій характеризувалося меншим ризиком гіперстимуляції матки зі зміною частоти серцевих скорочень плода (5 досліджень, 538 учасниць, ВР 0,13, 95% ДІ 0,04-0,48) (табл. ЕВ 2.9.2).

Рекомендації:

1. Для індукції пологів рекомендується балонний катетер.
(Докази середньої якості. Сильна рекомендація.)
2. При недоступності простагландинів (включаючи мізопростол) або наявності протипоказань до їх застосування для індукції пологів рекомендується балонний катетер в поєднанні з окситоцином.
(Докази низької якості. Слабка рекомендація.)

Примітка

1. Учасники технічної консультації відзначили, що при використанні балонного катетера для індукції пологів важливо проводити ретельний моніторинг стану жінки і плода безпосередньо після початку пологів. Було також відзначено, що балонний катетер і вагінальні форми простагландинів характеризуються схожою ефективністю. Однак, балонному катетеру може віддаватися перевага при індукції пологів у жінок з рубцем на матці, оскільки цей метод характеризується більш низькою ймовірністю гіперстимуляції матки.

Мізопростол для переривання вагітності в жінок з аномаліями внутрішньоутробного розвитку плода або з внутрішньоутробною загибеллю плода

Відомості про докази

Індукція пологів у жінок з аномаліями внутрішньоутробного розвитку плода або з внутрішньоутробною загибеллю плода, що вимагають переривання вагітності, передбачає іншу тактику клінічного ведення, ніж індукція пологів у жінок зі здоровим живим плодом. По-перше, підвищення активності матки, що приводить до дистрес-синдрому плода, в цих випадках не є важливим

фактором. По-друге, індукція пологів у жінок з аномаліями внутрішньоутробного розвитку плода або з внутрішньоутробною загибеллю плода часто здійснюється при недоношеній вагітності, коли матка може бути менш чутливою до утеротонічних засобів, ніж при пологах у строк.

Дані, що стосуються застосування мізопростолу для індукції пологів у зв'язку з аномаліями внутрішньоутробного розвитку плода або внутрішньоутробною загибеллю плода, представлені в систематичному огляді (25), в рамках якого застосування різних препаратів мізопростолу з одного боку і мізопростол в поєднанні з різними простагландинами- з іншого боку порівнювалися по цілому ряду критеріїв. В цілому, в даному огляді розглянуто мале число випробувань з невеликою кількістю учасниць, що зумовило значну невизначеність в оцінці вираженості ефекту.

У порівнянні з пероральним застосуванням мізопростолу вагінальне введення цього препарату характеризувалося меншим ризиком незавершення пологів через природні родові шляхи протягом 24 годин (6 досліджень, 507 учасниць, ВР 0,37, 95% ДІ 0,15-0,87) (табл. ЕВ 2.10.1). Комбінація перорального і вагінального введення мізопростолу не показала більш високі результати в порівнянні з ізольованим вагінальним введенням мізопростолу (2 дослідження, менш 100 учасниць), проте, через недостатнє число досліджень помірно виражені відмінності не виключаються (табл. ЕВ 2.10.7). При порівнянні тієї ж комбінації з ізольованим пероральним застосуванням мізопростолу було продемонстровано, що у пацієток, яким була призначена комбінована схема, ризик незавершення пологів через природні родові шляхи протягом 24 годин був знижений (1 дослідження, 56 учасниць, ВР 0,47; 95% ДІ 0,23-0,96) (табл. ЕВ 2.10.8). Застосування ламінарій на додаток до вагінальної форми мізопростолу не забезпечило будь-яких додаткових переваг (табл. ЕВ 2.10.6). В рамках одного дослідження було відзначено, що зниження сумарної дози мізопростолу при піхвовому застосуванні (<800 мкг) характеризувалося збільшенням ризику незавершення пологів через природні родові шляхи протягом 24 годин (ВР 1,85, 95% ДІ 1,13-3,03), хоча був присутній ризик хірургічного втручання з метою евакуації вмісту порожнини матки (ВР 0,57, 95% ДІ 0,33-0,98) (табл. ЕВ 2.10.12). При порівнянні різних інтервалів дозування мізопростолу при піхвовому введенні відмінностей між введенням кожні 6 годин і кожні 12 год. не відмічено (3 дослідження, 416 учасниць) (табл. ЕВ 2.10.2).

Виявлено, що в результаті застосування мізопростолу з метою зниження ризику незавершення пологів через природні родові шляхи протягом 24 годин ефективніше, ніж вагінальне (2 дослідження, 202 учасниці, ВР 0,24, 95% ДІ 0,08- 0,74) (табл. ЕВ 2.10.9). Аналогічна тенденція спостерігалася при порівнянні з пероральним введенням мізопростолу (2 дослідження, 204 учасниці, ВР 0,22, 95% ДІ 0,01-4,99) (табл. ЕВ 2.10.10). При порівнянні цих же способів введення було продемонстровано, що інтервал від індукції пологів до розродження у жінок, які отримували мізопростол сублінгвально, був знижений (середня різниця -7,17 годин, 95% ДІ від -13,73 до -0,6). Відмінностей при введення різних доз (100 мкг і 200 мкг, сублінгвально; 1 випробування, 81 учасниця) не виявлено (табл. ЕВ 2.10.11).

Є обмежені дані про порівняння вагінального введення мізопростолу та інших простагландинів. При порівнянні вагінального введення мізопростолу і простагландину F2 α було продемонстровано, що жінки, які отримували мізопростол вагінально, мали більш низький ризик хірургічної евакуації вмісту порожнини матки (5 досліджень, 439 учасниць, ОР 0,63, 95% ДІ 0,41-0,98) (табл. EB 2.10.5).

Рекомендації: У третьому триместрі в разі внутрішньоутробної загибелі плода або аномалій внутрішньоутробного розвитку для індукції пологів рекомендується мізопростол, вводиться перорально або в піхву.

(Докази низької якості. Сильна рекомендація.)

Примітки

1. В рамках вищевказаної рекомендації використовуються дози і схеми введення мізопростолу, що застосовуються для індукції пологів при доношеній вагітності.

