

## ПОДГОТОВКА ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ

О.Р.Баев

ФГУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. В.И. Кулакова", Москва

Представлен обзор литературы, посвященный оценке эффективности, безопасности, определению оптимальных доз и режимов использования, частоте побочных эффектов медикаментозных средств, используемых для подготовки шейки матки к родам. В настоящее время доказана эффективность и целесообразность применения простагландинов (ПГ) и мифепристона. Из ПГ чаще применяют аналоги ПГЕ<sub>2</sub> или ПГЕ<sub>1</sub>. Наиболее часто используют интрацервикальный и влагалищный методы введения ПГ. ПГ для созревания шейки матки обычно применяют в стационаре, так как они могут вызвать ряд побочных эффектов. Мифепристон характеризуется как препарат, моделирующий естественные процессы созревания шейки матки и фактически не имеющий клинически значимых побочных эффектов. Допускается использование мифепристона для дородовой подготовки в амбулаторных условиях. В доступной нам научной литературе нет исследований по сравнению эффективности применения мифепристона и ПГ, а вопросы использования препаратов, стимулирующих образование оксида азота, в настоящее время остаются недостаточно изученными.

**Ключевые слова:** подготовка шейки матки, преиндукция родов, созревание шейки матки, простагландин, мизопропрост, мифепристон, изосорбида мононитрат

The article presents review of the literature aimed to the evaluation of the effectiveness, safety, optimal doses, treatment schemes, and frequency of side effects of drugs used for preparation the cervix for the childbirth. Currently, the effectiveness and applicability of prostaglandins (PG) and mifepristone is proved. Among PG, PGE<sub>2</sub> or PGE<sub>1</sub> analogues are more often used. The most frequently used methods of use of PG are intracervical and vaginal administration. PG for cervical ripening is usually used in the hospital due to high risk of side effects. Mifepristone is drug, which simulates the natural processes of cervical ripening without clinically significant side effects. Mifepristone can be used for pre-delivery preparation in the outpatient setting. In the scientific literature, there are no comparative studies of effectiveness of mifepristone and PG, and the use of drugs that stimulate nitric oxide formation, is currently poorly understood.

**Key words:** preparation of uterine cervix, preinduction of childbirth, cervical ripening, prostaglandin, misoprostol, mifepristone, isosorbide mononitrate

Готовность матки к родам является одним из главных факторов, определяющих их течение и исход как при спонтанном развитии родовой деятельности, так и при родовозбуждении [1, 2]. Клиническим отражением готовности матки к родам является степень зрелости ее шейки [3].

В настоящее время применяют как медикаментозные, так и механические методы подготовки шейки матки (ШМ) к родам. Наиболее часто используемыми медикаментозными средствами являются простагландины (ПГ) и антипрогестины (мифепристон). Из механических методов чаще всего применяют введение в ШМ баллона Фолея, ламинирий или гигроскопических расширителей.

Имеются сообщения о применении релаксина [4], гиалуронидазы [5], эстрогенов с целью созревания шейки матки [6]. Однако данных этих исследований недостаточно для под-

тверждения эффективности указанных методов.

ПГ являются одними из наиболее распространенных медикаментозных средств, используемых для подготовки ШМ к родам. ПГФ<sub>2α</sub> повышает чувствительность адренергической передачи в гладкомышечных клетках, способствует высвобождению ионов кальция. ПГЕ<sub>2</sub> усиливает миграцию нейтрофилов и продукцию интерлейкина-8, повышает синтез коллагеназы и деградацию коллагена в ШМ, способствует развитию координированной сократительной деятельности миометрия. В отличие от окситоцина и ПГФ<sub>2α</sub> он стимулирует синтез сурфактанта в легких плода, поддерживает адекватный уровень эндорфинов, что повышает устойчивость плода к стрессорным воздействиям [7]. В настоящее время в акушерской практике распространены аналоги ПГФ<sub>2α</sub> – карбопрост, динопрост; ПГЕ<sub>1</sub> – мизопропрост; ПГЕ<sub>2</sub> – динопростон,

сульпростон. При внутривенном введении максимальная концентрация ПГ в крови достигается через 10–30 минут. ПГ быстро метаболизируются, период полувыведения составляет от 1 до 5 минут. При интрацервикальном или влагалищном введении препаратов максимальная концентрация ПГ в плазме крови достигается через 30–45 минут, продолжительность действия – 6–8 часов [7].

