

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИНДУКЦИИ РОДОВ**

Ашурова У.А., Зейтуллаева Э.Р., Атаниязова Г.Д.

**TUĞIŞ INDUKCIYASINING ZAMONAVIY USULLARI**

Ашурова У.А., Зейтуллаева Э.Р., Атаниязова Г.Д.

**MODERN METHODS OF LABORINDUCTION**

Ashurova U.A., Zeytullayeva E.R., Ataniyazova G.D.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии*

*Муддатидан ўтган ҳомиладорлик аксарият она ва перинатал асоратларининг юқори кўрсаткичлари билан боғлиқ. Шу каби ҳолатларда, қўтилган тактикага муқобил равишда салбий натижалар ривожланишини олдин олиш учун кўпинча режасалаштирилган индукция ўтказилади. Туғиш индукцияси кенг тарқалган амалиёт бўлиб, дунё миқёсида 10-20% туғишларда қўлланилади ва ушбу амалиётни муваффақияти кўпинча бачадон бўйни ҳолатига боғлиқ. Ушбу мақолада туғиш индукцияси ва бачадон бўйни етилиши учун ишлатилаётган замонавий фармакологик воситалари ҳақида умумий маълумот берилди.*

**Калит сўзлар:** туғруқ индукцияси, муддатидан ўтган ҳомиладорлик, простагландинлар, азот оксиди донаторлари.

*Post-term pregnancies are associated with high rates of maternal and perinatal complications. In such cases, labor induction is often performed to reduce the risk of adverse outcomes as an alternative to expectant management. Induction of labor is one of the most common procedures, and occurs in 10-20% of births around the world, conducted in obstetrics, but its success, in most cases, depends on cervix maturation. Here is a review article, where is described modern pharmacological agents that used in the world for labor induction and for cervical ripening.*

**Key words:** labor induction, post-term pregnancy, prostaglandins, nitric oxide donors.

Переношенная беременность – это беременность со сроком гестации 294 дня и более, которая наблюдается в 5-10% случаев всех родов [1]. Переношенные беременности связаны с высокими показателями большинства материнских и перинатальных осложнений [2,3]. В таких случаях в качестве альтернативы выжидательной тактике зачастую проводится плановая индукция родов с целью уменьшения риска развития неблагоприятных исходов [1]. Индукция родов – одна из самых распространённых процедур, которая проводится в 10-20% всех родов. Успех этой процедуры в большинстве случаев зависит от состояния шейки матки [5]. Индукция родов в условиях незрелой шейки матки – обычно процесс удлиненный, что требует длительной госпитализации перед родами, и в свою очередь, неуспешная индукция родов заканчивается оперативными родами. Дозревание шейки матки производится именно для снижения вышеуказанных рисков [6]. До сих пор, идеальный метод индукции далек от совершенства. Также, высоким представляется интерес к проведению дозревания шейки матки в амбулаторных условиях, тем самым, снижая количество дней пребывания в стационаре во время процесса индукции родов и сокращая материальные медицинские затраты и, как следствие, добиться удовлетворения пациенток услугами медицинского учреждения [2].

Индукция при наличии незрелой шейки матки является показанием к использованию простаглан-

динов (ПГ) [1]. Успех от индукции зависит от зрелости шейки матки, для ее дозревания существуют разнообразные схемы назначения ПГ [1]. ПГ с целью индукции родов при доношенном сроке гестации стали широко применяться с конца 60-х годов. ПГ и их аналоги стали назначаться разными методами, демонстрируя соответствующие результаты [7]. Плацебо-контролируемые исследования фармакологических агентов для дозревания, таких как синтетические аналоги простагландинов E1 и простагландинов E2 продемонстрировали свою эффективность в сокращении времени от процесса индукции до самих родов [7,8].

С целью дозревания шейки матки и индукции родов с высокой безопасностью и эффективностью широко используется мизопростол, который является аналогом ПГ E1. Методы введения мизопростола с этой целью – вагинальный, сублингвальный и пероральный [2]. Согласно результатам недавнего рандомизированного исследования, поэтапная схема назначения мизопростола per os (50 мкг с последующим назначением 100 мкг) показала свою эффективность и безопасность так же, как и вагинальное введение [10]. Таким образом, мизопростол стал одним из основных препаратов, используемых для индукции родов во всем мире [11].