2. Учасники технічної консультації визнали високим ризик тахісістолії, гіпертонії і розриву матки при індукції пологів у жінок з аномаліями внутрішньоутробного розвитку плода або з внутрішньоутробною загибеллю плода.

3. Огляду на це, учасники наголосили на важливості ретельного моніторингу стану жінки безпосередньо після початку пологів.

3. Учасники консультації також відзначили, що включені до систематичного огляду дослідження, що забезпечили докази для вищевказаної рекомендації, проведені за участю жінок, які перебували у другому і третьому триместрі вагітності. Учасники повторно обговорили докази по використанню мізопростолу для індукції пологів при доношеній вагітності і прийняли рішення про те, що вони також застосовні до поточного розділу. Таким чином, докази, які стосуються індукції пологів з використанням мізопростолу при термінових пологах, були прийняті, але з пониженням рівня їх якості у зв'язку з опосередкованістю оцінки переривання вагітності у жінок з аномаліями внутрішньоутробного розвитку плода або його внутрішньоутробною загибеллю.

Відшаровування плодових оболонок для зниження частоти стандартної індукції пологів

Відомості про докази

У цьому посібнику стандартна індукція пологів обмежена застосуванням окситоцину, мізопростолу та інших простагландинів, а також балонного катетера. У цьому контексті відшаровування плодових оболонок розглядається як втручання, спрямоване на зниження необхідності проведення стандартної індукції пологів. Систематичний огляд (26), що охоплює 21 дослідження, в яких взяли участь 3443 жінки, резюмує докази про відшаруванні плодових оболонок та індукції пологів. Порівняння тактики відшаровування плодових оболонок з вичікувальною тактикою показало, що остання не обумовлює

підвищений ризик кесаревого розтину, оцінки стану новонародженого за шкалою Апгар нижче 7 балів на 5-й хвилині життя, розвитку важких захворювань або настання летального результату у матері, надходження новонародженого до відділення інтенсивної терапії або перинатальної смерті. Однак, відшаровування плодових оболонок характеризувалося зниженням ризику проведення стандартної індукції пологів на 33% (14 досліджень, 2446 жінок, ВР 0,67, 95% ДІ 0,59-0,76). Більш того, ризик ненастання пологів або незавершення пологів протягом 48 годин також був знижений на 23% (5 досліджень, 726 жінок, ВР 0,77, 95% 0,7-0,84).

При відшаруванні плодових оболонок спостерігався підвищений ризик кровотечі з статевих шляхів і дискомфорту при піхвовому дослідженні в порівнянні з вичікувальною тактикою, однак значних відмінностей з точки зору пріоритетних випадків не відмічено (табл. EB 2.11.1).

Рекомендація

1. Для зниження частоти проведення стандартної індукції пологів рекомендується відшаровування плодових оболонок.

(Докази середньої якості. Сильна рекомендація.)

Примітки

1. Експерти визнали необхідність враховувати той факт, що дискомфорт і кровотеча, пов'язані з цією процедурою, повинні бути врівноважені очікуваними позитивними ефектами. Оскільки інтервал між втручанням і результатом (тобто відшаруванням плодових оболонок і початком пологів) може бути більш тривалим, ніж при стандартних методах індукції пологів, дане втручання може бути застосовано при нетермінових показаннях до переривання вагітності.

2. Відносно стимуляції сосків, статевого акту і інших подібних методів преіндукції пологів учасники технічної консультації погодилися з тим, що для рекомендації цих методів доказів недостатньо

Преіндукція пологів міфепристоном

***Коментар робочої групи:** міфепристон – препарат, який має структуру 19-норстероїду, що характеризується високою афінністю до рецепторів прогестерону (вище, ніж у самого прогестерону). Цікаво, що не тільки сам препарат, але і його ключові метаболіти мають високу спорідненість із прогестероновими рецепторами, отже, комбінований пул міфепристону та його метаболітів забезпечує біологічну дію препарату, блокуючи синтез прогестерону на клітинному рівні. Незважаючи на те, що міфепристон розглядається переважно як антигестаген, він має різні метаболічні ефекти, які супроводжуються комбінованим впливом на матково-плацентарний комплекс.*

Міфепристон приводить до підвищення синтезу ПГ, зокрема ПГF_{2α}, у децидуальній тканині, при цьому не збільшуючи синтез ПGE₂ в амніоні. Крім того, препарат відновлює чутливість утероціотів до окситоцину і

підвищує чутливість міометрію до інтерлейкіну-1 β . Препарат також впливає на релаксацію ШМ, що досягається шляхом збільшення рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і зниження концентрації циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Таким чином, дія даного препарату реалізується через різні механізми: гормональні зміни, систему ПГ і цитокінів, що відповідає сучасним поглядам на ініціацію та розвиток пологової діяльності.

Prairie BA, Lauria MR, Kapp N, et al. Mifepristone versus laminaria: a randomized controlled trial of cervical ripening in midtrimester termination. Contraception 2007;76(5):383–88

Важливою позитивною властивістю міфепристону є неінвазивний метод його застосування, що забезпечує відсутність дискомфорту і болю. Це пов'язано не тільки зі способом введення, але і з дозріванням ШМ при використанні міфепристону: поріг болю порівняно із застосуванням ламінарій значно нижчий – за 11-бальною шкалою оцінки болю співвідношення становить 1 проти 6.

McGill J, Shetty A. Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term. Int J Gynaecol Obstet 2007;96(2):80–4

Протягом 48 год. від моменту прийому міфепристону в 66% пацієнток стала «зрілою» ШМ або почалися спонтанно пологи.

Gallot D, de Lapasse C, Houle C, et al. Obstetrical prognosis of labour induction with mifepristone after 41 weeks of gestation. Gynecol Obstet Fertil 2004;32(9):708–12.

Більше ніж у 50% пацієнток при терміні вагітності ≥ 41 тиждень препарат був успішним в індукції пологів. За даними систематичного огляду, ефективність міфепристону порівняно з плацебо в дозріванні ШМ протягом 48 год. була в 3,38 разу вищою.

