

Полный текст статьи

Синтетические осмотические расширители для индукции родов – международное мультицентровое исследование

Janesh Gupta^a, Rohan Chodankar^{b,*}, Oleg Baev^c, Franz Bahlmann^d, Eugen Brega^c, Anisha Gala^e, Lars Hellmeyer^f, Lukas Hruban^g, Josefine Maier^f, Priyanka Mehta^h, Amitasrigowri Murthyⁱ, Melanie Ritter^d, Antonio Saad^j, Roman Shmakov^c, Amita Suneja^k, Jozef Zahumensky^l, Daniela Gdovinova^m

^a Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, United Kingdom

^b Royal Infirmary of Edinburgh, Scotland, United Kingdom

^c National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia, Moscow

^d Buerger Hospital, Frankfurt am Main, Germany

^e Fernandez Hospital, Hyderabad, Telangana, India

^f Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany

^g Masaryk University Hospital, Brno, Czech Republic

^h Sri Ramachandra University, Chennai, India

ⁱ Bellevue Hospital, New York School of Medicine, New York, United States

^j University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, United States

^k University College of Medical Sciences & Guru Teg Bahadur Hospital, New Delhi, Delhi, India

^l Department of Gynecology and Obstetrics, Medical Faculty, Comenius University and University Hospital in Bratislava, Bratislava, Slovakia

^m Ex-Medicem International, Prague, Czech Republic

* Corresponding author at: Department of Obstetrics & Gynaecology, Royal Infirmary of Edinburgh, EH16 4SA United Kingdom.

E-mail addresses: J.K.GUPTA@bham.ac.uk (J. Gupta), rohan.chodankar@nhs.net (R. Chodankar), metod_obsgyn@hotmail.com (O. Baev), f.bahlmann@buergerhospital-ffm.de (F. Bahlmann), evgeniy.brega@gmail.com (E. Brega), dranisha@fernandezhospital.com (A. Gala), Lars.Hellmeyer@vivantes.de (L. Hellmeyer), hruban.lukas@fnbrno.cz (L. Hruban), josefine.maier@googlemail.com (J. Maier), priyankavimal6@gmail.com (P. Mehta), amitasrigowrim@hotmail.com (A. Murthy), mela.ritter@hotmail.de (M. Ritter), afsaad@UTMB.EDU (A. Saad), mdshmakov@mail.ru (R. Shmakov), gynaeoffice@gmail.com (A. Suneja), zahumensky@ru.unb.sk (J. Zahumensky), daniela.gdovinova@centrum.cz (D. Gdovinova).

ИНФОРМАЦИЯ ПО СТАТЬЕ

История публикации:

Получено 7 июля 2018

Получено с правками 1 августа 2018

Принято 2 августа 2018

Доступна онлайн xxx

Ключевые слова: Расширение шейки матки, Дилапан-С, Dilapan-S, Индукция родов, Синтетические осмотические расширители, Беременность, Роды

Перевод статьи подготовлен с разрешения авторского коллектива компанией ЗАО «Пенткрофт Фарма» (Драницкая Я.А., к.м.н. Щербатых Е.Ю.) 3 октября 2018 года.

РЕЗЮМЕ

Вступление

Проспективное мультицентровое исследование проводилось с целью оценки эффективности синтетических осмотических расширителей (Dilapan-S/ Dilasoft) у женщин, кому требовалась индукция родов.

Материалы и методы

Первичные выводы основывались на длительности введения (в часах) расширителей Dilapan-S/Dilasoft, общий интервал введение-роды (в часах), и количество вагинальных родов на протяжении 24 часов (в процентах).

Вторичные выводы были основаны на количестве введенных расширителей, возрастании балла по шкале Бишопа после извлечения расширителей Dilapan-S/Dilasoft, осложнений, выявленных во время индукции (сокращения матки, тахисистолия матки и гиперстимуляция, влияние на плод) и после индукции (инфекции и неонатальные исходы), вещества / процедуры использованные для дальнейшей индукции родов, сиюминутный уровень спонтанных родов, последовавших за периодом расширения шейки матки, количество спонтанных вагинальных родов, количество инструментальных вагинальных родов и операций кесарево сечение (КС).

Результаты

В 11 учреждениях, принимающих участие в исследовании, наблюдались 543 женщины, из которых только 444 подходили по параметрам для аналитики.

