Статья Frank R. Witter et all, AM J OBSTET GYNECOL – сравнение эффективности монорежима использования Цервидила vs плацебо

Статья Frank R. Witter et all, AM J OBSTET GYNECOL – приведено сравнение эффективности моно режима использования Цервидила vs плацебо

Основной вывод статьи:
Простагландин Е2 при применении в составе вагинального пессария с контролируемым высвобождением, эффективно способствует созреванию шейки матки в срок.
Это средство необходимо использовать в стационарных условиях у пациенток, находящихся под постоянным наблюдением, и удалять с началом родовой деятельности.

Рандомизированное исследование применения простагландина E_2 в составе вагинального пессария с контролируемым высвобождением для созревания шейки матки в срок

Фрэнк Р. Уиттер (Frank R. Witter), MD, Лора Э. Рокко (Laura E. Rocco), MS, и Тимоти Р. Б. Джонсон (Timothy R.B. Johnson), MD
Балтимор, Мэриленд, США

ЦЕЛЬ. Цель этого исследования заключалась в том, чтобы определить, способствует ли простагландин E_2 в составе вагинального пессария с контролируемым высвобождением созреванию шейки матки в срок.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. Это было двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в университетском центре, в которое была включена 81 пациентка; 42 пациентки получали активное средство. Категориальные данные были проанализированы с использованием критерия χ^2 Пирсона или логистической регрессии. Непрерывные переменные были проанализированы методом дисперсионного анализа и с использованием критерия F.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Простагландин E_2 значимо более эффективно, по сравнению с плацебо, способствовал созреванию шейки матки и сокращению времени до разрыва плодных оболочек, времени до начала родовой деятельности, уменьшению необходимости в применении окситоцина и сокращению времени до вагинального родоразрешения. Эффективность у повторнородящих женщин была более выраженной, чем у первородящих. Частота операций кесарева сечения снизилась только в подгруппе повторнородящих пациенток. Случаи гиперстимуляции матки были зарегистрированы только при применении простагландина E_2 и после начала родовой деятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Простагландин E_2 при применении в составе вагинального пессария с контролируемым высвобождением, эффективно способствует созреванию шейки матки в срок. Это средство необходимо использовать в стационарных условиях у пациенток, находящихся под постоянным наблюдением, и удалять с началом родовой деятельности. (AM J OBSTET GYNECOL 1992;166:830-4.)

Ключевые термины: беременность, созревание шейки матки, индукция родовой деятельности, ПГE_2, простагландин

Было высказано предположение, что простагландин E_2 (ПГE_2) может быть средством, способствующим созреванию незрелой шейки матки для индукции родовой деятельности в срок. Он обладает некоторыми свойствами, которые могут сделать его вероятным кандидатом для решения этой задачи. Это соединение способно расслаблять гладкомышечные волокна шейки матки[1] и индуцировать увеличение продукции гликозаминогликанов фибробластами шейки матки.[2] Увеличение содержания гликозаминогликанов может играть определенную роль в размягчении шейки матки, не связанном с сокращениями матки, и такое размягчение и более активное расширение связаны с применением экзогенного ПГE_2.[3]

К сожалению, помимо его роли как средства, способствующего созреванию шейки матки, ПГE_2 также оказывает и утеротоническое действие на беременную матку, и существуют опасения по поводу возможной гиперстимуляции матки при его применении.[2] Сообщалось, что при интрацервикальном применении ПГE_2 в форме геля наблюдалось созревание шейки матки и отдельные случаи гиперстимуляции.[4] Поскольку ПГE_2 быстро метаболизируется в тканях, где синтезируется, а также в легких и желудочно-кишечном тракте, то если бы была возможность удалить экзогенный ПГE_2, состояние гиперстимуляции можно было бы быстро купировать. В этом случае подошла бы интравагинальная твердая дозированная форма препарата, которую можно было бы легко удалить. В этом сообщении описано слепое плацебо-контролируемое исследование нового интравагинального пессария с контролируемым высвобождением ПГE_2 при применении для созревания шейки матки в срок перед индукцией родовой деятельности.

Из отдела перинатологии кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Университета Джонса Хопкинса.
Профинансировано за счет гранта от Controlled Therapeutics.