Міфепристон сприяє активації скоротливої активності матки. Після призначення міфепристону або плацебо пацієнткам у терміні вагітності ≥ 41 тиждень за допомогою зовнішньої токографії виявлено, що застосування міфепристону підвищувало скоротливу активність матки протягом 7 год. після прийому без додаткового призначення утеротонічних засобів.

Слід зазначити, що міфепристон дає змогу не тільки розвивати маткові скорочення, але й підтримувати їх силу та ефективність у процесі пологів. Це сприяє зменшенню використання утеротоніків.

Серед пацієнток, яким проводилася підготовка ШМ міфепристоном, відзначалася більш низька частота розродження шляхом операції кесаревого розтину порівняно з тими, у кого пологова діяльність розвинулася спонтанно. Слід зазначити, що знижувалася не тільки загальна частота кесаревого розтину, але й частота операцій, пов'язаних із відсутністю ефекту від родозбудження.

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 2005;192(1):114–20.Ф

Важливою властивістю міфепрестону є відсутність несприятливої дії на плід, що оцінюється за допомогою кардіотокографії (КТГ) і доплерометрії. Серед пацієток, які отримували міфепрестон, частіше, ніж при застосуванні плацебо, спостерігалися зміни на КТГ-кривих, проте, не було різниці в неонатальних наслідках. Порівняння даних КТГ при родостимуляції окситоцином і міфепрестоном показало, що при застосуванні міфепрестону рідше зустрічалися виражена брадикардія і повторні пізні децелерації. При доплерометричному дослідженні встановлено, що міфепрестон не впливав на кровоток в артерії пуповини плода. Середня оцінка стану новонароджених, що народилися після підготовки ШМ міфепрестоном, за шкалою Апгар статистично не відрізнялася від середньої оцінки немовлят, народжених від спонтанних пологів, і становила $7,7 \pm 0,9$ балу. Отже, міфепрестон добре переноситься матір'ю і плодом.

Коментар робочої групи: таким чином, міфепрестон є високоефективним препаратом для підготовки ШМ до пологів і родостимуляції (індукції). У стратегії проведення преіндукції та індукції пологів він може займати провідне місце з урахуванням високої частоти розвитку пологової діяльності після його застосування, а також можливості використання на початковому етапі в послідовній схемі преіндукції пологів.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009. Hapangama D. Mifepristone for induction of labour / D. Hapangama, J.P. Neilson // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – Vol. 3: CD002865. doi. 10.1002/14651858. CD002865. pub2.

Міфепрестон застосовується для преіндукції пологів в усьому світі. При «незрілій» ШМ (0–5 балів за шкалою Е.Н. Bishop у модифікації J. Burnett) міфепрестон ефективно забезпечує готовність матки до дії утеротоніків, викликає достатню скорочувальну діяльність матки, характеризується найменшою частотою розвитку дискоординації пологової діяльності, найменшою вірогідністю пологового травматизму матері та інтранатальної гіпоксії плода. Міфепрестон також рекомендується при порушеному біоценозі піхви.

Однак, до теперішнього часу не розроблені рекомендації щодо застосування міфепрестону при недоношеній вагітності.

У Кокранівському огляді наведено переконливі докази ефективності міфепрестону в плані преіндукції пологів у третьому триместрі вагітності. В огляді висвітлено результати досліджень із преіндукції пологів міфепрестоном із різною разовою дозою (50 мг; 100 мг; 200 мг; 400 мг; 600 мг). Проведено аналіз 10 досліджень (включено 1108 жінок). Встановлено, що порівняно з

плацебо міфепристон ефективний у «дозріванні» ШМ або розвитку регулярної пологової діяльності протягом 48 год., зі збереженням ефективності до 96 год. від моменту прийому препарату. Після застосування міфепристону знижується необхідність у родопідсиленні окситоцином, зменшується частота розродження шляхом операції кесаревого розтину, але збільшується частота інструментальних пологів. Незважаючи на те, що доказова база щодо ідеальної дози міфепристону, необхідного для преіндукції пологів, є недостатньою, разова доза 200 мг може вважатися мінімально ефективною для підготовки ШМ до пологів. Наголошено, що при прийомі міфепристону частіше виявляються порушення ритму серця плода, але відсутня переконлива доказова база щодо розбіжностей у наслідках пологів для новонародженого. Зазначено, що у зв'язку з недостатністю інформації про ефективність міфепристону для індукції пологів, потрібні подальші дослідження щодо порівняння міфепристону з іншими рутинними методами преіндукції пологів.

Wing DA, Fassett MJ, Mishell DR. Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2000;96(4):543–48

У 2000 р. представлено результати рандомізованого плацебо контрольованого дослідження з преіндукції пологів у жінок із терміном вагітності 41 тиждень. Серед 187 жінок 97 особам був призначений міфепристон. Час від прийому міфепристону до початку пологів становив 2209 ± 698 хв., при прийомі плацебо – 2671 ± 884 хв. Дванадцять (13,6%) жінок, яким був призначений міфепристон, і сім (10,8%) жінок, які приймали плацебо, народили через природні пологові шляхи у день прийому препарату (міфепристону або плацебо); через 24 год. «зрілість» ШМ за шкалою E.N. Bishop в обох групах дорівнювала 3 бали (0–11); 131 жінка потребувала в подальшому застосування мізопростолу: 65 (67,0%) жінок, які застосовували міфепристон, і 66 (79,5%) жінок, які приймали плацебо. 77 (87,5%) жінок, яким був призначений міфепристон, і 46 (70,8%) жінок, які приймали плацебо, народили через природні пологові шляхи протягом 48 год. від прийому препарату (міфепристону або плацебо). Кесарів розтин був проведений 9 жінкам, які приймали міфепристон, і 18 – із групи плацебо. У жінок, які застосовували міфепристон, частіше виявлялися порушення ритму серця плода і скоротливої активності матки. Достовірних відмінностей в стані новонароджених у жінок обох груп не було.