Изначально мизопростол был выпущен на рынок как гастропротектор, при этом он оказался недорогим, активным и безопасным препаратом для дозревания шейки матки и индукции родов [12]. S.R. Biem

и соавт. [4], I. Osman и соавт. [29], S.S. BollaPragada и соавт. [5] были представлены данные о том, что препарат можно использовать при проведении дозревания шейки матки в амбулаторных условиях. Однако в амбулаторных условиях наблюдались такие проявления ПГ как гиперстимуляция миометрия, гипертонус матки, тахисистолия и дистресс плода [3].

Уже доказан тот факт, что приблизительно у 5% женщин развивается гипертонус матки, вследствие чего после назначения ПГ необходим тщательный мониторинг состояния плода во время процесса индукции в условиях стационара. Все это наводит на мысль о том, что идеальный агент для созревания шейки матки проявит высокую эффективность без провоцирования маточных сокращений [17]. Если не будет чрезмерных маточных сокращений, то и не возникнет необходимости в тщательном фетальном мониторинге, тогда этот препарат можно будет использовать в амбулаторных условиях. Другими преимуществами данного препарата при проведении дозревания шейки матки и индукции родов в амбулаторных условиях являются удобство для пациенток, уменьшение рабочей нагрузки для медицинского персонала и родильных отделений, сокращение койко-дней [6].

В настоящее время используются другие препараты, эффективные в индукции родов, такие как окситоцин, кортикостероиды, эстрогены, релаксин и донаторы оксида азота (ДОА) [2,7]. Оксид азота (NO), свободный радикальный газ с коротким периодом полужизни, является фундаментальным медиатором в созревании шейки матки [18]. ДОА, такие как изосорбида мононитрат (ИМН), нитроглицерин и нитропруссид натрия, могут быть теми препаратами, которые можно назначать в амбулаторных условиях, так как они участвуют в процессе дозревания шейки матки без провоцирования маточных сокращений или других побочных действий, имеющих клиническую значимость в процессе созрева-ния шейки [8,14,22].

Исследования, проведенные в этой области, показали, что многие женщины, использовавшие изосорбида мононитрат для дозревания шейки матки в доношенном сроке гестации, вошли в роды в течение последующих 24 часов [8,14]. Изосорбида мононитрат – донатор оксида азота и вазодилатор, который используется в практике для лечения стенокардии. Открытие того факта, что экспрессия индуцируемых изоформ синтазы оксида азота в шейке матки увеличивается к концу беременности, позволило высказать предположение о потенциальной терапевтической роли донаторов оксида азота в созревании шейки матки [17]. Основной физиологический эффект NO (свободный радикальный газ с периодом полужизни менее 4 с) – это релаксация гладкой мускулатуры (Buimschi, 1995). Сам по себе NO эндогенно вырабатывается из L-аргинина под воздействием синтазы оксида азота (NOS) (Arnold, 1987), который был обнаружен в шейке матки (Telfer, 1995). Этот продукт NO вступает в реакцию с растворимой гуанилатциклазой, после чего продукты данной реак-

ции увеличивают концентрацию внутриклеточного циклического гуанозин монофосфата (ЦГМФ). ЦГМФ вызывает фосфорилирование легких цепей миозина в структуре гладкой мускулатуры, способствуя ее релаксации. Шейка матки, включая гладкую мускулатуру, в основном состоит из соединительной ткани. Ранее было установлено, что этот компонент шейки матки в виде гладкой мускулатуры играет функциональную роль в процессе созревания (Bryman, 1986). Несколько независимых исследователей пришли к выводу, что NO является важным медиатором в процессе дозревания шейки матки (Calder, 1998; Chwalisz, 1998). Специфичным является то, что при использовании одного из ДОА, в частности нитропрусида натрия, в шейку матки морских свинок процесс дозревания протекал так же, как и при нормальных родах, но большинство роды сами по себе не индуцировались (Qing, 1996). Более того, в противовес ПГ, которые оказывают ряд нежелательных эффектов, NO также ингибирует сокращение миометрия и обеспечивает достаточное кровообращение (Ekerhord, 1998; Izurni, 1993).