Статья получена для публикации 18 апреля 1991 г.; получена в пересмотренном варианте 12 июля 1991 г.; принята в печать 31 июля 1991 г.
Адрес для направления запроса на получение копии статьи: Frank R. Witter, MD, Johns Hopkins Hospital, Houck 222, 600 N. Wolfe St., Baltimore, MD 21205.
6/1/33046

Материалы и методы

Это исследование было одобрено экспертным советом организации по исследованиям с участием людей и представляло собой рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование интравагинального пессария с $ПГЕ_2$ при применении для созревания шейки матки. Изменение состояния шейки матки перед индукцией оценивали по шкале Бишопа, как описано в классической статье Бишопа.[5]

Пессарий изготовлен из гидрогеля из сшитого (сетчатого) полимера, который, по данным исследования *in vitro*, высвобождает $ПГЕ_2$ с почти постоянной скоростью — приблизительно 1 мг/час. Общий объем резервуара, содержащегося в пессарии, составлял 10 мг. Пессарии предоставляли обернутыми фольгой вместе с пессариями с плацебо, которые хранили при температуре -20°C вплоть до использования.

Пациентки были отобраны из числа женщин, у которых было запланировано родоразрешение в указанной больнице, которым предстояла индукция родовой деятельности в срок, и которые соответствовали критериям отбора, перечисленным в таблице I.

После того, как пациентка давала информированное согласие, ее помещали под наблюдение в течение 30 минут, во время которого проводили нестрессовый тест (nonstress test). Если на этот тест наблюдалась реакция, и пациентка соответствовала всем остальным критериям, ее включали в исследование и в случайном порядке (путем рандомизации) распределяли в группу применения либо активного пессария, либо плацебо. На момент введения пессария выполняли оценку по шкале Бишопа, после чего размороженный пессарий вводили в задний свод влагалища так, чтобы его длинная ось была расположена поперек длинной оси влагалища. Пациентку попросили оставаться в положении лежа в течение первых 2 часов после введения, после чего пациентке разрешалось вставать при необходимости.

Таблица I. Критерии отбора в исследование

1. Информированное согласие
2. Одноплодная беременности в сроке ≥ 37 недель
3. Головное предлежание плода
4. Первые роды или повторные роды (не более 3 живых детей)
5. Медицинское или акушерское показание к индукции
6. Оценка по шкале Бишопа ≤ 4 баллов на момент поступления
7. Реакция на фетальный нестрессовый тест
8. Отсутствие рубцов на матке
9. отсутствие вагинального кровотечения
10. Интактные плодные оболочки или преждевременный разрыв плодных оболочек, произошедший за ≤ 4 часа до введения пессария
11. Отсутствие лихорадки
12. Отсутствие аллергии на простагландин
13. Отсутствие бронхиальной астмы или глаукомы в анамнезе, кроме бронхиальной астмы в детском возрасте без рецидивов во взрослом возрасте
14. Отсутствие признаков дистресс-синдрома плода
15. Отсутствие признаков самопроизвольно начавшейся родовой деятельности
16. Отсутствие признаков клинического многоводия, подтвержденных данными ультразвукового исследования
17. Пациентка не должна были принимать аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты или ацетаминофен в течение 4 часов до введения пессария и в любое время в последующем
18. Отсутствие у пациентки заболевания сердца, которое могло бы повысить риск потенциальных гипотензивных эффектов $ПГЕ_2$

Таблица II. Демографические данные включенных пациенток

	Плацебо	*Активное средство*	*Значение ρ**
Расовая принадлежность			
Негроидная раса	21	29	0,3230
Европеоидная раса	16	13	
Коренные американцы	1		
Восточное происхождение	1		
Возраст (лет)			
Среднее значение ± SD	23,1 ± 5,79	23,7 ± 5,35	0,6496
Диапазон	15–40	14–33	
Рост (м)			
Среднее значение ± SD	1,6 ± 0,07	1,6 ± 0,05	0,2245
Диапазон	1,5–1,8	1,5–1,8	
Масса тела (кг)			
Среднее значение ± SD	86,1 ± 17,13	84,6 ± 17,61	0,7048
Диапазон	55–132	48–125	

*Значения ρ для категориальных данных получены с использованием критерия χ^2 Пирсона. Значения ρ для непрерывных данных получены в однофакторном дисперсионном анализе с использованием критерия F.