Обґрунтуванням до застосування міфепристону також є протипоказання до застосування гелю з ПГЕ₂, ламінарій: дисбіоз піхви, внутрішньоматкова інфекція, багатоводдя, маловоддя, гіпоксія плода. У зв'язку з цим застосування нових альтернативних методів підготовки ШМ та індукції пологів є вкрай актуальним.

Відомо, що вік пацієнток понад 30 років є прогностичним фактором зниження ефективності підготовки ШМ до пологів.

Також існує зв'язок між паритетом і результатом преіндукції міфепристоном, що характеризується вищою частотою розвитку пологової діяльності у першовагітних порівняно з жінками, які народжують повторно.

Довжина ШМ ≥ 26 мм при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні (УЗД) є статистично значущим фактором зниження імовірності розвитку пологової діяльності після преіндукції. Найвищий відсоток успіху відзначений при довжині шийки матки ≤ 25 мм.

Співвідношення дози міфепристону і маси тіла пацієнтки має велике прогностичне значення для дозрівання ШМ, а також для перебігу пологової діяльності. Наукові дані вказують на необхідність корекції дози препарату при масі тіла пацієнтки > 70 кг. Можливо, такий підхід буде перспективним для зменшення частоти випадків недостатньої ефективності міфепристону.

Проведення преіндукції міфепристоном при терміні вагітності ≥ 41 тиждень супроводжується підвищенням частоти розродження шляхом операції кесаревого розтину порівняно з терміном від 40 до 41 тижня. На підставі проведеного дослідження можна зробити такі висновки. Вік вагітної понад 30 років є прогностичним фактором зниження ефективності міфепристону при підготовці ШМ до пологів порівняно з жінками до 30 років. Міфепристон характеризується високою ефективністю як метод преіндукції та індукції пологів у першовагітних, що є відмінною рисою даного засобу і дає змогу характеризувати його як «препарат вибору» для таких жінок із «незрілою» ШМ.

Таким чином, при ухваленні рішення про необхідність і виборі методу преіндукції та індукції пологів слід проводити оцінку прогностичних факторів її ефективності. Прогнозування ефективності підготовки ШМ і родозбудження сприятиме зниженню ризику можливих невдач і ускладнень, а також є однією з резервних можливостей зменшення частоти кесаревого розтину.

Коментар робочої групи: існуючі в діяльності вітчизняної акушерської служби методи преіндукції та індукції пологів не завжди дають бажаний результат. А це свідчить про необхідність пошуку нових, ефективних, патогенетично обґрунтованих методів підготовки до пологів. Прогестерон запобігає розвитку генералізованих скорочень матки при вагітності, блокуючи синтез білків міжклітинних контактів. Доведено, що під час пологів дія прогестерону компенсується синтезом ендогенних (натуральних) антигестагенів. Найближчі метаболіти прогестерону (5 α -дигідропрогестерон) характеризуються вираженою антигестагеновою активністю. При слабкості пологової діяльності вміст 5 α -дигідропрогестерону в плазмі удвічі вищий напередодні пологів і в латентну фазу пологів, що свідчить про порушення чутливості до нього міометрію. Тому порушення скоротливої діяльності матки може бути обумовлене зміною чутливості міометрію до стимулюючої дії натурального антигестагену. Міфепристон та його ключові метаболіти мають високий ступінь афінності до рецепторів прогестерону та може достатньо ефективно застосовуватися для підготовки «незрілої» ШМ.

Таким чином, завдяки своїй фармакологічній дії, і міфепристон, і мізопростол можуть бути застосовані для індукції пологів.

Слід зазначити, що лікарські засоби міфепристон та мізопростол включені ВООЗ до 20-го Переліку основних лікарських засобів (2017) як препарати для застосування у пологах за умови відповідності застосування національному законодавству.

(<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>)

В Україні станом на 01.09.2017 лікарський засіб міфепристон у лікарській формі таблетки 200 мг зареєстрований за показаннями:

- медикаментозне переривання маткової вагітності на ранніх термінах (до 42 днів аменореї) у поєднанні з мізопростолом;
- консервативне пом'якшення та розширення шийки матки перед хірургічним перериванням вагітності у I триместрі вагітності;
- потенціювання дії аналогів простагландинів при перериванні вагітності за медичними показаннями (у II-III триместрах вагітності);
- підготовка та індукція пологів при внутрішньоутробній загибелі плода, якщо застосування простагландинів або окситоцину не показано.

Тобто, на момент розробки даної клінічної настанови застосування міфепристону для преіндукції та індукції пологів знаходиться поза межами інструкції для медичного застосування препарату, затвердженої МОЗ України. Водночас, в інструкції для медичного застосування міфепристону виробництва ЗАТ «Обнінська хіміко-фармацевтична компанія» (Російська Федерація), зареєстрованого в Російській Федерації, наявні показання «підготовка та індукція пологів» та зазначено спосіб застосування з цією метою: «одноразово внутрішньо 200 мг міфепристону у присутності лікаря; через 24 години повторний прийом 200 мг; через 48-72 год оцінюються пологові шляхи, і, за необхідності, призначають простагландини або окситоцин». Така невідповідність інструкцій лікарського засобу одного виробника, зареєстрованого на території різних країн, потребує узгодження та гармонізації з метою покращення медичної допомоги пацієнткам при підготовці та індукції пологів.

Окремо необхідно зазначити, що преіндукція та індукція пологів при передчасному відходженні навколоплідних вод у терміні вагітності 35–36 тижнів обов'язково супроводжується антибіотикотерапією через 12 год. безводного проміжку (при цукровому діабеті будь-якого типу – негайно після відходження навколоплідних вод). У разі ризику реалізації внутрішньоутробної інфекції антибіотикотерапія застосовується з моменту відходження навколоплідних вод. Термометрія здійснюється кожні 3 год.