С целью подготовки ШМ и индукции родов используют разные пути введения ПГ. Lucas M. и Bricker L. (2000) оценили результаты 13 рандомизированных клинических исследований (1165 женщин) и пришли к заключению, что внутривенное введение ПГФ<sub>2α</sub> и ПГЕ<sub>2</sub> более эффективно, чем окситоцина (относительный риск [RR] – 0,85; 95 % доверительный интервал [CI] – 0,61–1,18). Однако использование ПГ достоверно чаще сопровождалось гиперстимуляцией матки и побочными эффектами (тром-

бофлебит, гипертермия, тошнота, диарея) [8].

Другое большое исследование посвящено оценке эффективности и приемлемости орального пути введения ПГЕ<sub>2</sub> в сравнении с плацебо или введением окситоцина (орально или внутривенно) [9]. По сравнению с плацебо оральный прием ПГЕ<sub>2</sub> закономерно чаще приводил к созреванию ШМ и развитию родовой деятельности, что сочеталось со снижением частоты абдоминального родоразрешения. Однако в сравнении с внутривенной инфузией окситоцина частота родоразрешений в течение 24 часов была ниже и применение ПГ сопровождалось большей частотой гастроинтестинальных побочных эффектов.

Hutton E.K. и Mazurkewich E.L. исследовали экстраамниальный путь введения ПГ [10]. Как показали полученные результаты, экстраамниальное введение ПГЕ<sub>2</sub> чаще способствовало созреванию ШМ по сравнению с плацебо или использованием катетера Фолея (RR – 0,59; 95 % CI – 0,41–0,86). В то же время экстраамниальное введение ПГГ<sub>2α</sub> было менее эффективным, чем ПГЕ<sub>1</sub> во влагалище (RR – 2,43; 95 % CI – 1,42–4,15). В целом авторы пришли к заключению, что в настоящее время недостаточно информации о применении этого метода в клинической практике.

Наиболее разработанными и распространенными путями введения ПГ с целью подготовки ШМ к родам являются интрацервикальный и влагалищный. В настоящее время в базе данных Cochrane имеется более 60 исследований, посвященных этим методам. Анализ 28 работ (3764 женщины) показал, что в сравнении с плацебо или отсутствием лечения интрацервикальное введение ПГЕ<sub>2</sub> достоверно чаще приводит к созреванию ШМ и развитию родовой деятельности [11]. При этом у женщин с исходно незрелой ШМ и целым околоплодным пузырем достоверно снижается частота родоразрешения путем кесарева сечения. Вероятность гиперстимуляции матки у женщин этой группы была выше. Однако она не сопровождалась возрастанием частоты нарушений сердечного ритма плода по

данным кардиотокографии. В настоящее время в некоторых странах подготовка ШМ к родам влагалищным введением динопростона считается “золотым стандартом” [12].

По сравнению с плацебо при влагалищном введении ПГЕ<sub>2</sub> число женщин со зрелой ШМ увеличилось в 2 раза (21,6 против 40,3 %), вероятность естественного родоразрешения в течение 24 часов – в 5 раз (18,1 против 98,9 %), потребность в применении окситоцина снизилась в 1,5 раза (35,1 против 43,8 %) [13]. Однако при этом существенно возросла частота гиперстимуляции матки с изменениями ритма сердцебиения плода по данным кардиотокограммы (4,4 против 0,49 %). Некоторые исследования показали более высокую эффективность влагалищного пути введения по сравнению с интрацервикальным [11].