Пессарий должен был оставаться на месте в течение 12 часов, и в этот период продолжался непрерывный электронный мониторинг активности матки и частоты сердечных сокращений плода. Повторную оценку по шкале Бишопа выполнял тот же врач, по возможности, через 6 и 12 часов после введения пессария. Если по любой причине пессарий необходимо было удалить до окончания 12-часового периода после введения, повторную оценку по шкале Бишопа выполняли на момент удаления пессария. Все пессарии, остававшиеся на месте в течение 12-часового периода для оценки по шкале Бишопа, были удалены в этот момент времени. После удаления пессария пациентке, если у нее еще не началась родовая деятельность, проводили индукцию родовой деятельности окситоцином. Амниотомию выполняли по усмотрению лечащего врача.

В исследование была включена 81 пациентка. 39 пациенток получали плацебо, а 42 пациентки — активное средство. Из 81 первоначально включенной пациентки у 36 пациенток из группы плацебо и 41 пациентки из группы активного средства удалось выполнить оценку созревания шейки матки. Для возможности оценки созревания шейки матки пациентка должна была соответствовать критериям отбора в исследование и иметь по меньшей мере один результат оценки по шкале Бишопа, полученный после исходного значения. Из пациенток, получавших плацебо, данные которых не поддавались оценке, одной пессарий не вводили, поскольку после рандомизации было установлено, что у нее рубец на матке, и поэтому она не соответствовала критериям отбора в исследование; у второй пациентки было недостаточно данных для анализа, поскольку ей было проведено кесарево сечение через 7,5 часов после введения пессария из-за усугубления тяжелой преэклампсии; а у третьей пациентки произошел разрыв плодных оболочек более чем через 4 часа после введения пессария, в связи с чем было отмечено несоответствие критериям. Пациентка из группы активного средства, данные которой не поддавались оценке, не соответствовала критериям, поскольку при введении пессария у нее началась родовая деятельность.

Помимо оценки созревания шейки матки, параметры родовой деятельности, которые представляли интерес, включали время до разрыва плодных оболочек, время до начала родовой деятельности, продолжительность первого периода родов, продолжительность второго периода родов и время до вагинального родоразрешения. Родовую деятельность определяли как наличие сокращений матки с периодичностью не реже чем каждые 3 минуты и продолжительностью не менее 45 секунд или раскрытие шейки матки на 5 см при наличии сокращений матки любой периодичности. Все временные параметры измеряли с момента введения пессария, за исключением продолжительности первого и второго периодов родов. Данные по этим параметрам родовой деятельности удалось оценить у 30 пациенток из группы плацебо и 39 пациенток из группы активного средства.

Таблица III. Акушерский анамнез включенных в исследование пациенток

	Плацебо	*Активное средство*	*Значение ρ**
Срок беременности (недели)			
Среднее значение ± SD	39,9 ± 1,69	39,6 ± 1,38	0,3034
Диапазон	37–43	37–42	
Беременности в анамнезе			
0	32	26	0,0810
1	4	12	
2	3	2	
3		2	
Исходный балл оценки по шкале Бишопа			
Среднее значение ± SD	2,9 ± 1,08	2,8 ± 1,03	0,8704
Диапазон	0,0–4,0	1,0–4,0	

*Значения ρ для категориальных данных получены с использованием критерия χ^2 Пирсона. Значения ρ для непрерывных данных получены в однофакторном дисперсионном анализе с использованием критерия F.

Таблица IV. Основные показания к индукции родовой деятельности*

	Плацебо	*Активное средство*
Уменьшение объема околоплодных вод	5	5
Уменьшение двигательной активности плода	1	0
Сахарный диабет	4	2
Плановая процедура	2	1
Артериальная гипертензия	7	11
Предполагаемая макросомия	1	3
Внутриутробная задержка роста	3	5
Перенашивание	11	11
Преждевременный разрыв плодных оболочек	1	2
Серповидноклеточная анемия	1	0
Преэклампсия	3	2

*ρ = 0,8300 при анализе с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Из пациенток в группе плацебо, у которых не удалось оценить параметры родовой деятельности, у двух была отмечена задержка с момента удаления пессария до начала индукции родовой деятельности; у одной пациентки не удалось достичь нормальной родовой деятельности после длительного периода индукции, и ей было выполнено первичное кесарево сечение; а у трех пациенток было выполнено три попытки индукции родовой деятельности подряд с перерывами на отдых в ночное время между введениями окситоцина. Двум пациенткам в группе активного средства, у которых не удалось оценить указанные параметры, было выполнено несколько попыток индукции родовой деятельности с перерывами на отдых в ночное время между введениями окситоцина.

Статистический анализ был выполнен с использованием программы Statistical Analysis System.[6] Категориальные данные анализировали с использованием критерия χ^2 Пирсона или логистической регрессии. Непрерывные переменные были проанализированы методом дисперсионного анализа и с использованием критерия F.