Более того, ДОА были предложены также в качестве токолитиков в лечении преждевременных родов (Lees, 1994; Norman, 1997). Кроме того, ДОА успешно использовались для созревания шейки матки в качестве подготовительно этапа для аборта в I триместре беременности (Thompson, 1997), где они продемонстрировали меньше побочных действий, чем ПГ (Thompson, 1998) [23].

Таким образом, в последние года исследователи проявляют все больший интерес к мизопростолу [4] и ДОА [9,25]. ДОА стимулируют выработку ПГ в шейке матки женщин после местного применения [6]. Предыдущие исследования как на животных, так и на людях показали, что ДОА могут вызвать дозревание шейки матки после местного применения [1], но авторы опубликованных работ утверждают, что ДОА безопасны, но менее эффективны в индукции родов по сравнению с динопростомом [26]. В клинических наблюдениях у некоторых препаратов ДОА, таких как изосорбида мононитрат, глицерила тринитрат и нитропруссид натрия, была обнаружена способность к уменьшению цервикальной резистентности [7]. Согласно данной гипотезе, комбинация препаратов представителей разных групп сможет потенцировать эффективность действия каждого из них. Многие исследователи уже доказали, что ДОА могут индуцировать процесс дозревания шейки матки без провоцирования чрезмерной маточной активности. Мизопростол же эффективен как в созревании шейки матки, так и в индукции маточных сокращений. Следовательно, комбинация двух изучаемых препаратов ускоряет процесс дозревания шейки матки и индукции родов без проявления основных побочных действий на мать и плод [6]. В отличие от вагинального введения мизопростола, в результате использования изосорбида мононитрата в условиях стационара увеличивался временной интервал до наступления регулярной родовой деятельности, но реже регистрировались эпизоды маточной тахисистолии и гиперстимуляции [9]. В предыдущих исследо-

ваниях было выявлено, что 40 мг изосорбида мононитрата, введенного вагинально, стимулирует созревание цервикса уже через 3-4 часа после введения и приводит к изменениям в ультраструктуре шейки в I триместре, таким же, которые наблюдаются в доношенном сроке при спонтанном созревании [6,28,29].

M.S. Abdellah и соавт. [1] продемонстрировали, что комбинированное мизопростола и ИМН более эффективно для индукции родов, чем только мизопростол, так как укорачивается латентная фаза родов и время самих родов. Эти данные согласуются с результатами исследования E. Ekerhovd и соавт. [13], которые выявили, что при вагинальном пути введения ИМН в дозе 40 мг вызывает созревание шейки матки при доношенном сроке беременности. Однако эти данные противоречат результатам исследований Monika и соавт. [30], которые не обнаружили влияния вагинального применения ИМН в развитии родовой деятельности у беременных, если назначать его так же, как динопростон. M.S. Abdellah и соавт. [1] также показали, что комбинация ИМН и мизопростола способствует уменьшению случаев маточной тахисистолии. Сопоставимые результаты получены Filomena и соавт. [31], которые показали, что совместное применение глицерил нитрата и динопростона уменьшает случаи маточной тахисистолии. Полученные авторами результаты не стали неожиданностью. Это все объясняется биологической предрасположенностью, то есть механизм действия мизопростола отличается от такового ИМН, и при комбинированном использовании они действуют как синергисты, способствуя, тем самым, более быстрому и эффективному раскрытию шейки матки. В тоже время они оказывают антагонистическое действие на миометрий, стимулирующее у мизопростола и релаксирующее у ИМН, в результате чего реже наблюдаются эпизоды маточной тахисистолии. Основное побочное действие, проявляющееся после интравагинального применения ИМН, – головная боль. Головная боль – одно из наиболее частых побочных действий, которое отмечают и другие исследователи, которые использовали ДОО, в частности нитроглицерин, у беременных женщин [32]. Это довольно частое и распространённое побочное действие, которое возникает в результате вазодилатирующего действия оксида азота.