Fekih M. и соавт. (2009) сравнили два режима введения влагалищного геля, содержащего динопростон: по 0,5 мг каждые 6 (№ 3) или 12 (№ 3) часов. Для исследования были выбраны женщины с одноплодной прогрессирующей беременностью в сроке более 36 недель, которым было показано родовозбуждение. Оценка зрелости ШМ по шкале Бишоп у всех женщин была менее 5 баллов. Лучшие показатели созревания ШМ, частоты родоразрешения в течение 24 часов от начала подготовки были в группе женщин, получавших гель каждые 6 часов. Частота побочных эффектов составила 8,1 и 1,4 % соответственно [14].

Несмотря на достаточно высокий процент созревания ШМ после применения ПГ, у довольно большого числа женщин их использование оказывается неэффективным. Melamed N. и соавт. (2010) провели исследование, посвященное выявлению факторов риска неэффективности ПГЕ<sub>2</sub> для подготовки шейки матки перед родовозбуждением [15]. Полученные данные показали, что независимыми и значимыми факторами, влияющими на неэффективность ПГЕ<sub>2</sub> для подготовки ШМ, являются возраст беременной более 30 лет, первые предстоящие роды, индекс массы тела до беременности более 25 кг/м<sup>2</sup>, раскрытие ШМ на 1 см и менее, укорочение ШМ на

50 % и менее, срок беременности – 37 недель и менее.

С 1987 г. с целью подготовки ШМ и индукции родов используют ПГЕ<sub>1</sub> мизопростол. В литературе представлены разные режимы и способы применения мизопростола. Wolf S.B. и соавт. (2005) обнаружили, что при сублингинальном его использовании в дозе 100 мкг, эффективность преиндукции и индукции родов в два раза выше, чем при 50 мкг: 63 и 36 % соответственно. Однако большая доза сопровождается более высокой частотой гиперстимуляции матки и тахикардии плода [16].

Kirikasa J.H. и соавт. (2005) показали эффективность мизопростола в дозе 25 или 50 мкг внутрь каждые три дня (№ 3) для профилактики перенашивания беременности у женщин со сроком беременности более 40 недель и незрелой ШМ [17]. Средняя продолжительность периода от начала подготовки ШМ до родоразрешения составила 3,9 ± 0,7 и 2,4 ± 0,3 для женщин, получавших по 25 и 50 мкг мизопростола соответственно. Побочных эффектов зафиксировано не было. Следует отметить, что подготовка проводилась в амбулаторных условиях. Подобное исследование эффективности орального применения мизопростола, но в дозе 100 мкг ежедневно проведено Gaffaney C.A. и соавт. (2009) [18].

Влагалищное введение мизопростола в настоящее время является одним из наиболее распространенных способов подготовки шейки матки и индукции родов. По сравнению с плацебо влагалищное введение мизопростола увеличивает число естественных родоразрешений в течение 24 часов от начала подготовки ШМ (RR – 0,36; 95 % CI – 0,19–0,68) [19], однако возрастает частота гиперстимуляции матки (RR – 11,66; 95% CI – 2,78–49,00). При сопоставлении с влагалищным или интрацервикальным введением ПГЕ<sub>2</sub> или инфузией окситоцина мизопростол более эффективный, реже требуется последующая родостимуляция окситоцином и анальгезия в родах [19, 20]. При этом остается также повышенной частота гиперстимуляции и меконияльной окраски околоплодных вод. Частота этих неблагоприятных эффектов находится в прямой зависимости от дозы

препарата. В то же время Szczeny W. и соавт. (2009) показали, что при проведении подготовки ШМ у первородящих женщин мизопростолом в начальной дозе 25 и 50 мкг с последующим переходом на 25 мкг каждые 6 часов в обеих группах большая эффективность была достигнута у женщин с меньшей начальной дозой (75 против 58 %) [21].

Несмотря на ряд побочных эффектов, подготовка ШМ к родам низкими дозами мизопростола считается достаточно безопасной. По данным Martínez de Tejada V. и соавт. (2010), частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты при использовании мизопростола и динопростона у женщин с преэклампсией составила 1,3 и 1,8 % [22]. Исключение – преиндукция и индукция родов мизопростолом у беременных с рубцом на матке. Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют исключить возможность этого редкого, но серьезного осложнения [19].