При применении расширителей Dilapan-S/Dilasoft в течение менее чем 12 часов (188 пациенток) общее количество вагинальных родов составило 76.6%, из которых 45.7% произошли в течение 24 часов, 66% - через 36 часов и 75.5% - через 48 часов после введения расширителя. В большинстве случаев интервал «введение-роды» для этой группы составил 24.3 ($\pm$ 10.4) часов.

В группе применения Dilapan-S/Dilasoft в течение более чем 12 часов (256 пациенток) общее количество вагинальных родов составило 64.8%, из которых 16% произошли в течение 24 часов, 48.4% - через 36 часов и 54.7% - через 48 часов после введения расширителя. В большинстве случаев интервал «введение-роды» для этой группы составил 39.1 ($\pm$ 29.2) часов.

Средний балл по шкале Бишопа - +3.6 ($\pm$ 2.3).

Среднее количество использованных расширителей - 3.8 ($\pm$ 1.1).

Общее количество операций кесарево сечение составил 30.1%.

Общий уровень осложнений был низким, включая и риск инфицирования.

Неблагоприятный неонатальный исход не был обусловлен использованием расширителя.

Заключение

Расширители Dilapan-S/Dilasoft безопасны и являются эффективным методом для расширения шейки матки. Их использование характеризуется низким материнским и неонатальным уровнем осложнений.

Будущие исследования должны быть проведены на уровне I с целью сравнения Dilapan-S с другими механическими или фармакологическими методами расширения шейки матки.

Регистрация клинических испытаний: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318173>

© 2018 Published by Elsevier B.V.

Основной вывод

При использовании Dilapan-S в течение менее чем 12 часов общий уровень вагинальных родов составляет более 75%. Введение и удаление расширителя простое и безопасное, даже у женщин с КС в анамнезе.

Вступление

История индукции родов берёт своё начало со времён Гипократа, который давал оригинальное описание стимуляции молочных желёз и механического расширения цервикального канала [1]. Исторически, индукция проводилась только в случае прямой угрозы жизни матери. С появлением более безопасных и современных методов стимуляции родовой деятельности, список показаний для её применения расширился.

Основываясь на расширяющихся знаниях о физиологии процесса спонтанных родов, мы смело можем утверждать, что созревание шейки матки состоит из трёх этапов: размягчение, сглаживание, а затем расширение. Созревание шейки матки – это физиологический процесс, который протекает на протяжении последних недель беременности и завершается с началом родов. Существует континуум от “незрелой” до “зрелой” или благоприятной шейки матки. Таким образом, состояние шейки матки является важным фактором, который может определить успешность вагинальных родов.

До недавнего времени осмотические расширители использовались исключительно в случаях подготовки шейки матки к процедуре хирургического прерывания беременности. Но последнее время становится актуальным применение этого метода также и для подготовки шейки матки к родам.

В 1964 году, Эдвард Бишоп разработал шкалу балльную шкалу оценки степени зрелости шейки матки, которая включает оценку расширения шейки матки, сглаживание шейки матки (длина), положение плода, структура шейки матки и её положение для прогнозирования вероятности наступления естественных родов в ближайшее время [2]. Шкала была видоизменена в 1974 году для приближения её к стандартам шкалы Калдера (Calder score) [3]. По новой классификации шейка матки считается неблагоприятной, если её оценка по этой новой шкале менее 6 баллов.

Шейка матки – уникальный орган, состоящий из коллагена (тип 1,3,4), кровеносных сосудов, фибробластов, эластина и, минимально, гладких мышц [4]. Расширение шейки матки на микроструктурном уровне ассоциируется с сокращением количества перекрёстных связей между коллагеновыми спиралями, что и является причиной «мягкой» шейки. Ферментативное действие через матриксные металлопротеазы, протеазы и коллагеназы изменяет баланс протеогликанов и гликозаминогликанов во внеклеточном матриксе [5,6]. Помимо прочего, наблюдается повышенная васкуляризация, а также гипертрофия шейных желёз и стромы. Механические методы, включая осмотические расширители, предположительно, физически расширяют шейку матки и индуцируют высвобождение эндогенных простагландинов (ПГ), что в свою очередь приводит к созреванию шейки матки, описанному выше [7].