Рекомендації ВОЗ по індукції родов. Всемирная организация здравоохранения, 2014

ДОПОМОГА ПРИ УСКЛАДНЕННЯХ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ІНДУКЦІЄЮ ПОЛОГІВ: ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЯ

Застосування токолітиків у жінок з гіперстимуляцією матки при індукції пологів

Відомості про докази

У цьому посібнику гіперстимуляція матки визначається як наявність перейм, що продовжуються більше 60 секунд, або наявність більше чотирьох перейм протягом 10 хвилин, незалежно від стану плода. У наявному систематичному огляді (27), присвяченому застосуванню токолітиків при гіперстимуляції, містяться докази по втручанням, проведеним з метою купірування перейм при діагностованому під час вагітності дистрес-синдромі плода. В цілому, докази носять обмежений характер і засновані на малій кількості невеликих досліджень. Основним дослідженням втручанням було застосування бета-адреноміметиків: результати застосування цієї групи препаратів порівнювалися з результатами застосування сульфату магнію, нітрогліцерину і атосибану. Використання токолітиків порівнювався з відсутністю терапії з точки зору негайного розродження.

Застосування тербуталина в порівнянні з нітрогліцерином характеризувалося більш низьким ризиком неефективності зменшення скорочувальної активності матки (1 дослідження, 109 учасниць, ВР 0,09, 95% ДІ 0,01-0,71), проте інших статистично значущих ефектів з точки зору пріоритетних результатів відзначено не було (табл. ЕВ 3.1.3). Застосування тербуталина в порівнянні з сульфатом магнію характеризувалося тенденцією до зниження ризику неефективності зменшення активності матки (2 результату, 1 дослідження, 46 учасниць) (табл. ЕВ 3.1.2). Порівняння дії бета-адреноміметиків з атосибаном свідчило на користь другого: ризик тахікардії у жінок, які отримували атосибан, був нижче (1 дослідження, 26 учасниць, ВР 0,1, 95% ДІ 0,01-0,67).

З точки зору інших результатів ці два варіанти лікування були схожі (табл. ЕВ 3.1.4). У порівнянні з відсутністю терапії застосування токолітиків знижувало ризик ненастання покращання ЧСС плода (2 дослідження, 43 учасниці, ВР 0,28, 95% ДІ 0,14-0,55) за відсутності будь-яких інших статистично значущих результатів (оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар нижче 7 балів на 5-й хвилині життя, перинатальна смертність і надходження новонародженого до відділення інтенсивної терапії) (табл. ЕВ 3.1.1). В одному дослідженні, в якому брало участь 390 пацієнок, результати застосування токолітиків також порівнювалися з екстремим родорозродженням. У цьому дослідженні загальна ймовірність кесаревого розтину в учасниць, які отримували токолітики, була вище (90,7% у одних і 80,7% у інших, ВР 1,12, 95% ДІ 1,04- 1,22), однак ймовірність надходження новонароджених до відділення інтенсивної терапії при застосуванні токолітиків була нижче (8,3% і 17,8%, ОР 0,47, 95% ДІ 0,27-0,81) (табл. ЕВ 3.1.5). Будь-яких інших статистично значущих ефектів, пов'язаних з небажаними наслідками для матері або несприятливою оцінкою стану новонародженого за шкалою Апгар, не спостерігалось.

Рекомендація

1. Жінкам з гіперстимуляцією матки при індукції пологів рекомендовані бета-адреноміметики.

(Докази низької якості. Слабка рекомендація.)

Примітка

1. Для надання рекомендації про застосування будь-яких інших токолітиків, крім бета-адреноміметиків, доказів недостатньо. Учасники консультації визнали, що через наявність побічних ефектів бета-адреноміметики слід застосовувати з обережністю. Необхідно враховувати протипоказання (серцево-судинні захворювання). Учасники консультації також відзначили, що в різних країнах використовуються різні препарати бета-адреноміметиків.

УМОВИ ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ

Індукція пологів поза медичним стаціонаром з метою поліпшення результатів пологів

Відомості про докази

Джерелом доказів, що відносяться до вибору місця індукції пологів, стали три невеликих рандомізованих контрольованих дослідження, включених до систематичного огляду (28), в рамках яких порівнювалася індукція пологів в медичному стаціонарі і поза ним.

У кожному з цих досліджень для індукції пологів застосовувався свій метод: вагінальне введення простагландину E2 (201 учасниця), простагландин E2 з контрольованим вивільненням (299 учасниць) і катетер Фолея (111 учасниць).

З точки зору пріоритетних результатів в жодному з досліджень не було виявлено статистично значущих відмінностей між індукцією пологів в стаціонарі і поза ним. Однак, при піхвовому застосуванні простагландину E2 (без контрольованого вивільнення) відзначався статистично незначний ризик для всіх пріоритетних результатів. Докази недостатні для надання рекомендації щодо індукції пологів з метою поліпшення результатів поза медичного стаціонару (табл. EB 3.1.1 і 3.1.2).

Рекомендація

1. Індукція пологів поза медичним стаціонаром з метою поліпшення результату пологів не рекомендується.

(Докази низької якості. Слабка рекомендація.)

Примітка

1. Учасники консультації відзначили, що дослідження з даного питання тривають. Учасники надають великого значення питанням безпеки і не рекомендують практику індукції пологів поза медичним стаціонаром до появи нової інформації.

ВИСНОВКИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Учасники технічної консультації виявили суттєві прогалини в наявних знаннях по темі, які належить заповнити в ході первинних досліджень. В цілому,

наведені в цьому посібнику слабкі рекомендації засновані на доказах «Вкрай низької якості» або «низької якості», що вказує на необхідність подальших досліджень. Навпаки, сильні рекомендації засновані на доказах «середньої якості» або «високої якості» і вказують на те, що подальші дослідження з цих питань не є пріоритетними. В цілому, учасники технічної консультації надають великого значення прикладним дослідженням, пов'язаних з індукцією пологів, і відзначають, що, за винятком досліджень, присвячених порівнянню результатів перорального і вагінального застосування мізопростолу в дозі 25 мкг, дослідження альтернативних доз і способів застосування мізопростолу для індукції пологів не слід вважати пріоритетними. Крім того, учасники погодилися, що міжнародному співтовариству необхідно розглядати перелічені нижче запитання як пріоритетні теми для досліджень.

