

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

ANDRZEJ JAWOROWSKI

**Ocena skuteczności metod farmakologicznej
indukcji porodu w zaawansowanej ciąży obumarłej**

PRACA DOKTORSKA

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Alfred Reroń

Pracę wykonano w Klinice Ginekologii i Położnictwa Septycznego

Katedry Ginekologii i Położnictwa Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. med. Antoni Basta.

Kraków, 2008 rok

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	4
2. CEL PRACY	20
3. MATERIAŁ I METODYKA	21
4. WYNIKI	25
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	41
6. WNIOSKI	57
7. STRESZCZENIE	59
SUMMARY	63
8. PIŚMIENNICTWO	66
9. SPIS TABEL	81
10. SPIS RYCIN	83

Mojemu Promotorowi
Panu Prof. dr hab. n. med. Alfredowi Reroniowi
składam serdeczne podziękowania
za wszechstronną pomoc naukową.

1. WSTĘP

1.1 Definicja wewnątrzmacicznego obumarcia płodu

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) śmiercią płodu nazywamy jego obumarcie przed całkowitym wydaleniem lub wydobyciem z łona matki, bez względu na czas trwania ciąży (1). Jednak przyjęty w literaturze termin - "wewnątrzmaciczne obumarcie płodu" dotyczy śmierci płodu w drugiej połowie ciąży (2). Dokładne określenie punktu czasowego wiąże się ściśle z momentem ukończenia takiej ciąży, a więc z definicjami porodu i poronienia, które różnie są interpretowane w prawie poszczególnych państw. W Stanach Zjednoczonych Narodowy Ośrodek Statystyki Zdrowia określa śmierć płodu jako "wewnątrzmaciczne obumarcie powyżej 20 tygodnia ciąży (t.c.)". Wcześniejsza śmierć rozumiana jest jako poronienie (3). W Polsce od 1 lipca 1995 r. obowiązuje definicja porodu i poronienia przyjęta przez WHO w 1972 r. Według niej poronieniem jest ukończenie ciąży trwającej krócej niż 22 tygodnie, natomiast porodem jest ukończenie ciąży trwającej 22 ukończone tygodnie lub dłużej. W statystyce okołoporodowej liczone są wszystkie płody i noworodki o masie ciała co najmniej 500g (2, 4). Rozbieżności w przyjętych definicjach wynikają z szybkiego postępu medycyny i z możliwością utrzymania przy życiu noworodków nawet z ekstremalnie niską masą urodzeniową (<600g) oraz są związane z czynnikami ekonomicznymi (np. przyznaniem urlopu macierzyńskiego czy wypłaceniem świadczeń pieniężnych po porodzie).

1.2 Rozpoznanie wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.

Rozpoznanie ciąży obumarłej dokonuje się na podstawie badań klinicznych i obrazowych. Objawy kliniczne obejmują:

- brak odczuwania ruchów przez ciężarną po 18 – 20 tygodniu trwania ciąży
- niepowiększanie się macicy w kolejnych badaniach,
- zmniejszanie się obwodu brzucha i obniżanie się dna macicy,
- brak wzrostu masy ciała a nawet jej spadek,
- rozpoczęcie laktacji (5).

Obecnie rozpoznanie śmierci płodu jest proste i wiarygodne dzięki możliwości wykonania badania ultrasonograficznego. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu braku czynności serca płodu, które powinno być widoczne od 6. tygodnia ciąży. Innymi dowodami potwierdzającymi śmierć płodu są:

- brak ruchów płodu,
- objawy widoczne w układzie kostnym (nakładanie się kości czaszki, załamanie kręgosłupa),
- obrzęk skóry płodu,
- rzadziej obecność gazu wewnątrz płodu (3, 5, 6).

Rozpoznanie obumarcia płodu w obrazie ultrasonograficznym jest ważnym dowodem, również z psychologicznego punktu widzenia. Praktycznie pozbawia lekarza wątpliwości, co do śmierci płodu i ułatwia przekazanie ciężarnej tej tragicznej informacji. Dodatkową zaletą badania ultrasonograficznego jest możliwość określenia wieku ciążowego obumarłego płodu oraz ewentualne rozpoznanie: wad płodu, patologii łożyska, objętości płynu owodniowego, cech świadczących o infekcji wewnątrzmacicznej (5).

1.3 Epidemiologia wewnątrzmacicznego obumarcia płodu

Wewnątrzmaciczne obumarcie płodu występuje z częstością od 1,0 do 7,7 przypadków na 1000 porodów (2-4, 6, 7). W populacji polskiej częstość obumarcia płodu o masie ciała powyżej 500g waha się w granicach 4,2 – 6,7 przypadków na tysiąc porodów w zależności od regionu. Średnią krajową szacuje się na 5 zgonów płodu na 1000 porodów (5). Wyższy wskaźnik umieralności płodów obserwuje się u ciężarnych poniżej 15. i powyżej 35. roku życia, w grupie Afroamerykanek, w ciążach wielopłodowych, u matek niezamężnych i w przypadku płodu płci męskiej (3-5). Najwięcej zgonów płodów, bo aż 80%, następuje w pierwszych 12 tygodniach ciąży, z czego połowa przed 8. tygodniem trwania ciąży (5).

Należy podkreślić jednak fakt, że przy przeprowadzaniu analiz i porównywaniu wyników trudność stanowi brak standaryzowanych definicji.

1.4 Etiologia wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.

Obumarcie płodu może nastąpić z przyczyn matczynych, płodowych i łożyskowych. W pierwszym trymestrze ciąży najczęstszą przyczyną są nieprawidłowości chromosomalne płodu. Błędy podczas gametogenezy matczynej powodują 25% zgonów płodu, ojcowskiej - 5% , a błędy w podziale zygoty – około 10% (5).

W ciąży trwającej dłużej niż 22 tygodnie przyczynami obumarcia mogą być:

- wady wrodzone,
- zaburzenia chromosomalne,
- zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze),
- nieprawidłowości łożyska i pępowiny (np. przedwczesne oddzielenie łożyska, niewydolność łożyska, wypadnięcie pępowiny, zaciśnięcie lub owinięcie pępowiny, węzeł prawdziwy, krótka pępowina),
- choroby immunologiczne lub metaboliczne (np. konflikt serologiczny, toczeń trzewny, cukrzyca, choroby tarczycy, cholestaza ciężarnych),
- nadciśnienie w ciąży, stan przedrzucawkowy, rzucawka,
- uzależnienia i zatrucia (narkotyki, alkohol, rzadziej nikotynizm)
- przenoszenie ciąży i inne (2, 3, 5, 8, 9).

Często wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu poprzedza jego obumarcie (3, 5). W ostatnich latach sporo uwagi poświęca się trombofiliom wrodzonym i nabytym, które mogą być przyczyną zgonu wewnątrzmacicznego, jak np. zespół antyfosfolipidowy (4, 5).

1.5 Badania diagnostyczne.

Przyczyny śmierci płodu, mimo wielu badań, często pozostają niewyjaśnione. Ocenia się, że w około 20% - 50% przypadków nie udaje się zidentyfikować czynnika przyczynowego (4, 7, 10). Diagnostyka powinna więc być wielokierunkowa, opierać się głównie na badaniu ultrasonograficznym, uwzględniać stan zdrowia matki oraz płodu (amniopunkcja, hodowla kosmówki) i obejmować badanie anatomopatologiczne i histopatologiczne. Pomocne w ustaleniu przyczyny obumarcia płodu jest wykonanie badań laboratoryjnych [tab. I].

Tab. I. Badania laboratoryjne istotne przy ocenie przyczyny obumarcia płodu (4, 5, 9).