Dilapan-S – осмотический гигроскопический расширитель второго поколения, изготовленный из анизотропного ксерогеля AQUACRYL®. Расширитель представляет собой стерильную палочку из синтетического геля, которая работает за счёт впитывания жидкости из цервикального канала, что приводит к обратимой дегидратации шейки матки и её смягчению. Увеличение расширителя в размерах влияет на эндогенное высвобождение ПГ с результирующим созреванием шейки матки за счёт механического растяжения. Продукт одобрен FDA и сертифицирован CE. Также как и Dilapan-S, Dilasoft изготовлен из запатентованного гидрогеля AQUACRYL® и действует аналогично. Dilasoft был разработан по специальному запросу японского рынка и на текущий момент продаётся в основном на территории Японии (CE marked [2010], Nintei approved [2009]). Для сравнения механическое расширение с помощью баллонных катетеров более травматично. Их механизм может привести к повреждению тканей, воспалению и рубцеванию, поскольку отсутствие гидравлического проникновения для обезвоживания клеток шейки матки приводит к разрыву или повреждению клеток [8].

Наиболее часто используемые фармакологические вещества для созревания шейки матки – препараты на основе простагландина, такие как pessaries, инъекции, гели и таблетки контролируемого высвобождения, а также периодически – препараты орального применения. Стандартно используются простагландины групп PGE2 (динопростон) и PGE1 (мизопростол). Простагландины увеличивают проницаемость клеточной мембраны, и снижают осмотическое давление [9], однако их применение сопровождается существенными побочными эффектами, такими как гиперстимуляция, разрывы матки при КС, послеродовое кровотечение, изменение ритма сердцебиения плода и гипоксия плода [10].

Механические методы стимуляции родовой деятельности, которые чаще всего используются, – отслойка плодных оболочек, амниотомия, осмотические расширители и баллонные катетеры.

Основное преимущество механических методов перед фармакологическими заключается в сходной эффективности методов, однако механические не вызывают гиперстимуляции [11] и не вызывают стресса у плода, обладают меньшим риском возникновения побочных эффектов, присущих медикаментозным методам (тошнота, рвота, диарея и жар) [10] и, помимо прочего, потенциально выгоднее по экономическим и логистическим показателям (хранение механических агентов обладает меньшей спецификой).

Применение осмотических расширителей для созревания шейки матки в доношенных беременностях пока не обладает достаточной доказательной базой. Имеющиеся малые рандомизированные исследования применения Dilapan-S и простагландинов (интрацервикальный гель) показывают, что у группы женщин с применением осмотического расширителя гораздо меньший показатель маточных сокращений, связанных с применением Dilapan-S, а также меньше случаев возникновения гиперстимуляции [12,13].

Цель данного исследования – определить эффективность применения Dilapan-S у женщин, которым необходима по показаниям индукция родов. Исследование проводилось на большой выборке пациентов и является проспективным мультицентровым международным и наблюдательным.

Методы

Структура исследования и группы исследования

После получения этического согласия от каждого учреждения, участвующего в исследовании, международное мультицентровое неинтервенционное наблюдательное исследование было проведено в 11 ЛПУ в 7 странах (Великобритания, Германия, Чехия, Индия, Россия, Словакия и США).

В исследовании использовали 2 типа синтетических осмотических расширителей: Dilapan-S (n = 276) и Dilasoft (n = 168). В целом, они совершенно идентичны, поэтому в отчёте мы использовали как торговое наименование только Dilapan-S для совмещения данных двух типов.

Первичные результаты состояли из показателей: длительность нахождения расширителя в шейке матки (часы), общий интервал «введение-роды» (часы), количество вагинальных родов через 24 часа после извлечения Dilapan-S/Dilasoft (%). Вторичные выводы делались из данных: количество введённых расширителей, рост балла по шкале Бишопа после извлечения расширителя, сложности во время расширения (маточные сокращения, тахисистолия матки и гиперстимуляция, влияние на плод) и после индукции (инфекции и неонатальные исходы), вещества / процедуры использованные для дальнейшей индукции родов, сиюминутный уровень спонтанных родов, последовавших за периодом расширения шейки матки, количество спонтанных вагинальных родов, количество инструментальных вагинальных родов и КС.

Критерии включения пациента в исследование: женщины с беременностью $\geq 37 + 0$ –42 недель гестации, с возможностью подписать информированное согласие, которым требовалось дополнительное расширение шейки матки и/или индукция родов, без противопоказаний к вагинальным родам. Пациенты исключались, если возраст матери составлял менее 18 лет, не было информированного согласия. Показания для индукции родов и подготовки шейки матки были в соответствии с руководством NICE и определялись с помощью балла по шкале Бишопа [14].