В то же время в литературе имеются сообщения о серьезных побочных

эффектах и осложнениях применении ПГЕ<sub>2</sub> для подготовки ШМ. Так, Dede H. и соавт. (2010) сообщают о материнской смертности в трех наблюдениях применения динопростона [23]. В двух наблюдениях имела место атония матки и профузное кровотечение с ДВС-синдромом, в третьем – тяжелые респираторные нарушения с гемодинамическими сдвигами и тетаническими маточными сокращениями. Все женщины погибли от остановки сердца, несмотря на интенсивное медикаментозно лечение.

Таким образом, данные литературы показывают, что наиболее часто применяют влагалищный путь введения ПГ. Однако при риске влагалищной инфекции или отсутствии возможности постоянного наблюдения за женщиной (амбулаторные условия) предпочтительным является применение малых доз (мизопростол 20–25 мкг в растворе) внутрь [24].

В 1980 г. в лаборатории фирмы “Russel Uclaf” был разработан и лицензирован первый антигестаген – мифепристон (Ru 486). С начала 1990-х гг. он

стал широко применяться для проведения медикаментозного аборта в I триместре, прерывания беременности во II в связи с антенатальной гибелью или пороками развития плода, подготовки ШМ и индукции родов при доношенной и переношенной беременности, а также при консервативном лечении эктопической беременности.

Мифепристон обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона, а также глюкокортикоидов, что определяет рецепторный механизм его действия [25, 26]. Он связывается с рецептором прогестерона, что ведет к его конформационной перестройке, и дальнейшие транскрипционные эффекты становятся невозможными. Таким образом, мифепристон блокирует эффекты прогестерона за счет конкурентного ингибирования его рецептора.

Мифепристон также влияет на активность многих других систем [27], в т. ч.:

- восстанавливает чувствительность клеток миометрия к окситоцину;
- увеличивает уровень цАМФ и сни-

**Чтобы роды были бережнее...**

Производитель: ЗАО «ФЮФ», Россия, 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4, тел./факс (48439) 6 47 41

Маркетинг и дистрибуция: ООО «ШТАДА Маркетинг», Россия, 19017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д.44, стр.4, тел.: (495) 884 28 40; (495) 783 13 03

Регистрационный номер: 002340/01-2003

**МИРОПРИСТОН®**  
мифепристон  
3 таблетки  
200 мг  
STADA

- ✓ Способствует созреванию шейки матки
- ✓ Увеличивает чувствительность миометрия к сокращающим средствам

STADA C.I.S.

жает уровень цГМФ, что приводит к релаксации ШМ;

- повышает чувствительность миометрия к интерлейкину-1 $\beta$ ;
- ингибирует синтез рецепторов ПГЕ<sub>2</sub> в эндометрии;
- ингибирует влияние эстрогенов на матку;
- повышает концентрацию эстрогенов, прогестерона, кортизола в крови [28];
- оказывает смешанный агонистический/антагонистический эффект на иммунные клетки [29];
- предотвращает сокращение миометрия, индуцированное кальцием, окситоцином и ПГ, оказывая релаксирующий эффект [30].

При пероральном приеме 100–800 мг мифепристона препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и через час его концентрация в плазме крови составляет в среднем 2,5 мг/л. В плазме 98 % мифепристона находится в связанном с белком состоянии. Через 12–72 часа концентрация препарата снижается наполовину [31].

Эффективность мифепристона в подготовке ШМ к родам подтверждена во многих исследованиях. Так, Синчихин С.П. и соавт. (2009) назначали мифепристон беременным с преэклампсией легкой и средней степени тяжести, при фетоплацентарной недостаточности, тенденции к перенашиванию по 200 мг внутрь 1 раз в сутки в течение двух дней. Созревание ШМ произошло в 97 % случаев, при этом в 83,3 % наблюдений развилась родовая деятельность [32].