B. Chanrachakul и соавт. [9] провели исследование у 107 пациенток, сравнивая эффективность ИМН и мизопростола в индукции родов. Индукция родов при использовании ИМН была более безопасным способом, при этом реже возникали побочные эффекты; тем не менее, при применении ИМН временной интервал индукции родов был намного длиннее, при этом частота операции кесарева сечения не отличалась от таковой в группе сравнения [9]. Более того, B. Chanrachakul и соавт. [9] и Y. Sharma и соавт. [31] среди женщин, использовавших ПГ E2, тахисистолию наблюдали соответственно у 9 и 16%. При этом тахисистолия отсутствовала у женщин, которым для дозревания шейки матки был назначен ИМН. ИМН и другие ДОО снижают потребность в использовании ПГ для дозревания шейки матки, благо-

даря чему уменьшаются случаи маточных тахисистолий.

Использование ИМН не вызывало каких-либо изменений в показателях сердечной деятельности плода. Неубедительное состояние плода развивалось только в тех некоторых случаях, когда для индукции родов применялся еще и мизопростол. Самым важным является тот факт, что в исследованиях с ИМН, многие пациентки говорили о полной удовлетворенности от использования препарата в качестве средства для дозревания шейки матки в амбулаторных условиях. Соединительно, использование комбинации ИМН и мизопростола более эффективно, чем только мизопростола, так как происходит быстрое созревание шейки матки и сокращение интервала «индукция-роды» [3].

Таким образом, все вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего поиска оптимальных и эффективных методов индукции родов, которые имели бы меньше побочных эффектов, являлись бы не дорогими и способствовали бы уменьшению сроков пребывания пациенток в стационаре в процессе индукции.

#### Литература

1. Abdellah M.S., Hussien M., Abo Alhassan A. Intravaginal administration of isosorbide mononitrate and misoprostol for cervical ripening and induction of labour: a randomized controlled trial // Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – Vol. 284. – P. 25-30.
2. ACOG Practice Bulletin No. 107. Induction of labor // Amer. Coll. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 114. – P. 386-397.
3. Agarwal K. et al. Evaluation of isosorbide mononitrate for cervical ripening prior to induction of labor for postdated pregnancy in an outpatient setting // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 118. – P. 205-209.
4. Biem S.R., Turnell R.W., Olatunbosun O. et al. A randomized controlled trial of outpatient versus inpatient labour induction with vaginal controlled-release prostaglandin-E2: effectiveness and satisfaction // J. Obstet. Gynaecol. Canad. – 2003. – Vol. 25, №1. – P. 23-31.
5. Bollapragada S.S., MacKenzie F., Norrie J.D. et al. Randomised placebo-controlled trial of outpatient (at home) cervical ripening with isosorbide mononitrate (IMN) prior to induction of labour-clinical trial with analyses of efficacy and acceptability. The IMOP study // Brit. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 116, №9. – P. 1185-1195.
6. Bullarbo M., Orrskog M.E., Andersch B. et al. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196. – P. 50.e1-50.e5.
7. Carlan S.J., Blust D., O'Brien W.F. Buccal versus intravaginal misoprostol for cervical ripening // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 186, №2. – P. 229-233.
8. Chanrachakul B., Herabutya Y., Punyavachira P. Potential efficacy of nitric oxide for cervical ripening in pregnancy at term // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2000. – Vol. 71. – P. 217-219.
9. Chanrachakul B., Herabutya Y., Punyavachira P. Randomized trial of isosorbide mononitrate versus misoprostol for cervical ripening at term // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2002. – Vol. 78. – P. 139-145.
10. Chwalisz K., Garfield R.E. Nitric oxide as the final mediator of cervical ripening // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13. – P. 245-252.
11. Collingham J.P., Fuh K.C., Caughey A.B., Pullen K.M. et al. Oral Misoprostol and Vaginal Isosorbide Mononitrate for Labor Induction // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116. – P. 121-126.
12. Colon I., Clawson K., Hunter K. et al. Prospective

randomized clinical trial of inpatient cervical ripening with stepwise oral misoprostol vs vaginal misoprostol // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192. – P. 747-752.