Кардиотокография (КТГ) проводилась на протяжении 20 минут для оценки состояния плода и активности маточных сокращений непосредственно перед введением Dilapan-S. Рекомендации по применению производителя были выполнены максимально точно. У большинства женщин введение расширителя проводилось в положении «лёжа на спине» с зафиксированными ногами и при большой освещённости помещения. Положение литотомии после опорожнения мочевого пузыря не было обязательным условием. В некоторых случаях стерильность расширителя дополнялась антисептической обработкой шейки матки. Также для лубрикации расширителя применяли в некоторых случаях физраствор, однако это было необязательным условием. Переднюю губу шейки матки надёжно фиксировали, используя атравматический захватчик. Окончатые зажимы были использованы для того чтобы ввести палочку, удерживая её за пластиковый наконечник, что гарантировало прохождение расширителя через внутренний зев шейки матки, оставляя пластиковый наконечник снаружи, как того требует инструкция. Одной пациентке вводили не более пяти расширителей.

КТГ также проводилось и после введения. Палочки Dilapan-S извлекались через 24 ч. Во время набора участников для исследования клиницисты определили критический 12-часовой временной интервал для достижения лучших результатов с использованием Dilapan-S. Поэтому был проведен когортный анализ подгрупп, который дифференцировал <12 и >12 ч использования Dilapan-S.

Статистический анализ

Все данные собирались в электронном онлайн регистре, а статистический анализ проводился независимым статистиком. Данные систематизированы с использованием сводных таблиц. Для категориальных переменных представлены частоты и проценты. Для непрерывных переменных – описательная статистика, включающая размер выборки, среднее, медиану, стандартное отклонение и диапазон. Для основной когорты субанализ был стратифицирован по времени введения расширителей <12 ч против >12 ч. Все статистические тесты были двусторонними на уровне значимости $\alpha = 0,05$.

Все доверительные интервалы представлены двусторонними с 95% степенью достоверности. Основной статистический анализ проводился с использованием TIBCO Spotfire S+1 8.2, дополнительный субанализ рассчитывался с использованием «Программного обеспечения для статистических расчетов No. R-2.15.1».

Этическое одобрение

REC reference: 15/WM/0098

Protocol number: DIS-2014-009

IRAS project ID: 167015

Date: 10 April 2015

Clinical Trial Registration: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318173>

Результаты

Всего для исследования было отобрано 543 женщины в 11 местах проведения исследования. Из них только 444 подходили для проведения аналитики, в соответствии с протоколом исследования. 99 женщин были исключены из исследования по причинам: использование Dilapan-S более 24 ч. ($n = 49$), клинически неверная последовательность действий при введении расширителя ($n = 44$), отсутствие согласия ($n = 2$), неполные данные ($n = 2$) и выход из группы исследования ($n = 2$).

Средний возраст исследуемых составил 29.3 (± 5.5 лет). Средний срок гестации – 39.4 (± 1.6 weeks). 65.1% исследуемых были первородящими и 34.9% – повторнородящие, включая 9.2% женщин с КС в анамнезе. Показания для проведения стимуляции родов сведены в Таблице 1.

Таблица 1. Показания для стимуляции родов	
Показания для стимуляции родов	Процент женщин (%)
Переношенная беременность	31
Ограничения для роста плода ($\pm$ маловодие)	12
Презклампсия и другие формы гипертензии матери	11
Социальный фактор	10
Диабет беременных	10
Кесарево сечение в анамнезе	6
Макросомия плода	5
Снижение подвижности плода	2
Акушерский холестаз	2
Материнский фактор (почечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника, заболевания соединительной ткани, бронхиальная астма, туберкулез легких)	4
Другие (многоводие, мертворождение в анамнезе, двойня, необнадеживающее КТГ)	5
Преждевременный разрыв плодных оболочек	1
Резус-изоиммунизация	1

Для большей части пациенток ($n = 444$) было использовано $3.8 (\pm 1.1)$ расширителей Dilapan-S, только у 7% участниц потребовалось дополнительное использование простагландинов одновременно с применением Dilapan-S. См. в таблице 2

Таблица 2. Распределение количества используемых расширителей						
Количество расширителей						
Группа	Количество	Значение	Стандартное отклонение	95% доверительный интервал		Медиана
				мин.	макс.	
Первородящие	288 ^a	3.7	1.09	3.6	3.9	4
Повторнородящие без КС в анамнезе	114	4.1	1.15	3.8	4.2	4
Повторнородящие с КС в анамнезе	41	3.2	1.03	2.9	3.6	3
Общее количество	443 ^a	3.8	1.11	3.7	3.9	4
^a Данные по 1 пациентке недоступны						

Среднее время нахождения Dilapan-S введенным составило $15.4 (\pm 4.9)$ часов ($n = 444$). Мы произвели анализ подгрупп с когортами временного интервала менее 12 ч применения [42.3% ($n = 188$)] и более 12-часового интервала [57.6% ($n = 256$)].