	Wszystkie pacjentki	Wybrane pacjentki
Badania u matki	<ul style="list-style-type: none">- oznaczenie poziomu glukozy, elektrolitów w surowicy krwi- morfologia krwi z oceną płytek- miano przeciwciał VDRL- grupa krwi i czynnik Rh, przy niezgodności – pośredni odczyn Coombsa- badanie ogólne moczu- ew. badanie bakteriologiczne moczu	<ul style="list-style-type: none">- ocena czynności tarczycy- miano przeciwciał (IgM, IgG) p/ wirusowi cytomegalii, p/ toksoplazmozie, p/ parwowirusowi B19- ocena antykoagulantu toczenia/ przeciwciał antykardiolipinowych SS-A/Ro i SS-B/La- badania w kierunku trombofili /niedobór białka C, S, antytrombiny III, hiperhomocytinemia, mutacje genu czynnika V (Leiden), genu protrombiny/
Ocena płodu	<ul style="list-style-type: none">- badanie histopatologiczne łożyska, sznura pępowinowego, błon płodowych- ocena kariotypu komórek płynu owodniowego	<ul style="list-style-type: none">- badania wirusologiczne- badanie RTG- badanie mikrobiologiczne- badanie sekcyjne- inne

Określenie przyczyny obumarcia daje możliwość oceny ryzyka wystąpienia powikłań w następnej ciąży i pozwala objąć szczególną troską i leczeniem kobiety w grupie wyższego ryzyka. Dodatkowo znalezienie przyczyny stanowi ważny czynnik psychologiczny i prognostyczny dla rodziców (3-5, 11).

1.6 Profilaktyka.

Zapobieganie śmierci płodu wiąże się z koniecznością określenia przyczyn wewnątrzmacicznego obumarcia. Z jednej strony to ważny czynnik łagodzący stres i ból po utracie upragnionego dziecka, z drugiej strony pozwala na oszacowanie ryzyka powtórzenia się tego niepowodzenia w następnej ciąży.

Prewencja pierwotna ma na celu rozpoznawanie i leczenie stanów chorobowych matki, które upośledzają rozwój wewnątrzmaciczny dziecka, prowadząc do jego obumarcia. Działania podejmuje się już na etapie planowania ciąży.

Prewencja wtórna (w okresie ciąży) polega na wczesnym wykrywaniu przyczyn patologicznego przebiegu ciąży i eliminowaniu lub zatrzymywaniu rozwoju stanów chorobowych, które mogą doprowadzić do obumarcia płodu. Dzięki biofizycznym i biochemicznym metodom diagnostycznym oceny stanu płodu, możliwe jest wczesne rozpoznanie zagrożenia wewnątrzmacicznego życia płodu.

1.7 Postępowanie w wewnątrzmacicznym obumarciu płodu.

W postępowaniu w ciąży obumarłej można wyróżnić dwie drogi: postawę wyczekującą bądź aktywną interwencję lekarską (farmakologiczną lub zabiegową). Za ograniczonym wyczekiwaniem przemawia fakt, że w 80%-90% przypadków w ciągu 2 tygodni dochodzi do samoistnego porodu lub poronienia, co jest bezpieczniejsze dla pacjentki i ułatwia ewentualną interwencję lekarską (2, 3, 5). Ujemną stroną są względy psychologiczne, emocjonalne obciążenie oraz zagrożenie wystąpieniem tzw. zespołu „martwego płodu” cechującego się koagulopatią wywołaną uwalnianiem substancji aktywnych trombolitycznie z tkanek zmacerowanego płodu do krążenia ciężarnej. Takie zagrożenie szczególne narasta powyżej 4-6 tygodnia od obumarcia (3, 5, 6). Krwotok może nastąpić w czasie porodu lub po porodzie, co w konsekwencji może doprowadzić do wstrząsu i zgonu pacjentki. Świadomość możliwości wystąpienia powikłań groźnych dla życia matki oraz względy psychologiczne (utrzymywanie martwego płodu w łonie ciężarnej) skłaniają położniczkę do czynnego zakończenia ciąży (5).

Aktywne postępowanie może być zabiegowe lub farmakologiczne: w pierwszym trymestrze ciąży głównie zabiegowe, w drugim zabiegowe i farmakologiczne, w trzecim farmakologiczne. Rozszerzenie kanału szyjki macicy i wyłyżeczkowanie jamy macicy jest zabiegową metodą z wyboru w pierwszym trymestrze ciąży (3). Głównymi powikłaniami mogą być krwotoki, zakażenia, pozostawienie resztek tkanek płodu i perforacja macicy. Zabiegi instrumentalnego ewakuowania martwej ciąży nie powinny być stosowane powyżej 20. tygodnia ciąży (5).

Wśród wielu metod farmakologicznej indukcji porodu ciąży obumarłej w drugim i trzecim trymestrze ciąży obecnie preferuje się stosowanie oksytocyny we wlewie kroplowym, prostaglandyn i ich analogów w różnych postaciach (tabletki dopochwowe, żel do szyjki macicy lub dopochwowy, dożylnie lub doszyjkowo we wlewie) oraz ewentualnie następowe podanie oksytocyny.

Postępowanie rozpoczyna się od oceny dojrzałości szyjki macicy. Przydatna do tego celu może być skala Bishopa [tab. II]. Część pochwową uznaje się za dojrzałą do porodu, gdy rozwarta jest co najmniej na 2 cm, skrócona, miękka i skierowana w osi kanału lub do przodu (powyżej 5 pkt. wg skali Bishopa) (12).

Tab. II Skala dojrzałości szyjki macicy do porodu wg Bishopa (12).

Parametry / Punkty	0	1	2	3
Rozwarcie (cm)	0	1-2	3-4	>5
Skrócenie (%)	0-30	40-50	60-70	>80
Pozycja punktu przodującego*	-3	-2	-1 – 0	+1 - +2
Konsystencja	twarda	średnia	miękka	-
Stosunek do osi kanału rodnego	od tyłu	w osi	do przodu	-
* Pozycja punktu przodującego w stosunku do linii międzykolcowej wyrażona w cm.				

W celu ułatwienia i przyspieszenia indukcji porodu może być wskazane przygotowanie szyjki macicy (preindukcja) przez zastosowanie miejscowo prostaglandyn lub rozszerzenie kanału szyjki zabiegowo (laminariami lub rozszerzadłami Hegara – do nr 20) (5). W dojrzewającej szyjce macicy wzrasta waskularyzacja i migracja neutrofilów oraz makrofagów poza ściany naczyń krwionośnych. Daje to mikroskopowy obraz naciekania podścieliska naczyniowego i reakcji zapalnej. Wzrasta aktywność kolagenazy i zmieniają się proporcje pomiędzy kolagenem a proteoglikanami. Proces ten warunkują cytokiny, leukotrieny, molekuly adhezyjne i prostaglandyny. Właściwa koordynacja czasowa procesu dojrzewania szyjki macicy z adekwatną czynnością skurczową mięśnia macicy warunkuje prawidłowy i niezaburzony przebieg porodu (13).