1. Які ризики (як для матері, так і для плода) пов'язані з індукцією пологів, і, з урахуванням цих ризиків, які відносні переваги і недоліки індукції пологів в порівнянні з плановим кесаревим розтином? Яка роль кесаревого розтину у веденні жінок, індукція пологів у яких виявилася неефективною?

2. Яким чином забезпечується ефективний моніторинг стану жінки під час індукції пологів в умовах нестачі медичних ресурсів, слабкості системи охорони здоров'я та дефіциту кадрів?

3. Як оцінка за шкалою Бішопа може використовуватися для вибору методу індукції пологів в клінічній практиці?

4. В умовах, коли достовірна оцінка терміну гестації є проблемною, яка повинна бути політика щодо індукції пологів при доношеній та переношеній вагітності?

5. Чи слід індукувати пологи на тлі неускладненого діабету вагітних, і якщо так, то в якому терміні гестації?

6. Чи слід пропонувати індукцію пологів жінкам з неускладненою доношеною або майже доношеною вагітністю двійнятами?

7. Комбінація амніотомії та окситоцину для індукції пологів: через який проміжок часу і за якими показниками слід виконати амніотомію?

8. Яка оптимальна схема перорального застосування мізопростолу, що забезпечує більш високі результати в порівнянні з вагінальним застосуванням 25 мкг мізопростолу?

9. Методика використання балонного катетера: якими мають бути: ідеальний розмір балона, обсяг груші та ідеальна сила тракцій? Крім того, як довго слід виконувати тракції і який взаємозв'язок між застосуванням балона та інфекційними ускладненнями у матері? Для підтвердження (або спростування) рекомендації про індукцію пологів за допомогою балонних катетерів необхідні додаткові дослідження, присвячені порівнянню результатів використання балонного катетера і плацебо.

10. Яка роль блокаторів кальцієвих каналів і атосибану в терапії, що застосовується при гіперстимуляції матки?

ПОШИРЕННЯ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ КЕРІВНИЦТВА

Департамент ВООЗ по репродуктивному здоров'ю і наукових досліджень затвердив офіціальну рамкову програму «Від знань до дій», що забезпечує поширення, адаптацію та впровадження настанов ВООЗ (29). Відповідно до цієї

програми це керівництво допускається адаптувати для використання в різних умовах, проте, в цілому, зміни, що вносяться, повинні бути чітко обґрунтовані і можуть стосуватися лише слабких рекомендацій.

Поширення керівництва

Включені у цю інструкцію рекомендації будуть розповсюджуватися через велику мережу міжнародних партнерських організацій, включаючи регіональні та бюро ВООЗ, міністерства охорони здоров'я, які співпрацюють, центри ВООЗ, інші організації ООН та неурядові організації. Вони також будуть опубліковані на веб-сайті ВООЗ і в Бібліотеці репродуктивного здоров'я ВООЗ (30), де документ буде розміщений поряд з незалежною критичною рецензією, складеною за допомогою інструменту AGREE («інструмент оцінки якості клінічних настанов», <http://www.agreecollaboration.org/instrument/>). Крім цього, буде підготовлений огляд, призначений для широкого кола розробників стратегій в області охорони здоров'я, керівників програм і клініцистів. Цей документ буде поширюватися через бюро ВООЗ в різних країнах.

Впровадження керівництва

Успіх впровадження доказово обґрунтованих принципів, що відносяться до індукції пологів, в національні програми і практику медичних установ залежить від ретельно спланованого і узгодженого процесу адаптації і впровадження. Процеси адаптації та впровадження можуть включати розробку або перегляд існуючих національних керівництв або протоколів на підставі даного документа.

Рекомендації, що містяться в цьому керівництві, слід адаптувати відповідно до місцевих особливостей та індивідуальних потреб кожної країни і кожної системи охорони здоров'я. Крім того, необхідно прийняти ряд заходів, що забезпечують створення середовища, яке сприяло б застосуванню рекомендацій (наявність мізопростолу / окситоцину / балонних катетерів і засобів моніторингу), і зміна поведінки медичних працівників, з тим щоб воно було направлене на використання доказово обґрунтованих методик. В рамках даного процесу важливу роль відіграють місцеві професійні об'єднання, при цьому слід заохочувати процеси взаємодії, що мають на увазі участь всіх зацікавлених осіб. Департамент ВООЗ з репродуктивного здоров'я та науковим дослідженням опублікував спеціальний посібник по впровадженню настанов ВООЗ в області репродуктивного здоров'я в національні програми (31).

ПИТАННЯ ЗАСТОСОВАНOSTІ

Передбачуваний вплив на організацію медичної допомоги та ресурси

Індукція пологів може успішно здійснюватися за допомогою відносно недорогих препаратів. Однак учасники консультації відзначили, що перед застосуванням рекомендацій, представлених в цьому посібнику, слід врахувати наступні аспекти:

- жінки, які отримують медикаментозні препарати для індукції пологів, завжди повинні перебувати під наглядом;

- необхідно забезпечити наявність ресурсів для моніторингу стану як жінки, так і плода.

- в умовах обмежених ресурсів, необхідних для ретельного моніторингу стану жінок при індукції пологів, дану процедуру слід застосовувати лише у разі крайньої необхідності.

- мізопростол для перорального застосування в даний час випускається у формі таблеток 200 мкг. Рекомендована доза мізопростолу перорально для індукції пологів становить 25 мкг кожні 2 години. Рекомендується не розділяти таблетку 200 мкг на 8 частин, а розчинити її в 200 мл води і приймати по 25 мл розчину за один прийом.

- при застосуванні окситоцину для індукції пологів необхідно контролювати швидкість інфузії окситоцину.

- у лікувальних установах, в яких виконується індукція пологів, необхідно забезпечити наявність токолітики.

- лікувальні установи, в яких виконується індукція пологів, повинні бути готові до проведення кесаревого розтину.