Основные показания по шкале Бишопа ($n = 444$) составили $2.9 (\pm 1.2)$, которые возросли до $6.5 (\pm 2.3)$ после расширения шейки матки, то есть, средний балл по Бишопу – $+3.6 (\pm 2.3)$. 91.4% женщин изначально имели неблагоприятный базовый балл Бишопа до предварительной индукции (± 4). Последовательное увеличение балла Бишопа было отмечено во всех когортах участников с максимальным эффектом, наблюдаемым у женщин, перенесших вагинальные роды после кесарева сечения (VBACs). См. Таблицу 3.

Таблица 3. Балл по шкале Бишопа			
Балл по шкале Бишопа	Значение	Стандартное отклонение	Среднее увеличение
Все женщины (N = 444)			
Балл до введения расширителя	2,9	(± 1,2)	3,6
Балл после извлечения расширителя	6,5	(± 2,3)	
Первородящие (N = 289)			
Балл до введения расширителя	2,9	(±- 1,3)	3,7
Балл после извлечения расширителя	6,6	(± 2,3)	
Женщины с кесаревым сечением в анамнезе (N = 41)			
Балл до введения расширителя	2,6	(± 1,1)	3,8
Балл после извлечения расширителя	6,4	(± 1,7)	
Повторнородящие (N = 114)			
Балл до введения расширителя	2,9	(± 1,1)	3,5
Балл после извлечения расширителя	6,3	(± 2,3)	

Наиболее используемый метод (n=444) стимуляции родов после использования Dilapan-S – простагландины (PGE1 или PGE2). Все применяемые методы приведены в таблице 4.

Таблица 4. Последующие методы стимуляции родовой деятельности у женщин, которым вводили расширитель на менее и более чем 12 часов			
Последующие методы стимуляции родовой деятельности			
Метод индукции	Расширитель < 12 ч (n = 188)	Расширитель > 12 ч (n = 256)	Все женщины (N = 444)
Окситоцин	12 (6,4%)	14 (5,5%)	26 (5,9%)
Амниотомия	3 (1,6%)	6 (2,3%)	9 (2,0%)
Окситоцин + Амниотомия	40 (21,3%)	47 (18,4%)	87 (19,6%)
Простагландины	60 (31,9%)	96 (37,5%)	156 (35,1%)
Простагландины + Амниотомия	9 (4,8%)	12 (4,7%)	21 (4,7%)
Простагландины + Окситоцин	3 (1,6%)	11 (4,3%)	14 (3,2%)
Простагландины + Окситоцин + Амниотомия	28 (14,9%)	27 (10,5%)	55 (12,4%)
Без индукции	33 (17,6%)	37 (14,5%)	70 (15,8%)
Отслойка плодных оболочек	36 (19,1%)	66 (25,8%)	102 (22,3%)

Общий уровень вагинальных родов (n = 444) составил 69,8%, среди которых 64,7% из них произошли у первородящих, 87,7% – у повторнородящих (без КС в анамнезе) и 52,3% – у женщин с VBACs. Спонтанные роды после расширения с помощью Dilapan-S случились у 45 (10,1%) женщин.

Анализ подгрупп с применением Dilapan-S на протяжении <12 и >12 ч показал, что все исходы родов статистически существенно отличаются (см. Таблицу 5). Исходные характеристики демографических данных между этими двумя группами были хорошо сбалансированы (см. Таблицу 6), что делает результаты сопоставимыми.

Таблица 5. Резюме исходов беременностей с использованием расширителя < 12 и > 12 ч			
Резюме первичных и вторичных исходов	Использование расширителя <12 ч (n = 188)	Использование расширителя >12 ч (n = 256)	p-значение
Среднее увеличение по шкале Бишопа	3,6 ($\pm 2,3$)	3,7 ($\pm 2,2$)	0,833

Вагинальные роды (общее)	76,60%	64,80%	0,0077
Вагинальные роды (среднее) - 24 ч	45,70%	16%	<.0001
Вагинальные роды (среднее) - 36 ч	66%	48,40%	0,0002
Вагинальные роды (среднее) - 48 ч	75,50%	54,70%	<.0001
Средний интервал введение-роды (часы)	24,3 ($\pm$ 10,4)	39,1 ($\pm$ 29.2)	<.0001

Таблица 6. Демографические данные рожениц с применением расширителя <12 и >12 ч.