Результаты

Демографические данные (таблица II), акушерский анамнез (таблица III), исходный балл оценки по шкале Бишопа (таблица III) и основное показание для индукции родовой деятельности (таблица IV) в группе плацебо и группе активного средства не различались. Этот баланс на изменился и когда пациентки были стратифицированы в зависимости от возможности оценки созревания шейки матки и возможности оценки параметров родовой деятельности, или когда эти группы с данными, поддающимися оценке, были стратифицированы на подгруппы повторнородящих и первородящих пациенток.

Таблица V. Параметры оценки успешного созревания шейки матки*

	Плацебо	*Активное средство*	*Значение ρ†*
Результаты лечения			
Успешное лечение	10	30	0,0012
Отсутствие успеха лечения	26	11	
Изменение оценки по шкале Бишопа на ≥ 3 балла			
Да	8	23	0,0041
Нет	28	18	
Оценка по шкале Бишопа ≥ 6 баллов			
Да	10	25	0,0062
Нет	26	16	
Вагинальное			

родоразрешение в течение 12 часов			
Да	0	12	0,0615
Нет	36	29	
Наступление родовой деятельности в течение 12 часов			
Да	0	24	0,0005
Нет	29	11	
Нет данных	7	6	

*Пациентки могли соответствовать более чем одному параметру оценки успеха лечения.

† Значение ρ получено с использованием логистической регрессии.

Первичной конечной точкой в этом исследовании было созревание шейки матки. Успешный результат лечения определяли как изменение оценки по шкале Бишопа на ≥ 3 балла, результат оценки по шкале Бишопа ≥ 6 баллов или вагинальное родоразрешение в течение 12 часов после введения пессария. В таблице V перечислено несколько возможных способов оценки успеха созревания шейки матки у пациенток с данными, поддающимися оценке. Когда данные первородящих женщин оценили отдельно, результаты не изменились. Когда проанализировали данные повторнородящих женщин, статистические различия между группами плацебо и активного средства сохранились только при оценке результата лечения и наступления родовой деятельности в течение 12 часов.

Сроки наступления различных событий, связанных с родовой деятельности, у пациенток с данными, поддающимися оценке, представлены в таблице VI. Когда данные первородящих пациенток проанализировали отдельно, статистически значимые различия сохранились только для времени до разрыва плодных оболочек и времени до наступления родовой деятельности. При оценке данных первородящих пациенток среднее время до вагинального родоразрешения в группе плацебо составило 32,9 часа, а в группе активного средства — 27,0 часов (ρ = 0,1633, дисперсионный анализ, критерий F).

Таблица VI. Сводные данные по временным параметрам родовой деятельности у пациенток с данными, поддающимися оценке

	Плацебо	*Активное средство*	*Значение ρ**
Время до разрыва плодных оболочек †			
Среднее значение ± SD	23,9 ± 7,56 (*n* = 28)	15,2 ± 8,32 (*n* = 35)	0,0002
Диапазон	15–46	3,5–42,8	
Время до наступления родовой деятельности			
Среднее значение ± SD	21,3 ± 7,46 (*n* = 26)	11,0 ± 9,76 (*n* = 34)	0,0002
Диапазон	14–45	0,83–43,50	
Продолжительность первого периода родов			
Среднее значение ± SD	9,6 ± 5,80 (*n* = 21)	9,3 ± 5,38 (*n* = 29)	0,4348
Диапазон	0,25–20,50	0,67–23,25	
Продолжительность второго периода родов			
Среднее значение ± SD	1,3 ± 1,08 (*n* = 20)	1,1 ± 1,25 (*n* = 30)	0,8012
Диапазон	0,18–4,82	0,05–5,98	
Время до вагинального родоразрешения			
Среднее значение ± SD	32,3 ± 9,92 (*n* = 20)	20,9 ± 12,90 (*n* = 30)	0,0093
Диапазон	18–75	5,0–55,7	

*Значения ρ получены в дисперсионном анализе с использованием критерия F.

† Не включены три пациентки, которым пессарий ввели после разрыва плодных оболочек.

Когда данные повторнородящих пациенток анализировали отдельно, в дополнение к значимым различиям в общей группе, в группе активного средства средняя продолжительность второго периода родов оказалась значимо меньшей, чем в группе плацебо: 0,4 по сравнению с 0,9 часа (ρ = 0,0411, дисперсионный анализ, критерий F). При оценке данных повторнородящих пациенток среднее время до вагинального родоразрешения в группе плацебо составило 29,7 часа, а в группе активного средства — 14,0 часов (ρ = 0,0016, дисперсионный анализ, критерий F).