Моніторинг та оцінка впровадження цього посібника

В ідеалі, впровадження рекомендацій повинно контролюватися на рівні системи охорони здоров'я. Для отримання значущих даних, що відносяться до застосовуваних способів індукції пологів, можливе проведення клінічного аудиту за методом перерваних часових рядів. необхідно позначити чітко визначені критерії і показники, які можуть бути пов'язані з цільовими параметрами, затвердженими на місцевому рівні. В даному контексті пропонується три основні показники.

1. Індукція пологів, як частка від усіх розроджень, розрахована, принаймні, як відношення кількості всіх жінок, до яких застосовувалася індукція пологів, до загальної кількості розроджень за певний проміжок часу.

2. Частка жінок, щодо яких застосовувався затверджений на місцевому рівні метод першого вибору для індукції пологів (мізопростол, вагінальні форми простагландинів, балонний катетер), щодо загального числа жінок, до яких застосовувалася індукція пологів.

3. Частота кесаревих розтинів у жінок, у яких застосовувалася індукція пологів, розраховується як відношення числа кесаревих розтинів у жінок, до яких застосовувалася індукція пологів, до загального числа жінок, до яких застосовувалася індукція пологів.

Перший показник дозволяє в цілому оцінити ступінь використання індукції пологів, другий - безпосередньо оцінює ступінь прихильності місцевим рекомендаціям (оскільки він ґрунтується на існуванні затвердженого на місцевому рівні стандартного методу першого вибору для індукції пологів). Нарешті, третій показник дозволяє оцінити успішність втручання, а його значення може використовуватися для порівняння із загальною частотою кесаревих перетинів в даному регіоні.

Оновлення керівництва

Це керівництво є частиною проекту ВООЗ під назвою GREAT («Розробка керівництв, пріоритети в галузі наукових досліджень, синтез доказів, передача знань») (29), в рамках якого реалізується систематичний безперервний процес пошуку нових наукових доказів для вже опублікованих посібників, випущених під егідою даного проекту. Процес оновлення посібників ініціюється кожні п'ять років або після виявлення нових даних, що обумовлюють зміни рекомендацій.

ВООЗ вітає пропозиції, що стосуються додаткових питань, які можуть включатися в керівництва при черговому оновленні. Прохання надсилати пропозиції на адресу: rhl@who.int.

В майбутньому керівництва ВООЗ по індукції пологів можуть включати наступні питання:

- індукція пологів у жінок з кесаревим розтином в анамнезі;
- індукція пологів у жінок з прееклампсією;
- моніторинг індукції пологів;
- стимуляція родової діяльності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Джерело: Рекомендації ВОЗ по індукції родов. Всемирная организация здравоохранения, 2014 г.38

1. *Managing complication in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors.* Geneva, World Health Organization, 2000 (available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9241545879/en/index.html).
2. Caughey AB et al. Maternal and neonatal out-comes of elective induction of labor. Evidence Report/Technology Assessment No. 176. (Prepared by the Stanford University-UCSF Evidenced-based Practice Center.) Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, 2009 (AHRQ Publication No. 09-E005).
3. Declercq ER et al. Listening to mothers II. Report of the Second National US Survey of Women's Childbearing Experiences. New York, NY, Childbirth Connection, 2006.
4. Martin JA et al. Births: final data for 2005. National Vital Statistics Report, 2007, 56:1—104.
5. WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. Induction of labour data. Geneva, World health Organization, 2010 (available at: http://www.who.int/reproductivehealth/topics/best_practices/global_survey)
6. Mozurkewich E et al. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG, An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2009, 116:626—636.
7. *Induction of labour.* London, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008 (available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG70>).
8. Guerra GV et al. and World Health Organization 2005 Global Survey on Maternal and Perinatal Health Research Group. Factors and out-comes associated with the induction of labour in Latin America. *BJOG, An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2009, 116:1762—1772.
9. *WHO Handbook for Guideline Development.* Geneva, World Health Organization, 2008.
10. Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 4. Art. No.: CD004945; DOI: 10.1002/14651858.CD004945. pub2. (This review was updated for the present guidelines.)
11. Boulvain M, Stan CM, Irion O. Elective delivery in diabetic pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, Issue 2. Art. No.: CD001997; DOI: 10.1002/14651858.CD001997. (This review was updated for the present guidelines.)
12. Irion O, Boulvain M. Induction of labour for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1998, Issue 2. Art. No.: CD000938; DOI: 10.1002/14651858. CD000938. (This review was updated for the present guidelines.)

13. Dare MR et al. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 1. Art. No.: CD005302; DOI: 10.1002/14651858.CD005302.pub2. (This review was updated for the present guide-lines.)

14. Dodd JM, Crowther CA. Elective delivery of women with a twin pregnancy from 37 weeks' gestation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, Issue 1. Art. No.: CD003582; DOI: 10.1002/14651858.CD003582.

15. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, Issue 4. Art. No.: CD003246; DOI: 10.1002/14651858.CD003246.pub2.

16. Howarth G, Botha DJ. Amniotomy plus intra-venous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, Issue 3. Art. No.: CD003250; DOI: 10.1002/14651858.CD003250. (This review was updated for the present guidelines.)

17. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, Issue 1. Art. No.: CD000941; DOI: 10.1002/14651858.CD000941. (This review was updated for the present guidelines.)

18. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 2. Art. No.: CD001338; DOI: 10.1002/14651858.CD001338.pub2.

19. Amorim MMR, Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, Issue 4. Art. No.: CD004221; DOI: 10.1002/14651858.CD004221. pub2. (This review was updated for the present guide-lines.)

20. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labour induction in women with previous cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998, 91:828—830.

21. Kelly AJ et al. Vaginal prostaglandin (PGE₂ and PGF₂ α) for induction of labour at term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, Issue 4. Art. No.: CD003101; DOI: 10.1002/14651858.CD003101.pub2. (This review was updated for the present guide-lines.)

22. French L. Oral prostaglandin E₂ for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, Issue 2. Art. No.: CD003098; DOI: 10.1002/14651858.CD003098. (This review was updated for the present guide-lines.)

23. Boulvain M, Kelly AJ, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, Issue 1. Art. No.: CD006971. DOI: 10.1002/14651858.CD006971. (This review was updated for the present guidelines.)