Zbyt wczesne dojrzewanie szyjki macicy może prowadzić do niewydolności cieśniowo-szyjkowej i porodu przedwczesnego. Brak dojrzałości szyjki macicy w terminie porodu stanowi przyczynę powikłań porodowych oraz zwiększonego odsetka cięć cesarskich. Podczas dojrzewania szyjki macicy widoczne są zmiany w zakresie elastyczności, uwodnienia, ukrwienia, konsystencji szyjki macicy itp., podczas gdy proces dojrzewania szyjki macicy jest bardziej złożony i najistotniejsze zmiany wynikają z procesów biochemicznych. Przemiany biochemiczne dokonują się we wszystkich elementach struktury szyjki macicy, lecz najważniejsze z nich dotyczą macierzy zewnątrzkomórkowej. W przebiegu ciąży tkanka łączna szyjki macicy ulega przemianom, w których uczestniczy wiele enzymów biorących udział w degradacji elementów tkanki łącznej. Badania nad hormonalną i enzymatyczną regulacją dojrzewania szyjki macicy są nadal intensywnie prowadzone. J. Jakowicki

i T. Rechberger z Lublina, opisali m.in. zmiany zachodzące w zachowaniu aktywności kolagenazy i jej inhibitorów podczas ciąży i porodu. Stwierdzili ponad 28-krotny wzrost aktywności kolagenazy w obrębie szyjki macicy podczas porodu samoistnego w porównaniu z ciążą w terminie porodu bez czynności skurczowej macicy (14). Dodatkowo w procesie degradacji i reorganizacji substancji zewnątrzkomórkowej szyjki aktywnie uczestniczą leukocyty obojętnochłonne, których ziarnistości zawierają kolagenazę i elastazę (14). W ostatnich dwóch dekadach poznano nie tylko budowę i metabolizm prostaglandyn, lecz również ich rolę w dojrzewaniu szyjki macicy w czasie ciąży i porodu. Prostaglandyny E₂ oraz F oprócz zdolności wyzwalania czynności skurczowej macicy wpływają biochemicznie na właściwości biomechaniczne szyjki macicy ułatwiając jej rozwieranie (14). Wprowadzenie farmakologicznej metody umożliwiającej indukcję dojrzewania szyjki macicy za pomocą naturalnych i syntetycznych prostaglandyn zmieniło strategię położniczą. Wymienione prostaglandyny są mediatorami zmian parametrów biofizycznych szyjki macicy, poprzez wpływ na aktywność fibroblastów syntetyzujących kolagen, proteoglikany szyjkowe oraz na aktywność proteaz (14, 15). Farmakolodzy w oparciu o właściwości PGE₂ stworzyli liczne preparaty służące temu celowi.

Już w połowie XIX wieku w celu indukowania czynności skurczowej macicy stosowano oddzielanie dolnego bieguna jaja płodowego, mechaniczne rozwieranie szyjki i przeprowadzono amniotomię. To doświadczenie znalazło potwierdzenie naukowe, gdy wykazano, że podstawą efektywności wymienionych metod jest aktywacja szlaku przemiany kwasu arachidonowego i uwalnianie prostaglandyn. Warto wspomnieć, że odkrycie prostaglandyn oraz ich właściwości nastąpiło znacznie później, tj. w połowie naszego stulecia (15).

1.7.1 Prostaglandyny.

Skutecznym sposobem indukcji porodu ciąży obumarłej jest zastosowanie prostaglandyn. Mogą one przyspieszać proces dojrzewania szyjki macicy niezależnie od stymulacji czynności skurczowej mięśnia macicy, indukują tworzenie mostków międzykomórkowych (szerzenie się pobudzenia) i wyzwalają czynność skurczową. Działania te wzajemnie się dopełniają warunkując prawidłowy postęp porodu (13).

Do indukcji porodu u kobiet, które mają nieprzygotowaną szyjkę macicy, do dyspozycji położnika pozostaje wiele form prostaglandyn i ich analogów. Można je

stosować dożylnie w postaci wlewu (np. PGE₂ lub PGF_{2alfa}, czyli Prostin E₂ lub F_{2alfa}), doszyjkowo lub dopochwowo w postaci żelu (np. analog PGE₂ - dinoproston czyli Prepidil) lub tabletek (analog PGE₁ - mizoprostol czyli Cytotec) (2). Ten ostatni lek można również podawać drogą doustną (16).

- **Dinoproston.**

W praktyce klinicznej, w czasie ciąży i porodu z żywym płodem, powszechnie zaakceptowane jest stosowanie prostaglandyny E₂ (dinoproston). Początkowo lek stosowano doustnie, obecnie najczęściej stosuje się jednorazowe podanie do kanału szyjki żelu zawierającego 0,5mg dinoprostonu (17).

W celu preindukcji porodu ważne jest by lek znajdował się ściśle w kanale i szyjki i nie przedostawał się do pochwy ani do przestrzeni zewnątrzowodniowej, co sprzyja zmianom w szyjce, a nie powoduje przedwczesnej czynności skurczowej trzonu (18, 19). Dopuszczalne jest powtórzenie dawki po 6 – 12 godzinach, a maksymalna dobową dawką nie powinna przekraczać 1,5mg (17, 18). Przeciwwskazane jest również stosowanie oksytocyny w ciągu 6 – 12 godzin po podaniu leku (17, 18).

Dinoproston można również podać w dopochwowej wkładce zawierającej 10mg PGE₂ o powolnym uwalnianiu. (0,3mg/godz) (18, 20). Zaletą takiego podania leku jest możliwość jego usunięcia w przypadku wystąpienia hiperstymulacji macicy, która zdarza się w 5% przypadków (18, 19, 21). Dopuszcza się stosowanie oksytocyny już w godzinę po wyjęciu wkładki (18).

Dinoproston był stosowany również zewnątrzowodniowo przez cewnik wprowadzony poza ujście wewnętrzne szyjki w jednorazowej dawce lub pompą infuzyjną (22).

Działania niepożądane obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, uderzenia gorąca, dreszcze, bóle głowy oraz podwyższenie temperatury ciała (17).

- **Mizoprostol**

Stosowanie mizoprostolu w preindukcji i indukcji porodu rozpoczęto w 1988 roku. Mimo tego, producent leku, firma G. D. Searle & Co., nie rozpoczęła starań o rejestrację leku do celów położniczych. W 2002 roku opublikowano komunikat zatytułowany: "Ważne ostrzeżenie dotyczące niezgodnego z przeznaczeniem

stosowania dopochwowego lub doustnego mizoprostolu u ciężarnych w celu indukcji porodu i poronienia" (23). Przypomina się w nim, że mizoprostol jest wskazany w zapobieganiu chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy przy stosowaniu niesterydowych leków przeciwzapalnych. Ostrzega się też, że lek jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, ponieważ może powodować poronienie. Stosowany w położnictwie może nieść ryzyko dla matki i płodu. Wpływ mizoprostolu na dalszy wzrost i dojrzewanie dziecka po jego zastosowaniu w celu preindukcji lub indukcji porodu nie został określony (23). Pomimo takiego stanowiska producenta, Amerykańskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (ACOG) dopuściło stosowanie tabletek z mizoprostolem do indukcji porodu u kobiet z niedojrzałą szyjką macicy (24). Zalecono jednak nie przekraczać jednorazowej dawki 25 mg i nie powtarzać jej częściej, niż co 3 - 6 godzin. Nie zaleca się stosowania łącznie oksytocyny i prostaglandyn. Wiąże się to z wyższym ryzykiem pęknięcia macicy (3, 24, 25). Wlew kroplowy z oksytocyną można rozpocząć najwcześniej 4 godziny po podaniu ostatniej dawki mizoprostolu (25).

Również w Polsce, w większości nieoficjalnie, mizoprostol jest stosowany od kilku lat. W związku z tym Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego ogłosił w 2002 roku stanowisko, w którym dopuszcza stosowanie leku jedynie w przypadkach preindukcji i indukcji poronień i porodów płodów niezdolnych do życia i w ciążach obumarłych. Uwzględniono w oświadczeniu stan pracy związanej ze stosowaniem leku oraz dwuletnie obserwacje własne i dane bibliograficzne. W każdym innym zastosowaniu konieczna jest zgoda odpowiednich komisji bioetycznych (25).

Obecnie jedynymi środkami zatwierdzonymi do stosowania w celu preindukcji u kobiet z niedojrzałą szyjką macicy są analogi prostaglandyny E₂ (dinoproston - np. Prepidil żel, Cervidil, Propess). Ze względu na wciąż wysoki koszt ich stosowania, niestabilną formę wymagającą przechowywania w niskiej temperaturze, praktycznie na całym świecie, przeprowadza się obserwacje działania mizoprostolu (25, 26).