Данные по способу разрыва плодных оболочек, типу обезболивания в родах, методу родоразрешения и выполнению процедуры эпизиотомии, полученные у пациенток с данными, поддающимися оценке, приведены в таблице VII. В случае отдельного анализа данных первородящих пациенток статистически значимых различий выявлено не было. Частота операций кесарева сечения среди первородящих женщин составила 33 % в обеих группах (плацебо и активного средства). При отдельном анализе данных повторнородящих пациенток было

выявлено статистически значимое различие по частоте операций кесарева сечения: 33 % в группе плацебо по сравнению с 7 % в группе активного средства (ρ = 0,0100, критерий χ^2 Пирсона).

Данные по применению окситоцина приведены в таблице VIII для пациенток с данными, поддающимися оценке. При отдельном анализе денных первородящих пациенток результаты не изменились. При отдельном анализе денных повторнородящих пациенток статистически значимых различий между группой плацебо и группой активного средства по количеству введенного окситоцина больше не наблюдалось. Это может объясняться небольшим объемом выборки, поскольку всем повторнородящим пациенткам в группе плацебо (*n* = 6) потребовалось введение окситоцина в средней суммарной дозе 7,2 Ед, в то время как в группе активного средства только 20 % повторнородящих пациенток (*n* = 3) потребовалось введение окситоцина в средней суммарной дозе 2,4 Ед.

У трех пациенток, получавших активное средство, была отмечена гиперстимуляция матки. Таких случаев гиперстимуляции матки среди пациенток, получавших плацебо, не наблюдалось.

Таблица VII. Сводные данные по событиям родовой деятельности и родоразрешения у пациенток с данными, поддающимися оценке

	Плацебо	*Активное средство*	*Значение ρ**
Разрыв плодных оболочек			
Самопроизвольный		12	0,7120
Амниотомия	22	25	
Способ не указан	1	2	
Обезболивание †			
Эпидуральная анестезия	22	28	0,5790
Внутримышечная	0	1	
Внутривенная	11	13	
Местная (область промежности)	0	1	
Спинальная	1	0	
Тип родоразрешения			
Кесарево сечение	13	9	0,2770
Низкое наложение щипцов	5	4	
Среднее наложение щипцов	1	0	
Самопроизвольные	11	24	
Вакуум-экстракция	3	2	
Эпизиотомия			
Нет	15	26	0,1620
Да	15	13	

*Значения ρ получены с использованием критерия χ^2 Пирсона.
† У некоторых пациенток применялось более одного типа обезболивания.

Гиперстимуляцию матки определяли как сокращения матки продолжительностью ≥ 2 минут или частота сокращений пять или более раз за 10 минут с признаками плохой переносимости плодом такого характера сокращений, о чем свидетельствовали поздние децелерации, выраженные вариабельные децелерации или брадикардия плода.

Частота возникновения гиперстимуляции у пациенток, получавших активное средство, в этом исследовании составила 7 %. Эти эпизоды наблюдались в период между 1 часом и 8 часами 50 минутами после введения пессария. Все эпизоды быстро разрешились после удаления пессария, и дополнительная терапия не потребовалась. Все эпизоды гиперстимуляции возникли после наступления родовой деятельности.

Таблица VIII. Введение окситоцина у пациенток с данными, поддающимися оценке

	Плацебо	*Активное средство*	*Значение ρ**
Введение окситоцина			
Нет	0	18	0,0000
Да	30	21	
Индукция	26	10	
Усиление!	4	11	
Количество введенного окситоцина (Ед)			
Среднее значение ± SD	11,0 ± 8,49	5,7 ± 6,52	0,0213
Диапазон	0,68–32,96	20–60	

*Значения ρ для категориальных данных получены с использованием критерия χ^2 Пирсона. Значения ρ для непрерывных данных получены в однофакторном дисперсионном анализе с использованием критерия F.
† Определено как применение окситоцина для усиления уже начавшихся сокращений матки.