13. Ekerhovd E., Bullarbo M., Andersch B., Norstrom A. Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: a randomized controlled study // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P. 1692-1697.

14. Ekerhovd E., Bullarbo M., Andersch B., Norström A. Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: a randomized controlled study // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P. 1692-1697.

15. Facchinetti F., Piccinini F., Volpe A. Chemical ripening of the cervix with intracervical application of sodium nitroprusside: a randomized controlled study // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15. – P. 2224-2227.

16. GarWeld R.E., Saade G., Buhimschi C. et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour // Hum. Reprod. Update. – 1998. – Vol. 4 – P. 673-695.

17. Goldberg A.B., Greenberg M.B., Darney P.D. Misoprostol and pregnancy // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 38-47.

18. Guerra G.V., Cecatti J.G., Souza J.P. et al. Factors and outcomes associated with the induction of labour in Latin America // Brit. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 116. – P. 1762-1772.

19. Hofmeyr G.J., Gulmezoglu A.M. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003, Issue 1.

20. Keirse M.J., Koning Gans H.J. Randomized comparison of the effects of endo-cervical and vaginal prostaglandin E2 gel in women with various degrees of cervical ripeness. Dutch Collaborative Prostaglandin Trialists' Group // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 73, №6. – P. 1859-1864.

21. Kelly A.J., Kavanagh J., Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PG F2a) for induction of labour at term // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – Issue 4.

22. Kelly A.J., Munson C., Minden L. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – Issue 6.

23. Kelly A.J., Tan B. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011.

24. Ledingham M.A., Thomson A.J., Lucan C.B. et al. A comparison of isosorbide mononitrate, misoprostol and combination therapy for first trimester pre-operative cervical ripening: a randomized controlled trial // Brit. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 108. – P. 276-280.

25. Li C.F., Chan C.W., Ho P.C. A comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol cervical ripening before suction evacuation // Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 102. – P. 583-588.

26. Nicoll A.E., Mackenzie F., Greer I.A. et al. Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for preinduction cervical ripening: a randomized controlled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics

// Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 184, №5. – P. 958-964.

27. Nicoll A.E., Mackenzie F., Greer I.A., Norman J.E. Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for preinduction cervical ripening: a randomized controlled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 184. – P. 958-964.

28. Nunes F.P., Campos A.P., Pedroso S.R. et al. Intravaginal glyceryl trinitrate and dinoprostone for cervical ripening and induction of labor // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194. – P. 1022-1026.

29. Osman I., MacKenzie F., Norrie J. et al. The "PRIM" study: a randomized comparison of prostaglandin E2 gel with the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening before the induction of labor at term // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, №4. – P. 1012-1021.

30. Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M., Wears R.L. et al. Misoprostol for cervical ripening and labour induction: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 89. – P. 633-642.

31. Sharma Y., Kumar S., Mittal S. et al. Evaluation of glyceryl trinitrate, misoprostol, and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening in term pregnancy // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2005. – Vol. 31, №3. – P. 210-215.

32. Wing D.A., Paul R.H. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 175. – P. 158-164.

33. Wöfler M.M., Facchinetti F., Venturini P. et al. Induction of labor at term using isosorbide mononitrate simultaneously with dinoprostone compared to dinoprostone treatment alone: a randomized controlled trial // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195, №6. – P. 1617-1622.

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИНДУКЦИИ РОДОВ

Ашурова У.А., Зейтуллаева Э.Р., Атаниязова Г.Д.

*Переношенные беременности связаны с высокими показателями большинства материнских и перинатальных осложнений. В таких случаях, в качестве альтернативы выжидательной тактике, зачастую проводится плановая индукция родов с целью уменьшения риска развития неблагоприятных исходов. Индукция родов одна из самых распространённых процедур, и встречается в 10-20% случаев родов по всему миру, проводимых в акушерстве, но успех ее, в большинстве случаев, зависит от состояния шейки матки. В данной статье дан обзор современных фармакологических средств, используемых в мире для индукции родов и дозревания шейки матки.*

**Ключевые слова:** индукция родов, переношенная беременность, простагландины, донаторы оксида азота