Основные характеристики (n = 444)	Использование расширителя <12 ч (n = 188)	Использование расширителя >12 ч (n = 256)	p-значение
Средний возраст (годы)	28,6 ($\pm$ 5,7)	29,8 ($\pm$ 5,3)	0,0287
Средний срок гестации (недели)	39,5 ($\pm$ 1,6)	39,4 ($\pm$ 1,6)	0,4603
Первородящие	61,00%	68%	0,1376
Вагинальные роды после КС (VBACS)	11%	7,80%	0,2272
ИМТ $\leq$ 30	18,60%	22,40%	0,338
Переношенная беременность	37,80%	37,10%	
Среднее количество расширителей	4,0 ($\pm$ 1)	3,6 ($\pm$ 1,2)	
Среднее время расширения (часы)	11,1 ($\pm$ 2,2)	18,5 ($\pm$ 3,8)	

Общее количество КС (n = 444) составило 30.1%. Наиболее распространенным показателем является отсутствие прогресса у 42,2 процента женщин. Другие причины – это патологическое состояние плода (20.1%), несоответствие размеров таза матери размерам головки плода (18.2%), сочетание отсутствия развития и патологического состояния плода (13%), неутонченные осложнения со стороны матери (4.5%), просьба матери (1.9%) и неправильное предлежание плода (2%). Ни один из случаев неправильного предлежания не был выявлен до введения Dilapan-S.

При анализе материнских исходов (n = 444), нерегулярные маточные сокращения (схватки слабые и среднеинтенсивные) отмечались у 111 женщин (25%) и только у 3 из них потребовалось применение анестезии в процессе созревания шейки матки. 38 таких случаев (34%) произошли в одном центре, где не было опыта применения простагландинов для созревания шейки матки. Учитывая отсутствие единого консенсуса в отношении того, что представляет собой нерегулярная маточная деятельность, мы исходим из того, что этот результат был завышен в этом центре. В общей сумме у 3,4% женщин обнаруживались незначительные осложнения, такие как: выделение крови при введении/извлечении Dilapan-S (2,7%), судороги или боль (0,2%) и прочее (0,4%). Случаев маточной тахисистолии не было зафиксировано. Был отмечен единственный случай маточной гиперстимуляции (0,2%). В группе женщин с КС в анамнезе случаев гиперстимуляции не было отмечено вовсе (n = 41). Один случай неудовлетворительного КТГ, не связанного с маточной гиперстимуляцией, был зафиксирован во время созревания шейки матки при переношенной беременности. У 4% женщин произошёл преждевременный разрыв плодных оболочек и у 2% – спонтанное выталкивание расширителя. Эти события исследователями классифицировались как признаки начинающихся родов. Инфекционные поражения были отмечены у 3.2% пациентов, включая хориоамнионит, инфекции мочевых путей, инфицирование эндометрия и повреждений. Однако, ни один из этих случаев не может быть ассоциирован с применением Dilapan-S, благодаря проведенным клиническим исследованиям местных клиницистов. У 1,8% женщин была обнаружена также послеродовая инфекция.

При анализе неонатальных исходов, в 11,7% случаев был выявлен меконий. Балл по шкале Апгар <7 через 5 мин. Был отмечен у 3 новорожденных. Газы пуповинной крови с артериальным pH <7.10 были зафиксированы у 8 детей. 9 детей были помещены в палаты интенсивной терапии

новорождённых, из которых 6 – из-за выявления мекония, преждевременных родов и гипоксии плода, врождённых пороков сердца, 2 – желтуха, 1 – сепсис. 7 случаев интенсивной терапии новорожденных были вызваны асфиксией в одном из центров исследования, где в 6 случаях применялся мизопростол (25-125 мг) после использования Dilapan-S.

Обсуждение

Индукция родов проводится во всем мире по широкому спектру материнских и внутриутробных показателей и, по оценкам, в развитых странах 1 из 4 женщин будет показано проведение индукции родов [15]. Систематический обзор, сравнивающий мизопростол с катетером Фолея и динопростомом говорит о том, что пероральное применение мизопростала для индукции родов безопаснее, чем вагинальное и приводит к самым низким показателям применения КС [16]. Оральное применение мизопростала рекомендовано для этих целей Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO), и обществом акушеров и гинекологов Канады (SOGC). Это идёт в разрез с рекомендациями Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE) которые не рекомендуют применение мизопростала.