Комментарий

Пессарий с ПГЕ2, который, по данным исследования *in vitro*, высвобождает ПГЕ2 почти с постоянной скоростью приблизительно 1 мг/час, изученный в настоящем исследовании, эффективен при применении для созревания шейки матки по сравнению с плацебо. Он обладает явным преимуществом перед гелем или суппозиториями,

содержащими $ПГЕ_2$, в том плане, что высвобождает небольшое количество $ПГЕ_2$ на протяжении длительного времени, а не всю дозу за короткий период времени.

В результате применения активного средства у значимо большего количества пациенток, чем в группе плацебо, началась родовая деятельность в течение 12-часового периода. Такие результаты наблюдались как у первородящих, так и повторнородящих пациенток. При наблюдении для оценки полезного влияния пессария на последующую родовую деятельность, помимо созревания шейки матки, авторы обнаружили, что содержащий активное вещество пессарий сокращал время до разрыва плодных оболочек и наступления родовой деятельности. Также он снижал потребность в применении окситоцина.

Дополнительные полезные эффекты, которые достигались у повторнородящих женщин, включали уменьшение продолжительности второго периода родов, сокращение времени до вагинального родоразрешения и снижение частоты операций кесарева сечения.

У первородящих женщин также наблюдались некоторые дополнительные полезные эффекты. Среднее суммарное количество окситоцина, которое потребовалось для введения, сократилось почти вдвое (с 12,0 Ед до 6,3 Ед). 25 % первородящих женщин, получивших активное средство, введение окситоцина не потребовалось, в отличие от группы плацебо, в которой введение окситоцина потребовалось всем женщинам. Кроме того, тем пациенткам, которые получали активное средство и также получали окситоцин, с большей вероятностью применение окситоцина потребовалось лишь для усиления родовой деятельности (50 % по сравнению с 8 % при применении плацебо). У 38 % первородящих женщин, получавших активное средство, родовая деятельность началась в течение 12 часов с момента введения пессария, в то время как такого не наблюдалось ни у одной из женщин, получавших плацебо. Время с момента введения пессария до вагинального родоразрешения под действием этого активного средства не сократилось (27,0 часов, диапазон 7,2–55,7 часа, по сравнению с плацебо: 32,9 часа, диапазон 18–53 часа). Недостижение статистической значимости, вероятно, связано с широким диапазоном времени, которое потребовалось до вагинального родоразрешения. Это неудивительно, поскольку Бишоп[5] в сообщении о своей системе оценки по шкале предостерегал от плановой индукции родовой деятельности у первородящих пациенток, поскольку даже при наличии явно благоприятных обстоятельств продолжительность родов непредсказуема.

Содержащий активное вещество пессарий часто способствовал сокращениям матки. Чаще всего наблюдались нерегулярные сокращения и частые слабые сокращения, указывающие на наличие повышенной возбудимости матки (сокращения матки не воспринимаются как болезненные, имеют длительность $\leq$ 20 секунд и периодичность каждые 1–2 минуты). Гиперстимуляция матки, согласно ранее приведенному определению, в этом исследовании у пациенток, получавших $ПГЕ_2$, наблюдалась с частотой 7 %. Гиперстимуляция разрешалась сразу после удаления пессария и не приводила к немедленному родоразрешению. Твердая лекарственная форма пессария позволяет легко удалить его, прекратив воздействие $ПГЕ_2$, по сравнению с другими лекарственными формами препаратов, содержащих $ПГЕ_2$. Все пациентки с гиперстимуляцией были повторнородящими женщинами в родах на момент возникновения этого явления. Поскольку при применении пессария в любое время может возникнуть риск гиперстимуляции, пессарии с $ПГЕ_2$ необходимо применять только в стационарных условиях у пациенток, находящихся под постоянным электронным мониторингом состояния плода и удалять его в начале родовой деятельности, как определено в этом исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bryman I, Lindblom B, Norstrom A. Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin E_2 in early pregnancy. Lancet 1982;2:1471.
2. Novy MJ, Liggins GC. role of prostaglandins, prostacycline and thromboxanes in the physiologic control of the uterus and in parturition. Semin Perinatol 1980;4:45-66.
3. Owing SR, Fitzpatrick RJ. Effect of intravaginal application of prostaglandin E_2 gel on the mechanical properties of the ovine cervix uteri at term. Ам J OBSTET GYNECOL 1990;163:657-60.
4. Theiry M, Decoster J-M, Parewijck W, et al. Endocervical prostaglandin E_2 gel for preinduction cervical softening. Prostaglandins 1984;27:429-39.
5. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol 1964;24:266-8.
6. SAS user's guide - statistics. Cary, North Carolina: SAS Institute, 1982.