Wiele badań klinicznych, przeprowadzonych głównie w USA, poświęcono skuteczności mizoprostolu w porównaniu z innymi środkami stosowanymi w preindukcji i indukcji porodu. Warty podkreślenia jest fakt, że badania te dotyczyły głównie ciąż żywych, donoszonych. Oceniano w nich szybkość działania, skutki uboczne zarówno u matki jak i noworodka, porównywano różne sposoby podawania i dawki leku. Po podaniu doustnym wchłania się w ciągu 30 minut z przewodu pokarmowego, a jego działanie utrzymuje się 3 godziny. Według S. A. Fisher i wsp.

stosowanie dopochwowe wiąże się z wolniejszym wchłanianiem (ok. 1 godziny), większą efektywnością oraz dłuższym działaniem (powyżej 4 godzin) (27).

Mizoprostol wykazuje się wyższą skutecznością w porównaniu z dopochwowym i doszyjkowym żelem z PGE₂. Po jego zastosowaniu osiąga się większą liczbę porodów drogami natury w czasie 24 godzin od indukcji (13, 25, 28). Dodatkowo zmniejsza się zapotrzebowanie na oksytocynę. Również mniej pacjentek wymaga znieczulenia (28). W analizach zwracano też uwagę na efekty uboczne. Stosowanie mizoprostolu wiąże się z możliwością hiperstymulacji macicy i wystąpieniem nadmiernej czynności skurczowej, której mogą towarzyszyć zaburzenia akcji serca płodu (13, 28). Ryzyko hiperstymulacji jest minimalnie wyższe w porównaniu z innymi metodami indukcji (28). Opisano też przypadki pęknięcia macicy (13, 28). Zagrożenie tym powikłaniem jest wyższe przy łącznym stosowaniu prostaglandyn i oksytocyny oraz w przypadku wcześniejszych operacji na macicy (3). Mizoprostol przyspiesza ponadto pasaż smółki (28, 29). W porównaniu z dinoprostonem stosowanym dopochwowo lub doszyjkowo częściej obserwuje się zielone zabarwienie wód płodowych (28).

Ogromne znaczenie ma sposób podania leku i jego dawka. Stosowanie dopochwowe mizoprostolu jest bardziej skuteczne niż po podaniu doustnym. Wynika to z lepszej biodostępności w narządzie docelowym. Ponadto zmniejsza się częstość zaburzeń żołądkowo-jelitowych (13). Analizowano różne sposoby dawkowania mizoprostolu. W przypadku ciąż donoszonych, najczęściej podawany schemat – dawka 25 µg w odstępach co 4 godziny, wydaje się być dobrze zrównoważony pod względem skuteczności i ryzyka powikłań (13, 17).

Wyższe dawki, przekraczające 100 mg, są bardziej skuteczne, ale znamienne częściej powodują nadmierne napięcie i częstoskurcz macicy (28). Takie powikłanie, obserwowane głównie w ciążach donoszonych, może wystąpić nawet u 33 – 44% pacjentek (16, 30, 31). W przypadku indukcji porodów ciąż obumarłych lub poronień płodów niezdolnych do życia proponowane są w piśmiennictwie wyższe dawki, 200µg co 3-6 godzin, a nawet 800µg co 12 godzin (5, 32, 33).

Korzyściami stosowania prostaglandyn w preindukcji i indukcji porodu w ciąży obumarłej są: skuteczność, względne bezpieczeństwo, łatwość aplikacji, a płód i łożysko są dostępne w całości do badania po porodzie. Przy stosowaniu prostaglandyn mogą pojawić się objawy uboczne takie jak: nudności, wymioty, biegunka, gorączka, bóle brzucha, objawy zapalenia żył, skurcz oskrzeli, duszność, bradykardia u ciężarnej,

spadek ciśnienia tętniczego krwi, hiperstymulacja macicy (17). W większości przypadków po porodzie lub poronieniu zachodzi konieczność wykonania instrumentalnej kontroli jamy macicy celem usunięcia resztek łożyska. Inne możliwe powikłania to krwotoki, uszkodzenie szyjki oraz trzonu macicy (3, 17).

Obiecujące jest łączne stosowanie mizoprostolu z mifepristonem – antagonistą kompetencyjnym receptora dla progesteronu. Mifepriston podawany przed mizoprostolem zwiększa wrażliwość mięśnia macicy na prostaglandyny i przyspiesza dojrzewanie szyjki macicy (34-36). Powoduje także zwiększenie skuteczności mizoprostolu i skraca czas indukcji porodu (36, 37). Mifepriston nie jest jednak lekiem zarejestrowanym w Polsce.

Wyniki badań pozwalają wnioskować, że mizoprostol jest tanim i skutecznym środkiem do indukcji porodu, zwłaszcza przy niedojrzałej szyjce macicy, a z taką sytuacją najczęściej spotykamy się w przypadku indukcji porodu ciąży obumarłej. Jest on wygodniejszy w stosowaniu i ma stabilniejszą formę chemiczną niż żel z dinoprostonem, który należy przechowywać w niskiej temperaturze. Mizoprostol podawany dopochwowo wydaje się być wartościową alternatywą w stosunku do innych metod indukcji porodu (13, 27).

1.7.2 Oksytocyna.

Najstarszą farmakologiczną metodą indukcji porodu jest zastosowanie oksytocyny. Choć wydaje się mniej skuteczna, jest nadal powszechnie stosowana. Ten wydzielany przez tylny płat przysadki hormon został odkryty w 1909 r. przez sir Henry'ego Dale'a. W 1954 r. Vincent du Vigneaud pierwszy uzyskał oksytocynę w drodze sztucznej syntezy. W tym samym czasie udowodniono, że stosowanie oksytocyny może pomóc zoptymalizować przebieg porodu bez efektów ubocznych (38). Oksytocyna odgrywa znaczącą rolę w wyzwaniu czynności skurczowej macicy podczas ciąży i w czasie porodu; mechanizm jej działania jest dobrze znany. Hormon ten powoduje skurcze mięśni przez zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia. Działa na swoiste receptory w błonie mięśniowej macicy, których liczba zwiększa się w ciąży, osiągając maksimum przed terminem rozwiązania (12). Gęstość receptorów oksytocynowych jest większa podczas trwającego porodu przedwczesnego

niż w czasie prawidłowej ciąży o podobnym stopniu zaawansowania lub w ciąży donoszonej; jest ono równie duże jak u kobiet rodzących o czasie (12).

Hormon nie działa na macicę poza okresem ciąży. Stężenie oksytocyny w surowicy krwi zwiększa się podczas ciąży i jest największe w trakcie porodu. Przyczynia się do tego również prawdopodobnie płód, gdyż stężenie oksytocyny we krwi tętniczej w naczyniach pępowinowych przewyższa jej stężenie we krwi żyłnej, a różnica ta zwiększa się znamienne w momencie rozpoczęcia porodu (12, 39).

Oksytocyna w trakcie porodu lub poronienia powoduje zwiększenie napięcia mięśnia macicy, szczególnie trzonu macicy. Małe jej dawki pobudzają rytmiczne skurcze w trakcie porodu i porożu, wzmacniając czynność skurczową oraz zwiększając częstotliwość skurczów. W dużych dawkach oksytocyna powoduje tężcowy skurcz macicy (18, 40). Oksytocyna wykazuje słabe działanie antydiuretyczne, w niewielkim stopniu zwiększa także ciśnienie tętnicze (18, 39, 40). Okres półtrwania oksytocyny w osoczu wynosi 1-6 min i ulega wydłużeniu pod koniec ciąży oraz w okresie laktacji. Początek działania występuje natychmiast po podaniu dożylnym i zmniejsza się w przeciągu godziny; 3-5 min po podaniu domięśniowym i utrzymuje się przez 2-3 godziny (18, 40). Oksytocyna wydalana jest przez nerki i wątrobę (18, 40).

Wskazania do zastosowania oksytocyny obejmują oprócz indukcji porodu: wzmocnienie regularnej czynności porodowej, ułatwienie inwolucji - prawidłowego obkurczania się macicy, w krwotokach poporodowych po oddzieleniu się łożyska będących wynikiem nieprawidłowego obkurczania się macicy, pomocniczo w przypadkach problemów z karmieniem piersią, zapobieganie zapaleniu gruczołów mlecznych, w ocenie dobrostanu płodu - test oksytocynowy (18, 40).