Миляева Н.М. и соавт. (2007) показали, что на фоне применения мифепристона укорачивается продолжительность подготовки родовых путей с  $6,4 \pm 0,7$  (группа контроля) до  $2,8 \pm 0,3$  суток и повышается эффективность последующей индукции родов [33]. При этом не было зафиксировано нарушений в состоянии фетоплацентарной системы. D. Gallot и соавт. (2004) обратили внимание, что если через три дня от начала приема мифепристона при сроке беременности более 41 недели не наблюдается достаточной зрелости ШМ или развития родовой деятельности, также высока вероятность неудачи попыток

применения ПГ для родовозбуждения [34]. Сходные результаты получены в исследовании [35] у женщин в доношенном сроке беременности. Эти данные следует учитывать при планировании индукции родов у женщин с пролонгированной и переношенной беременностью.

Мифепристон эффективен при подготовке ШМ к завершению беременности как при живом плоде, так и мертвом, а также при наличии рубца на матке [36, 37]. Предварительная подготовка мифепристом повышает эффективность индукции родов ПГ и снижает необходимую для достижения результата дозу мизопростала [38, 39]. Сочетание мифепристона с мизопростолом для завершения беременности при мертвом плоде по эффективности не уступает инфузии сульпρόстона, а при живом – более эффективно [40].

Заслуживают интереса данные о применении мифепристона для созревания ШМ у беременных с доношенным сроком беременности в амбулаторных условиях. В проспективном исследовании [35] беременные с незрелой ШМ после приема 400 мг мифепристона уходили домой. Если роды не начинались в течение 48 часов, беременные госпитализировались и получали по 50 мг мизопростола внутрь каждые 4 часа для индукции родов. Полученные результаты показали, что у 66 % женщин в течение 48 часов наступили роды или произошло достаточное созревание ШМ.

Последний систематический обзор базы данных Cochrane, посвященный подготовке ШМ к родам с применением мифепристона, включает 10 рандомизированных исследований (1108 женщин) [41]. Результаты анализа показали, что мифепристон значительно чаще, чем плацебо, вызывает созревание шейки матки или развитие родовой деятельности в течение 48 часов (RR – 2,41; 95 % CI – 1,70–3,42) и этот эффект сохраняется в течение 96 часов. Несмотря на то что частота влагалищных родоразрешающих операций была выше в группе женщин, получавших мифепристон (RR – 1,43; 95 % CI – 1,04–1,96), у них реже встречались отсутствие эффекта от родовозбуждения или слабость родовой деятельности

(RR – 0,80; 95 % CI – 0,66–0,97), ниже частота кесарева сечения (RRN – 0,74; 95 % CI – 0,60–0,92). Не было различий в частоте разрыва матки или расхождения рубца. Несмотря на более высокую частоту изменений сердечного ритма плода на кардиотокограмме, различий в неонатальных исходах также не зафиксировано.

Пероральный прием мифепристона целесообразен при выраженной незрелости шейки матки, а также в тех случаях, когда назначение вагинальных форм препаратов для подготовки ШМ к родам ограничено нарушением влагалищного биоценоза.

С учетом предполагаемого участия оксида азота в процессах созревания ШМ в последние годы появились работы, в которых с этой целью применяют препараты, повышающие его концентрацию в ткани [42]. Однако имеющиеся в литературе исследования малочисленны и их результаты часто имеют противоречивый характер. Так, Bullarbo M. и соавт. (2007) [43] и Rameez M.F. и соавт. (2007) [44] показали, что введение 40–60 мг изосорбида мононитрата эффективнее плацебо в созревании ШМ и индукции родов. В другом исследовании проведено сравнение изосорбида мононитрата и мизопростола, показавшее значительно более высокую эффективность ПГ при одинаково высокой частоте побочных эффектов [45]. При оценке состояния гемодинамики было отмечено, что влагалищное применение изосорбида мононитрата сопровождается повышением уровня артериального давления и ускорением пульса [46]. Но авторы не считают этот эффект клинически значимым. Кроме умеренного повышения давления и тахикардии для применения изосорбида мононитрата были характерны побочные эффекты в виде головной боли и дрожи [47].

Хотя частота гиперстимуляции матки при использовании глицерила тринитрата для созревания ШМ была ниже, чем ПГЕ<sub>2</sub>, он, так же как изосорбида мононитрат, уступал ПГ в эффективности, и его применение часто сопровождалось головной болью и дрожью [48, 49].