Два недавних исследования, включая систематический обзор, дополнительно уточняют применение динопростона (различных вагинальных препаратов) и мизопростала (орального/вагинального) для созревания шейки матки [17,18]. Уровень вагинальных родов 50,9% и 65,1% в течение 24 часов был отмечен в группах динопростона и мизопростала соответственно. Сопоставимая частота кесарева сечения в обеих группах составила приблизительно 25%. Системные побочные эффекты (25%) отмечены в обеих группах. Нерегулярные сокращения матки были распространены в период созревания шейки матки в обеих группах. Гиперстимуляция матки и дистресс плода были отмечены у 4% женщин в группе динопростона по сравнению с гораздо более высоким показателем 13,3% в группе мизопростала. Введение окситоцина было необходимо в 55,2% у женщин, которые получили динопростон, по сравнению с 34,5% женщин, которые получили мизопростол.

Наша работа является первым и крупнейшим многоцентровым международным когортным исследованием, оценивающим эффекты Dilapan-S как цервикальный агент для созревания шейки матки в доношенных беременностях и при преждевременных родах. Использование 3-4 расширителей на протяжении ≤ 12 ч. предоставило результат и удовлетворительные баллы по Бишопу сопоставимые с применением расширителей более 12ч. Использование Dilapan-S на протяжении ≤ 12 ч. привело к лучшим исходам вагинальных родов в сравнении с использованием расширителей на протяжении более чем 12 ч.

Наше исследование показывает, что общая частота вагинальных родов 77%, при использовании расширителя до 12 ч, статистически значимо падает до 65% после 12 ч введения. Частота вагинальных родов в течение 24-часового периода составила 46% и увеличилась до 76% в течение 48-часового периода. В большинстве исследований для оценки эффективности вмешательства используется критерий родоразрешения в течение 24 ч, однако эта точка зрения оспаривается, поскольку все чаще признается, что достижение безопасных вагинальных родов важнее, чем только временные рамки [19,20].

Наше исследование также подтверждает, что Dilapan-S имеет минимальный шанс вызвать гиперстимуляцию даже у женщин с КС в анамнезе. Мы полагаем, что применение Dilapan-S также будет иметь важное значение для безопасности в отношении потенциального риска разрыва матки, связанного с применением простагландина [21]. Это необходимо будет оценить в ходе дальнейших исследований.

Одним из ограничений нашего исследования является то, что разнообразные средства были использованы после применения Dilapan-S: простагландины, амниотомия, окситоцин. Это делает затруднительным присвоить наблюдаемые результаты только лишь применению осмотического расширителя. Тем не менее, мы считаем, что это показывает различия в методах, используемых во всем мире. Ни один метод не был предпочтительным в разных центрах, но мы показали, что если шейка матки созрела с использованием Dilapan-S на протяжении 12 ч, то амниотомии и окситоцина будет достаточно для завершения процесса родов. Из доступных типов простагландин

применение мизопростола, особенно в более высоких дозах, чем 25 мг, было связано с худшими неонатальными исходами.

Закключение

Материнская статистика NHS наглядно демонстрирует рост индукции родов и на сегодняшний день у нас нет идеального решения проблемы [15]. В Великобритании PGE2 инъекции (10 мг) и PGE2 гель (1–2 мг) лицензированы и применяются повсеместно для подготовки шейки матки перед индукцией родов. Использование механических методов (таких как катетер Фолея и синтетические осмотические расширители, например, Dilapan-S) ограничено. Последние исследования показывают, что механические методы, типа катетеров Фолея, имеют равную эффективность, сравнимую с КС, более низкий риск гиперстимуляции и отсутствуют данные увеличения инфекционного риска в сравнении с простагландинами [22]. Проведённое исследование показало, что Dilapan-S имеет аналогичные качества, что и другие механические расширители, однако обеспечивает большую безопасность и эффективность индукции родов. Требуются дальнейшие клинические наблюдения по сравнению Dilapan-S с другими методами расширения. Два рандомизированных контролируемых исследования уже проводятся в Великобритании и США для решения этой проблемы (ClinicalTrials.gov NCT03001661 and NCT02899689).