Przeciwwskazania do podania oksytocyny obejmują: nadwrażliwość na lek, stany, w których przeciwwskazany jest poród drogą naturalną: niewspółmierność porodowa, nieprawidłowe położenie płodu, łożysko przodujące, przodujące naczynia pępowiny, zagrażające lub dokonane pęknięcie macicy, przedwczesne odklejenie łożyska, nadmierna czynność skurczowa macicy, objawy zagrożenia płodu, zaburzenia sercowo-naczyniowe u matki (18, 40).

Po podaniu oksytocyny mogą pojawić się objawy uboczne takie jak: nadmierne pobudzenie czynności skurczowej macicy, toniczny skurcz macicy, zaburzenia krążenia łożyskowego, niedotlenienie płodu, pęknięcie macicy, bóle głowy, zaburzenia rytmu serca matki, nagłe zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, duszność, nudności, wymioty,

nadmierne wydzielanie śliny, reakcje anafilaktyczne, zatrucie wodne. Przedawkowanie może prowadzić do tonicznych skurczów macicy prowadzących do pęknięcia macicy, uszkodzenia szyjki macicy, krwawienia w okresie poporodowym, zamartwicy i śmierci płodu. Mogą wystąpić także napady drgawek. W razie przedawkowania należy odstawić lek i rozpocząć leczenie objawowe. (18, 40).

W celu wzniecenia czynności skurczowej macicy podaje się roztwór z 5IU lub 10IU oksytocyny w 500 ml płynu Ringera lub soli fizjologicznej w powolnym wlewie dożylnym (początkowo 2-8 kropli/min, maksymalnie 40 kropli/min). Bezpieczniej podawać można lek w pompach infuzyjnych (2IU w 20 ml 0,9% roztworu NaCl i rozpoczynać wlew od 1 ml/godz.). W celu ułatwienia inwolucji, w krwawieniach poporodowych podaje się powoli 5-10IU dożylnie lub domięśniowo (18, 40).

W celu indukcji porodu w przypadku ciąży obumarłej często zachodzi konieczność podawania większych dawek. Nie powinno się jednak przekraczać dawki 100IU oksytocyny w 1000ml roztworu (5).

Zaletą oksytocyny jest dobra kontrola podawania (rozcieńczenie, krótki okres półtrwania oksytocyny (3)). Ujemną stroną jest niejednakowy wpływ oksytocyny na czynność skurczową w czasie całej ciąży i zmienna wrażliwość osobnicza na lek. Reakcja na ten hormon zależy od liczby i czułości receptorów, układu oksytocyna-oksytocynaza, stanu miejscowego (gotowość do porodu). Nie zaleca się rozpoczynania indukcji porodu łącznie oksytocyną i prostaglandynami, gdyż wiąże się to z wyższym ryzykiem pęknięcia macicy w ciążach zaawansowanych (3, 18).

Alternatywne metody preindukcji i indukcji porodu.

- **Amniotomia**

Amniotomia jest zabiegiem polegającym na sztucznym przebicciu błon płodowych. To jedna z najstarszych metod indukcji porodu (41). Przerwanie ciągłości błon płodowych skutkuje uwolnieniem endogennych prostaglandyn, co skutecznie prowadzi do aktywnej fazy porodu. W wielu badaniach udowodniono, że głównym miejscem syntezy prostaglandyn są: owodnia (zwłaszcza PGE₂), doczesna (głównie PGF_{2alfa}), ponadto źródłem prostaglandyn jest łożysko, co oceniono dzięki porównaniu różnic poziomów pomiędzy tętnicami a żyłą pępowinową (41).

Warunkiem do zastosowania tej metody indukcji porodu jest odpowiednie zaawansowanie porodu: rozwarcie szyjki, co najmniej 2-3cm, oraz główka ustalona we wchodzie (42).

Zabieg wykonuje się przy pomocy amniotomu, kulociągu, długą igłą lub kleszczykami Kochera. Można to wykonać pod kontrolą wzroku (we wziernikach ginekologicznych) lub wprowadzając narzędzie po palcu ręki badającej. Przy zastosowaniu tej formy indukcji porodu powinno dążyć się do zakończenia ciąży w ciągu następnych 24 godzin ze względu na ryzyko infekcji wewnątrzmacicznej. Powikłaniem zabiegu może być wypadnięcie części drobnej płodu lub pępowiny. Amniotomię można poprzedzić podaniem prostaglandyn celem preindukcji, tak by uzyskać odpowiednie dla zabiegu rozwarcie ujścia zewnętrznego szyjki macicy (42).

Przeciwwskazaniem do amniotomii są:

- przodowanie części drobnych płodu
- infekcje pochwy,
- bezwzględne wskazania do cięcia cesarskiego,
- wielowodzie,
- poród przedwczesny,
- gdy część przodująca nie ma ścisłego kontaktu z miednicą matki (42).

- **Preindukcja przy użyciu cewnika Foley'a**

Ostatnio coraz częściej stosuje się metodę preindukcji porodu przy pomocy cewnika Foley'a. Sposób opisany pierwszy raz przez Embrey'a i Mollison'a w 1967 roku (43) zyskuje szeroką rzeszę zwolenników ze względu na niski koszt i wysoką skuteczność (44-46). Metoda ta polega na założeniu końcówki cewnika z balonikiem poza ujście wewnętrzne szyjki macicy i napełnieniu balonika solą fizjologiczną do wartości bezpiecznej (ok. 50ml). Wolny koniec cewnika przyczepia się przy udzie pacjentki (47). W czasie wypełniania balonika dochodzi do oddzielania dolnego bieguna pęcherza płodowego. Napełniony balonik napiera na ujście wewnętrzne powodując mechaniczne rozwieranie szyjki macicy. Jednocześnie zostaje wyzwolony odruch neurohormonalny z drażnionej szyjki macicy, którego skutkiem jest uwolnienie endogennej oksytocyny. Dodatkowo uruchomiona zostaje kaskada reakcji doprowadzających do produkcji endogennych prostaglandyn (46). W efekcie aktywowane są mechanizmy odpowiedzialne za dojrzewanie szyjki macicy i rozpoczyna się czynność skurczowa. Cewnik pozostaje w szyjce aż do momentu, gdy rozwarcie będzie odpowiednie do spontanicznego wypadnięcia balonika. Jeżeli to nie nastąpi w ciągu ok. 18 godzin, należy usunąć cewnik. Następnie stosuje się zwykle wlew oksytocyny (47).

Przeciwwskazania do stosowania cewnika Foley'a w preindukcji porodu to:

- łożysko przodujące lub nisko usadowione
- krwawienie z kanału szyjki
- nieznaną topografię jamy macicy
- zamknięty kanał szyjki macicy
- wcześniejsze odpłynięcie płynu owodniowego
- stan zapalny pochwy, szyjki macicy (47)

Interesującą alternatywą dla farmakologicznych metod postępowania w ciąży obumarłej może być zastosowanie cewnika Foley'a w preindukcji i indukcji porodu, podobnie jak w ciążach donoszonych. W kilku pracach udowodniono również wysoką skuteczność i krótki czas indukcji porodu (48, 49) jednak ta metoda wymaga większych, randomizowanych badań porównujących skuteczność zwłaszcza w porównaniu z prostaglandynami.

- **Oddzielenie manualne dolnego bieguna pęcherza płodowego**

Wysokie odklejenie, tzw *high sweeping*, polega na oddzieleniu dolnego bieguna pęcherza płodowego od ścian macicy palcem badającego. Mechanizm działania jest podobny jak przy zastosowaniu cewnika Foleya i polega na aktywacji neurohormonalnego uwalniania oksytocyny i endogennych prostaglandyn. Warunkiem do zastosowania tej metody jest znajomość lokalizacji łożyska (ryzyko krwotoku w przypadku odklejenia łożyska). Szyjka macicy musi być rozwarta co najmniej na palec. Należy pamiętać o możliwości pęknięcia pęcherza płodowego. W badaniach wykazano skuteczność metody i niski koszt (50-57).