Подводя итог, следует отметить, что в настоящее время в мировой литерату-

ре имеется масса исследований, посвященных оценке эффективности, безопасности, определению оптимальных доз и режимов использования, частоте побочных эффектов медикаментозных средств подготовки ШМ к родам. Ряд методов, таких как введение эстрогенов, релаксина, гиалуронидазы, пока не прошел проверки в рандомизированных клинических исследованиях достаточного уровня. В настоящее время убедительно доказана эффективность и целесообразность применения ПГ и мифепристона. Из ПГ чаще применяют аналоги ПГЕ (динопростон) или ПГЕ<sub>1</sub> (мизопростол), вводимые, соответственно, интрацервикально и влагалищно. Оральное применение ПГ

является предпочтительным при риске инфекции родовых путей. ПГ для созревания ШМ обычно применяют в стационаре, т. к. они могут вызывать побочные эффекты, кроме того, нельзя исключать их хотя и крайне редкие, но серьезные осложнения. Мизопростол показывает большую эффективность, чем динопростон, однако не рекомендуется к применению у женщин с рубцом на матке в связи с риском ее разрыва. В РФ мизопростол пока не лицензирован к применению с целью подготовки ШМ к родам.

Мифепристон характеризуется как препарат, моделирующий естественные процессы созревания ШМ и фактически не имеющий клинически

значимых побочных эффектов. В РФ Мифепристон лицензирован как препарат для подготовки и индукции родовой деятельности с 2006 г. Его применение не дает окситотических реакций, поэтому он может применяться у женщин с рубцом на матке. Допускается использование мифепристона для дородовой подготовки в амбулаторных условиях. В доступной нам научной литературе нет исследований, сравнивающих эффективность применения мифепристона и ПГ для преиндукции родов, а вопросы использования препаратов, стимулирующих образование оксида азота, в настоящее время остаются недостаточно изученными.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев В. В., Цывьян П.Б., Миляева Н.М. и др. Физиологические основы регуляции сократительной активности матки // Акушерство и гинекология. 2010. С. 10–13.
2. Le Ray C, Carayol M, Braart G, et al. PREMODA Study Group. Elective induction of labor: failure to follow guidelines and risk of cesarean delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(6):657–65.
3. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. М., 2000. 320 с.
4. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Relaxin for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD003103.
5. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Hyaluronidase for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003097.
6. Thomas J, Kelly AJ, Kavanagh J. Oestrogens alone or with amniotomy for cervical ripening or induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003393.
7. Подготовка беременных к родам. Методическое пособие / под ред. Э.К. Айламазяна. СПб., 2007. 36 с
8. Lucas M, Bricker L. Intravenous prostaglandin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002864.
9. French L. Oral prostaglandin E2 for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD003098.
10. Hutton EK, Mozurkewich EL. Extra-amniotic prostaglandin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD003092.
11. Boulvain M, Kelly A, Irlion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006971.
12. Weeks A, Alfirevic Z, Faundes A, et al. Misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99(Suppl. 2):S194–97.
13. Kelly AJ, Malik S, Smith L, et al. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD003101.
14. Fekih M, Ben Zina N, Jnifen A, et al. Comparing two Prepidil gel regimens for cervical ripening before induction of labor at term: a randomized trial. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2009;38(4):335–40.
15. Melamed N, Ben-Haroush A, Kremer S, et al. Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(6):536–40.
16. Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):365–71.
17. Kipikasa JH, Adair CD, Williamson J, et al. Use of misoprostol on an outpatient basis for postdate pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88(2):108–11.
18. Gaffaney CA, Saul LL, Rumney PJ, et al. Outpatient oral misoprostol for prolonged pregnancies: a pilot investigation. *Am J Perinatol* 2009;26(9):673–77.
19. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD000941.
20. Austin SC, Sanchez-Ramos L, Adair CD. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(6):624.e1–9.
21. Szczesny W, Sandvik L. Pre-induction cervical ripening with 25 microg and 50 microg vaginal misoprostol in 181 nulliparous parturients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(3):265–68.
22. Martinez de Tejada B, Martillotti G, Lapaire O, et al. The risk of placental abruption when using prostaglandins for cervical ripening in women with preeclampsia: comparing misoprostol versus dinoprostone. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(9):988–93.
23. Dede H, Kandemir O, Yalvac S, et al. Is dinoprostone safe? A report of three maternal deaths. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(6):569–72.
24. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD001338.
25. Chan CC, Lao TT, Ho PC, et al. The effect of mifepristone on the expression of steroid hormone receptors in human decidua and placenta: a randomized placebo-controlled double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5846–50.
26. Sitruk-Ware R. Mifepristone and misoprostol sequential regimen side effects, complications and safety. *Contraception* 2006;74(1):48–55.
27. Catalano RD, Critchley HO, Heikinheimo O, et al. Mifepristone induced progesterone withdrawal reveals novel regulatory pathways in human endometrium. *Molecular Human Reproduction* 2007;13(9):641–54.
28. Fassett MJ, Lachelin GC, McGarrigle HH, et al. Alterations in saliva steroid hormone levels after oral mifepristone administration in women with pregnancies of greater than 41 weeks' gestation. *Reprod Sci* 2008;15(4):394–99.
29. Chien CH, Lai JN, Liao CF, et al. Mifepristone