Вклад в сбор клинических данных о пациентах

Cloe O'Hara, Birmingham Women's Hospital, Birmingham, United Kingdom
 Elisabeth Schalinski MD, Klinikum Vivantes im Friedrichshain, Berlin, Germany
 Petr Janku MD PhD, Masaryk University Hospital, Brno, Czech Republic
 Marek Bucko MD, University Hospital of Trnava, Trnava, Slovakia
 Kiran Guleria MD, Guru Teg Bahadur Hospital, New Delhi, Delhi, India
 Prerna Batra MD, Guru Teg Bahadur Hospital, New Delhi, Delhi, India
 Usha Vishwanath MD, Sri Ramachandra Medical Centre, Chennai, Tamil Nadu, India
 Nuzhat Azis MD, Fernandez Hospital, Hyderabad, Telangana, India
 Ester Godbold, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, The United States
 Study clinical monitoring
 Eva Bartejsova RNDr, Leading Clinical Research, Prague, Czech Republic
 Statistical analysis
 Dalibor Svoboda RNDr, Pavel Liska, Leading Clinical Research, Prague, Czech Republic

Финансирование

Финансирование исследования проводилось на средства Medicem International. Спонсор отвечал за дизайн исследования и сбор клинической информации через форму on-line. Статистический анализ проводился независимо.

Список литературы

- [1] De Ribes C. De l'Accouchement Provoque, Dilatation du Canal Genital al'Aide de BallonsIntroduitsdans la Cavite Uterine Pendant la Grossesse. Paris, Steinheil. 1988.
- [2] Bishop E.H.. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol 1964;24:266–8.
- [3] Calder A, Embrey M, Hillier K. Extra-amniotic prostaglandin E2 for the induction of labour at term. BJOG Int J Obstet Gynaecol 1974;81(1):39–46.
- [4] Ludmir J, Sehdev HM. Anatomy and physiology of the uterine cervix. Clin Obstet Gynecol 2000;43(3):433–9.
- [5] Buhimschi IA, Dussably L, Buhimschi CS, Ahmed A, Weiner CP. Physical and biomechanical characteristics of rat cervical ripening are not consistent with increased collagenase activity. Am J Obstet Gynecol 2004;191(5):1695–704.
- [6] Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. Reproduction 2012;143(4):429–38.
- [7] Durie D, Lawal A, Zegelbone P. Other mechanical methods for pre-induction cervical ripening. Semin Perinatol 2015;39(6):444–9.

- [8] Hasegawa J, Sekizawa A, Ikeda T, Koresawa M, Ishiwata I, Kawabata M, et al. The use of balloons for uterine cervical ripening is associated with an increased risk of umbilical cord prolapse: population based questionnaire survey in Japan. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15(1):4.
- [9] Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43(3):455–68.
- [10] Witter FR. Prostaglandin E2 preparations for preinduction cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43(3):469–74.
- [11] Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, Mol BW, Irion O, Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (3) CD001233.
- [12] Krammer J, Williams MC, Sawai SK, O'Brien WF. Pre-induction cervical ripening: a randomized comparison of two methods. *Obstet Gynecol* 1995;85 (4):614–8.
- [13] Chua S, Arulkumaran S, Vanaja K, Ratnam SS. Preinduction cervical ripening: prostaglandin E2 gel vs hygroscopic mechanical dilator. *J Obstet Gynaecol Res* 1997;23(2):171–7.
- [14] Inducing Labour: National Institute for Health Care & Excellence; 2008 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70>].
- [15] NHS Maternity Statistics Health & Social Care Information Centre; 2015 [Available from: <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB16725/nhs-mate-eng-2013-14-summ-repo-rep.pdf>].
- [16] Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(6) CD001338.
- [17] Liu A, Lv J, Hu Y, Lang J, Ma L, Chen W. Efficacy and safety of intravaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone for labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(4):897–906.
- [18] Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 1):201–9.
- [19] Ten Eikelder ML, Neervoort F, Oude Rengerink K, van Baaren GJ, Jozwiak M, de Leeuw JW, et al. Induction of labour with a Foley catheter or oral misoprostol at term: the PROBAAT-II study, a multicentre randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:67.
- [20] Hofmeyr GJ. Oral misoprostol is as safe as Foley catheter for labour induction... or is it? *Lancet* 2016;387(10028):1593–4.
- [21] Birth After Previous Caesarean Birth - Green-top Guideline No. 45: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG); October 2015 [Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_45.pdf].
- [22] Chodankar R, Sood A, Gupta J. An overview of the past, current and future trends for cervical ripening in induction of labour. *Obstet Gynaecol* 2017;19 (3):219–26.