Coraz częściej stosowane metody mechaniczne preindukcji porodu, wykazują się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem, co w przypadku ciąży obumarłej może mieć istotne znaczenie. Brak jest jednak badań klinicznych oceniających zastosowanie tych metod w wewnątrzmacicznym obumarciu płodu.

2. CEL PRACY

Celem pracy jest ocena skuteczności wybranych metod farmakologicznej indukcji porodu w zaawansowanej ciąży obumarłej.

2.1 Główny cel badawczy

- Ocena czasu trwania indukcji porodu przy zastosowaniu trzech różnych metod farmakologicznych: oksytocyny, mizoprostolu oraz mizoprostolu z następowym podaniem oksytocyny.

2.2 Szczegółowe cele badawcze

- Porównanie czasu trwania indukcji porodu przy zastosowaniu: oksytocyny, mizoprostolu oraz mizoprostolu z następowym podaniem oksytocyny
- Określenie skuteczności badanych metod indukcji porodu w ciąży obumarłej w oparciu o skumulowany odsetek porodów w ciągu 48 godzin
- Analiza czynników mogących mieć wpływ na czas indukcji porodu, ze szczególnym uwzględnieniem stanu położniczego pacjentek.
- Kliniczna ocena możliwych efektów ubocznych związanych ze stosowaniem mizoprostolu i/lub oksytocyny
- Analiza najczęstszych przyczyn śmierci płodu: choroby matki, wady płodu oraz nieprawidłowości łożyska i łożyska.

3. METODYKA BADAŃ.

3.1 Materiał badawczy

Badanie miało charakter prospektywny i objęło kobiety ciężarne hospitalizowane z rozpoznaniem ciąży obumarłej w Klinice Ginekologii i Położnictwa Septycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie od 1 stycznia 2005 roku do 31 grudnia 2007 roku. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Łącznie zakwalifikowano 90 kobiet. Wszystkie ciężarne wyraziły pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu. W trakcie hospitalizacji wszystkie pacjentki zostały objęte opieką psychologa klinicznego.

Ze względu na podwyższone ryzyko infekcji, antybiotykoterapię stosowano u wszystkich kobiet.

Zastosowano następujące kryteria włączenia do badania:

Pacjentki hospitalizowane z ultrasonograficznym rozpoznaniem ciąży obumarłej:

- powyżej ukończonego 22 tygodnia ciąży lub gdy szacowana masa płodu w badaniu ultrasonograficznym przekraczała 500g,
- zakwalifikowane do farmakologicznej indukcji porodu

Do badania nie kwalifikowano pacjentek:

- z ciążą wielopłodową
- po operacjach na macicy (np. cięcie cesarskie)
- gdy były przeciwwskazania do wybranych metod indukcji porodu (uczulenie na lek w wywiadzie, nadreaktywność oskrzeli, niewspółmierność porodowa, nagłe stany położnicze, w których wskazane jest przeprowadzenie operacji)

3.2 Metodyka badania

Pacjentki zakwalifikowane do badania przyjmowane były na salę porodową. Przed rozpoczęciem indukcji porodu zbierano pełny wywiad lekarski oraz przeprowadzano badanie położnicze odnotowując szczegóły w protokole.

W ocenie klinicznej zostały uwzględnione:

- § ogólny wywiad lekarski i położniczy (czas trwania ciąży, liczba przebytych ciąż, sposób ich ukończenia, czas od ostatniego porodu, wystąpienie w przeszłości poronień),
- § stan położniczy ciężarnych określony w badaniu położniczym wewnętrznym w momencie rozpoczęcia interwencji (dojrzałość szyjki macicy oceniona w zmodyfikowanej skali Bishopa, stan wód płodowych)
- § Zmodyfikowany indeks prognostyczny Bishopa [tab. III] obliczano sumując punkty przyznane poszczególnym stopniom rozwarcia szyjki macicy z punktami przyznanymi poszczególnym stopniom skrócenia szyjki macicy:

Tab. III. Zmodyfikowana skala Bishopa

rozwarcie szyjki macicy	skrócenie szyjki macicy
0 pkt. – poniżej 1 cm,	0 pkt. – od 0 % do poniżej 40 %,
1 pkt. – od 1 cm do poniżej 3 cm,	1 pkt.- od 40 % do poniżej 60 %,
2 pkt. – od 3 cm do poniżej 5 cm,	2 pkt. – od 60 % do poniżej 80 %,
3 pkt. – 5 cm lub więcej	3 pkt. – 80 % lub więcej.

Po uzyskaniu wyników podstawowych badań laboratoryjnych (grupa krwi, morfologia, układ krzepnięcia), ciężarne włączano losowo, zgodnie z kolejnością hospitalizacji, do trzech grup:

- pierwsza grupa pacjentek (n=30), objęła ciężarne, którym podawano tylko oksytocynę, według najczęściej stosowanego w Klinice schematu: wlew kroplowy 5IU oksytocyny (Oxitocin – *Gedeon Richter*) w 500ml soli fizjologicznej, następnie dodawano 5IU na każde wchłonięte 100ml roztworu (razem 25IU oksytocyny) ze stopniowo zwiększaną prędkością do maksymalnie 32mIU/min (16 kropli/min) lub do osiągnięcia regularnej, dobrze nasilonej czynności skurczowej (3-4 skurcze/10 min).

- druga grupa (n=30) obejmująca ciężarne, poddane indukcji porodu wyłącznie stosowanym dopochwowo mizoprostolem (Cytotec – *Pharmacia Corporation*) w dawce 100µg (1/2 tabletki) co 4 godziny,
- trzecia grupa pacjentek (n=30), u których po dawce mizoprostolu (100µg dopochwowo) zastosowano po 4 godzinach oksytocynę według schematu stosowanego w grupie pierwszej.

W trakcie badania prowadzono protokół, w którym odnotowywano:

- § czas od rozpoczęcia interwencji lekarskiej do porodu,
- § konieczność zastosowania dodatkowych środków farmakologicznych (leków rozkurczowych, przeciwbólowych, antybiotykoterapii),
- § wystąpienie powikłań i objawów ubocznych,
- § wyniki badań dodatkowych (morfologia, układ krzepnięcia, wymaz z pochwy) w tym obecność klinicznych i laboratoryjnych wykładników infekcji. Do analizy nie włączono oznaczeń CRP (białko C-reaktywne) ze względu na zmianę metody oznaczania i wartości referencyjnych przez laboratorium w trakcie badania klinicznego. Obecność stanu zapalnego rozpoznawano, jeżeli stwierdzono leukocytozę powyżej 12 tys./ml i/lub gdy temperatura ciała była wyższa niż 37,2 st. C). Odnotowywano także obecność anemii u kobiet (poziom hemoglobiny mniejszy niż 11g/dl i/lub hematokryt poniżej 34%)
- § dane dotyczące martwo urodzonego noworodka (płeć, masa ciała oraz stopień maceracji przy porodzie),
- § czas hospitalizacji pacjentki,
- § analizę najczęstszych przyczyn śmierci płodu takich jak choroby matki (nadciśnienie w ciąży, cukrzyca ciężarnych, konflikt serologiczny), wady płodu oraz nieprawidłowości pępowiny i łożyska.

3.3 Analiza statystyczna.

W pierwszym etapie analizy w sposób opisowy scharakteryzowano włączone do badania populacje kobiet. Zmienne o charakterze ciągłym (wiek matki, masa ciała matki, wiek ciążowy, masa urodzeniowa i długość ciała płodu, czas trwania indukcji porodu) przedstawiono podając dla nich wartości minimalne, maksymalne, średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe. Zmienne skategoryzowane przedstawiono podając medianę, wartości minimalne, maksymalne, liczebności oraz wartości procentowe.