- acts as progesterone antagonist of non-genomic responses but inhibits phytohemagglutinin-induced proliferation in human T cells. *Hum Reprod* 2009;24(8):1968–75.
30. Perusquia M, Espinoza J, Navarrete E. Nongenomic uterine relaxing effect of RU 486 (mifepristone) prior to its antiprogesterone activity in the human pregnancy. *Steroids* 2009;74(10–11):825–31.
31. DeHart RM, Morehead MS. Mifepristone. *Ann Pharmacother* 2001;35:707–19.
32. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Галкина Н.Н. и др. Клиническая эффективность применения мифепристона при доношенной беременности // *Акушерство и гинекология*. 2009. № 5. С. 56–58.
33. Милыева Н.М., Ковалев В.В., Лебедева Л.М. Оценка эффективности и безопасности применения Мифепристона для преиндукции и индукции родов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. Т. 6. 4. С. 18–21.
34. Gallot D, de Lapasse C, Houle C, et al. Obstetrical prognosis of labour induction with mifepristone after 41 weeks of gestation. Article in French. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32(9):708–12.
35. McGill J, Shetty A. Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96(2):80–84.
36. Mazouni C, Provensal M, Porcu G, et al. Termination of pregnancy in patients with previous cesarean section. *Contraception* 2006;73(3):244–48.
37. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. Induced termination of second and third trimester pregnancy in women with scarred uterus. 2010;45(1):17–21.
38. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):174–85.
39. Vayrynen W, Heikinheimo O, Nuutila M. Misoprostol-only versus mifepristone plus misoprostol in induction of labor following intrauterine fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(6):701–05.
40. De Heus R, Graziosi GC, Christiaens GC, et al. Medical management for termination of second and third trimester pregnancies: a comparison of strategies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116(1):16–21.
41. Hapangama D, Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD002865.
42. Rath WH. Outpatient induction – how safe. *J Perinat Med* 2009;37(5):461–67.
43. Bullarbo M, Orrskog ME, 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. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(1):50.e1–5.
44. Rameez MF, Goonewardene IM. Nitric oxide donor isosorbide mononitrate for pre-induction cervical ripening at 41 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33(4):452–56.
45. Radulovic N, Norstrom A, Ekerhovd E. Outpatient cervical ripening before first-trimester surgical abortion: a comparison between misoprostol and isosorbide mononitrate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(3):344–48.
46. Nicoll AE, Mackenzie F, Greer IA, 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. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(5):958–64.
47. Ekerhovd E, Bullarbo M, Andersch B, et al. Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1692–97.
48. Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E2 for cervical ripening at term. *Obstet Gynecol* 2000;96(4):549–53.
49. 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. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):1012–21.

Информация об авторе:

**Баев Олег Радомирович** – доктор медицинский наук, профессор, руководитель родильного отделения ФГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова.  
Тел. 8 (495) 438-11-88