24. Boulvain M et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, Issue 4. Art. No.: CD001233; DOI: 10.1002/14651858.CD001233. (This review was updated for the present

guidelines.)

25. Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, Issue 4. Art. No.: CD004901. DOI: 10.1002/14651858. CD004901.pub2.

26. Boulvain M, Stan CM, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, Issue 1. Art. No.: CD000451. DOI: 10.1002/14651858.CD000451. pub2. (This review was updated for the present guide-lines.)

27. Kulier R, Hofmeyr GJ. Tocolytics for suspected intrapartum fetal distress. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1998, Issue 2. Art. No.: CD000035; DOI: 10.1002/14651858. CD000035. (This review was updated for the present guide-lines.)

28. Kelly AJ, Alfirevic Z, Dowswell T. Outpatient versus inpatient induction of labour for improving birth outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, Issue 2. Art. No.: CD007372. DOI: 10.1002/14651858. CD007372. pub2.

29. *Knowledge to action framework and the G.R.E.A.T project*. Geneva, World Health Organization (available at: http://www.who.int/reproductivehealth/topics/best_practices/great-project_KTAframework/en/index.html).

30. *The WHO Reproductive Health Library*. Geneva, World Health Organization (www.who.int/rhl).

31. *Introducing WHO's sexual and reproductive health guidelines and tools into national programmes: principles and process of adaptation and implementation*. Geneva, World Health Organization, 2007 (available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/gen-eral/RHR_07_09/en/index.html)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНИЙ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

1. Carroll S. Clinical practice guideline: preterm prelabour rupture of the membranes / S. Carroll, S. Knowles ; Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Care, Health Service Executive) // Guideline. – 2013. – № 24. – Version 1.0. – 19 p.

2. Gallot D, de Lapasse C, Houlle C, et al. Obstetrical prognosis of labour induction with mifepristone after 41 weeks of gestation. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32(9):708–12.

3. Abdel-Aleem H. Застосування мізопростолу для дозрівання шийки матки та індукції пологів. Бібліотека репродуктивного здоров'я ВООЗ. Женева. 2009.

4. Induction of labour. National Collaborating Centre for Woman's and children Helth. – 2 nd edition. – RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. 2008. – 124 p.

5. Hofmeyr G. J. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour / G. J. Hofmeyr, A. M. Gülmezoglu // *Cochrane Database of Systematic*

Reviews. – 2003. – Issue 1. – Art. No.: CD000941;
10.1002/14651858.CD000941

DOI:

6. Muzonzini G. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour / G. Muzonzini, G. J. Hofmeyr // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2004. – Issue 4. – Art. No.: CD004221; DOI: 10.1002/14651858.CD004221.pub2.

7. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labour / Z. Alfirevic, A. Weeks // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2006. – Issue 2. – Art. No.: CD001338. DOI: 10.1002/14651858.CD001338.pub2.

8. Новикова В. А. Современные возможности преиндукции преждевременных родов в сроке беременности 34–36 недель при преждевременном разрыве плодных оболочек [Электронный ресурс] / В. А. Новикова. – Режим доступа : <http://www.lvrach.ru/2014/04/15435945>. – Название с экрана.

9. Сравнительная оценка методов подготовки шейки матки к родам / Р. И. Шалина, А. В. Зверева, Л. Е. Бреусенко [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2012. – № 4. – С. 49–54.

10. Carroll S. Clinical practice guideline: preterm prelabour rupture of the membranes / S. Carroll, S. Knowles ; Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Care, Health Service Executive // *Guideline*. – 2013. – № 24. – Version 1.0. – 19 p.

11. Survey of Pregnancy Outcome in Preterm Premature Rupture of Membranes with Amniotic Fluid Index <5 and ≥ 5 / F. Tavassoli, M. Ghasemi, A. Mohamadzade, J. Sharifian // *OMJ*. – 2010. – Vol. 25. – P. 118–123.

12. Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение : клинический протокол / О. Р. Баев [и др.]. – Москва, 2012. – 18 с.

13. Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение : клинический протокол / О. Р. Баев [и др.]. – Москва : Планида, 2013. – 24 с.

14. Баев О. Р. Мифепристон в преиндукции и индукции родов / О. Р. Баев, В. П. Румянцева // *Фарматека*. – 2011. – № 13. – С. 75–79.

15. Подготовка шейки матки к программированным родам. Медицинская технология / В. И. Краснопольский, В. Е. Радзинский, Башмакова [и др.]. – Москва : Медиабюро StatusPraesens, 2010. – 16 с.

16. Абрамченко В. В. Современные представления о применении мифепристона в акушерской практике / В. В. Абрамченко // *Российский вестник акушерства и гинекологии* – 1997. – № 2. – С. 15–17.

17. Friedman E. A. Labor: clinical evaluation and management / E. A. Friedman. – 6-ed. – New-York, 1977. – 450 p.

18. Сидорова И. С. Эффективность различных методов подготовки шейки матки к родам при перенашивании беременности / И. С. Сидорова, А. Р. Габриелян // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2004. – № 6. – С. 35–38.

19. Napangama D. Mifepristone for induction of labour / D. Napangama, J. P. Neilson // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2009. – № 3. – CD002865.

20. Stenlund P. M. Induction of labor with mifepristone – a randomized,

double-blind study versus placebo / P. M. Stenlund // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1999. – Vol. 78, № 9. – P. 793–798.

21. Progestational hormone antagonists in complex phase during labor induction // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2007. – Vol. 132, № 2. – P. 163–166.

22. Fassett M. J. Uterine activity after oral mifepristone administration in human pregnancies beyond 41 weeks' gestation / M. J. Fassett, D. A. Wing // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2008. – Vol. 65, № 2. – P. 112–115.

23. Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery / K. Chwalisz // *Hum. Reprod.* – 1994. – Vol. 9. – P. 34–39.

24. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more) / M. R. Dare, P. Middleton, C. A. Crowther [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 4. – CD005302. doi:10.1002/14651858. CD005302. pub2.

25. Flenady V. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term / V. Flenady, J. King // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2002. – Vol. 3. – CD001807.