Przed testowaniem istotności różnic cech pomiędzy grupami, w stosunku do zmiennych o charakterze ciągłym oceniono ich rozkład testem Shapiro-Wilka.

W celu porównania zmiennych o rozkładzie zbliżonym do normalnego, po spełnieniu założenia jednorodności wariancji w 3 badanych grupach, zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA). W przypadku niespełnienia wymienionych założeń, istnienie różnic testowano nieparametrycznym testem ANOVA rang Kruskala-Wallisa.

Celem oceny skuteczności różnych form indukcji porodu oraz wpływu różnych czynników na czas porodu wykreślono krzywe Kaplana-Meiera. W krzywych tych stosowane tradycyjnie skumulowane proporcje przeżycia zastąpiono skumulowanymi proporcjami utrzymanych ciąż. Istotność różnic w obserwowanym przebiegu krzywych Kaplana-Meiera określono testem chi-kwadrat.

Za nieskuteczną indukcję porodu przyjęto nie wystąpienie porodu do 48 godzin od rozpoczęcia interwencji.

By możliwe było oszacowanie szansy wystąpienia porodu zastosowano także model regresji Coxa. Zaletą tej metody jest możliwość uwzględnienia wpływu wielu potencjalnych zmiennych zakłócających na obserwowany wynik końcowy badania.

Poziom istotności statystycznej przy porównywaniu wartości zmiennych został wyznaczony na poziomie $p < 0,05$. Obliczeń dokonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA (data analysis software system), version 7.1. firmy StatSoft, Inc. (2005).

4. WYNIKI

4.1 Analiza demograficzna.

Średni wiek ciężarnych w grupie pierwszej wyniósł 29,3 lat (zakres: 20-46), w drugiej 28,1 lat (zakres: 20-41), natomiast w trzeciej 30,5 lat (zakres: 22-43) [tab.IV]. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w wieku kobiet.

Tab.IV Średni wiek kobiet w badanych grupach.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Średni wiek kobiet [lata] średnia, SD <min – max>	29,3 (6,96) <20-46>	28,1 (6,19) <20-41>	30,5 (5,87) <22-43>	p* = 0,368

* test ANOVA

Badane grupy osób nie różniły się także pod względem masy ciała - średnia masa ciała kobiet ciężarnych wyniosła odpowiednio w grupie pierwszej 70,3kg (zakres 53-97), w drugiej 68,9kg (zakres 53-96) i w trzeciej 71,9kg (zakres 53 – 113kg) [tab.V].

Tab.V Średnia masa ciała kobiet w chwili przyjęcia do Kliniki.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Średnia masa ciała kobiet [kg] średnia, SD <min – max>	70,3 (11,97) <53-97>	68,9 (11,89) <53-96>	71,9 (13,4) <53-113>	p* = 0,722

* test ANOVA

Najwięcej pacjentek zamieszkiwało miasto powyżej 100 000 mieszkańców, co jest zgodne z lokalizacją i charakterystyką Kliniki Ginekologii i Położnictwa Septycznego CM UJ, w której przeprowadzono badanie [tab.VI].

Tab.VI Miejsce zamieszkania kobiet w badanych grupach.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Miejsce zamieszkania [n, %]				p*= 0,3098
wieś	13 (43,3)	12 (40,0)	7 (23,3)	
miasto <100 000	4 (13,3)	5 (15,7)	6 (20,0)	
miasto ≥100 000	13 (43,3)	13 (43,3)	17 (56,7)	

*test ANOVA rang Kruskala-Wallis

Grupy kobiet włączonych do badania nie różniły się istotnie także wykształceniem. Odsetek kobiet z wyższym wykształceniem wynosił odpowiednio: 23,3%, 10,0% i 26,7%, średnim: 15,7%, 3,3%, 40,%, zawodowym 53,3%, 46,7%, 20% oraz podstawowym 6,7%, 20% i 13,3% [tab.VII].

Tab.VII Stopień wykształcenia w analizowanych grupach.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Wykształcenie [n, %]				p*= 0,0629
podstawowe	2 (6,7)	6 (20,0)	4 (13,3)	
zawodowe	16 (53,3)	14 (46,7)	6 (20,0)	
średnie	5 (15,7)	7 (23,3)	12 (40,0)	
wyższe	7 (23,3)	3 (10,0)	8 (26,7)	

*test ANOVA rang Kruskala-Wallis

4.2 Wywiad położniczy

W badaniu nie stwierdzono znamienych różnic w czasie trwania ciąży kobiet poddanych różnej formie indukcji porodu. Mediana czasu trwania ciąży wyniosła odpowiednio dla trzech grup 30, 30 i 27 tygodni [tab.VIII].

Tab.VIII Czas trwania ciąży kobiet przy przyjęciu do Kliniki.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Czas trwania ciąży przy przyjęciu [tyg] mediana, (rozstęp kwartylowy) <min – max>	30 (11) <22-41>	30 (13) <22-41>	27 (5) <23-39>	p*=0,620

* - test ANOVA rang Kruskala-Wallis

Wykazano również, że rodność pacjentek nie różnicuje badane grupy [tab.IX]. Pacjentki objęte badaniem były średnio w drugiej ciąży, a obecny poród był średnio pierwszym porodem [tab. IX].

Tab.IX Rodność pacjentek w badanych grupach.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Ciąża [tyg] mediana, (rozstęp kwartyłowy) <min – max>	2 (3) <1-9>	2 (2) <1-7>	1 (1) <1-5>	p*=0,122
Poród [tyg] mediana, (rozstęp kwartyłowy) <min – max>	1 (2) <1-8>	1 (2) <1-7>	1 (1) <1-5>	p*=0,439

* - test ANOVA Kruskala-Walisa

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w liczbie przebytych poronień [tab.X]. Odsetek przebytych dwóch lub więcej poronień w grupach wyniósł odpowiednio: 6,7 %, 0 % oraz 3,3 % [tab.X].

Tab.X Liczba przebytych poronień w analizowanych grupach.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Liczba przebytych poronień: [n, %]				
0	20 (66,7)	24 (80,0)	25 (83,3)	p* = 0, 254
1	8 (26,7)	6 (20,0)	4 (13,3)	
2 i więcej	2 (6,7)	0 (0,0)	1 (3,3)	

* - test ANOVA Kruskala-Walisa

4.3 Powikłania aktualnej ciąży.

W pracy analizowano także możliwe powikłania występujące w przebiegu ciąży. Nadciśnienie ciążowe stwierdzono u 6 kobiet w każdej z grup. Cukrzycę ciążarnych rozpoznano u jednej kobiety zarówno w grupie pierwszej, gdzie stosowano tylko oksytocynę, jak i w drugiej grupie, gdzie podawano mizoprostol. Natomiast w trzeciej grupie, w której podawano mizoprostol i następnie wlew z oksytocyną, cukrzycę rozpoznano u dwóch pacjentek. Konflikt serologiczny w zakresie RhD potwierdzony

dotatnim pośrednim odczynem Coombsa wykazano odpowiednio u 1, 2 i 1 pacjentki w badanych grupach. Analiza występowania objawów klinicznych i laboratoryjnych stanu zapalnego oraz anemii nie wykazała statystycznie znamienych różnic między grupami [tab.XI].

Tab.XI Obecność powikłań ciąży w analizowanych grupach.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Nadciśnienie	6 (20,0)	6 (20,0)	6 (20,0)	p* =1,0
Cukrzyca	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,6)	p* =0,355
Konflikt serologiczny	1 (3,3)	2 (6,6)	1 (3,3)	p* = 0,770
Obecność stanu zapalnego [n, (%)]	16 (53,3)	8 (26,7)	9 (30,0)	p* =0,0674
Anemia [n, (%)]	7 (23,3)	5 (16,7)	5 (16,7)	p* =0,751

* - test ANOVA Kruskala-Walisa

Biorąc pod uwagę fakt, że znaczną rolę w etiologii wewnątrzmacicznego obumarcia płodu odgrywa czynnik infekcyjny, w badaniu oceniono wyniki mikrobiologiczne wymazu z szyjki macicy i pochwy.

Najczęściej dodatni wynik badania mikrobiologicznego stwierdzano u kobiet ciężarnych z grupy drugiej (29,5 %), natomiast rzadziej w grupie pierwszej i trzeciej, odpowiednio: 27,9 % i 25,2 % badanych. Uzyskane różnice nie są statystycznie istotne [tab.XII].

Tab.XII Pozytywny wynik badania mikrobiologicznego wymazu z pochwy i szyjki macicy w badanych grupach.

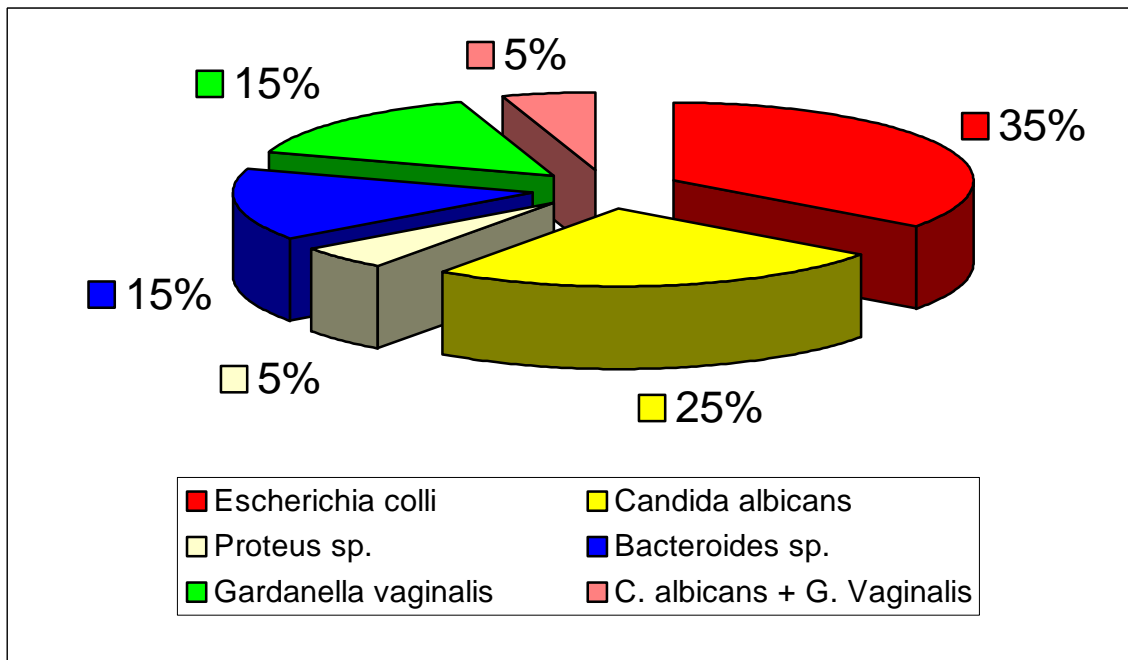
	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Pozytywny wynik badania mikrobiologicznego [n, %]	6 (20,0)	8 (26,7)	7 (23,3)	p# = 0,830

- test ANOVA Kruskala-Wallisa

Najczęstszym czynnikiem infekcyjnym były: *Escherichia coli* (35%) oraz *Candida albicans* (25 %). W badaniu zidentyfikowano także *Bacterioides sp.* (15%),

Gardanellę vaginalis (15%) oraz rzadko Proteus sp. (5%) [ryc.1]. Częstość infekcji i rodzaj patogenu u ciężarnych w badanych grupach nie były istotne statystycznie.

Ryc.1 Wynik badania mikrobiologicznego wymazu z pochwy i szyjki macicy.



4.4 Badanie położnicze.

Oceniane w badaniu położniczym skrócenie szyjki macicy nie różniło się statystycznie istotnie między grupami. Mediana dla wszystkich trzech grup wyniosła 50% [tab. XIII].

Tab.XIII Skrócenie szyjki macicy – przy przyjęciu.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
% stopień skrócenia szyjki macicy mediana, (rozstęp kwartyłowy) <min – max>	50,0% (55,0) <20-100>	50,0% (60,0) <0-100>	50,0% (35,0) <0-100>	p* = 0,498

* - test ANOVA Kruskala-Walisa

Nie wykazano również statystycznie istotnych różnic w stopniu rozwarcia szyjki macicy pomiędzy badanymi grupami [tab XIV].

Tab.XIV Stopień rozwarcia szyjki macicy – przy przyjęciu.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Rozwarcie szyjki macicy (w cm) mediana, rozstęp kwartyłowy <min – max>	1,25 (1,50) <0-6>	1,5 (1,50) <0-8>	1,0 (2,0) <0-5>	p* = 0,883

* - test ANOVA rang Kruskala-Walisa

Analizując łącznie stopień skrócenia szyjki macicy oraz rozwarcie szyjki macicy w oparciu o zmodyfikowany indeks prognostyczny według Bishopa nie stwierdzono statystycznie znaczących różnic między badanymi grupami [tab. XV].

Tab.XV Zmodyfikowana skala Bishopa – przy przyjęciu.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 244]	Grupa III [n = 123]	Istotność
Zmodyfikowana skala Bishopa mediana, (rozstęp kwartyłowy) <min – max>	2,5 (1,5) <0-6>	2,0 (3,0) <0-6>	2,0 (2,0) <0-6>	p* = 0,937

* - test ANOVA rang Kruskala-Walisa

Przy przyjęciu oceniano także stan pęcherza płodowego. Odpływanie płynu owodniowego stwierdzono odpowiednio w I, II i III grupie w 16,7%, 10% i 6,7%. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie [tab. XVI].

Tab.XVI Stan pęcherza płodowego przy przyjęciu w analizowanych grupach.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Odpływanie płynu owodniowego [n, (%)]	5 (16,7)	3 (10,0)	2 (6,7)	p* = 0,459

- test ANOVA Kruskala-Walisa

4.5 Charakterystyka martwo urodzonych noworodków.

Masa urodzeniowa wyniosła średnio w grupach I, II i III: 1517g, 1431g i 1028g, a średnia długość ciała odpowiednio 36,8cm, 37,1cm, 32,8cm. Uzyskane różnice nie są

istotne statystycznie [tab. XVII]. Urodzone 43 płody (47%) były płci męskiej, a 47 płodów (53%) – płci żeńskiej.

Tab.XVII Charakterystyka martwo urodzonych noworodków.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Masa urodzeniowa [g] średnia, SD <min – max>	1517 (1127,4) <400-4600>	1431 (1084,9) <410-4400>	1028 (832,8) <200-3100>	p* = 0,141
Długość ciała [cm] średnia, SD <min – max>	36,8 (11,25) <20-60>	37,1 (10,89) <22-59>	32,8 (9,95) <20-58>	p* = 0,211
Stopień maceracji mediana, rozstęp kwartyłowy <min – max>	1 (3) <0-3>	2 (3) <0-3>	2 (3) <0-3>	p# = 0,066

* test ANOVA; # test ANOVA Kruskala - Wallisa

Po porodzie odnotowywano także obecność wad wrodzonych, patologię łożyska i sznura pępowinowego. Najczęstszą patologią był węzeł prawdziwy, który stwierdzono w 7 przypadkach. Wady płodu stwierdzono w 16 przypadkach [tab.XVIII].

Tab.XVIII Obserwowana patologia płodu, łożyska i pępowiny.

Patologia	[n, %]
Węzeł prawdziwy pępowiny	7 (7,8%)
Liczne wady płodu	6 (6,7%)
Przedwczesne odklejanie łożyska	2 (2,2%)
Wady układu kostnego	2 (2,2%)
Przepuklina oponowo-rdzeniowa	2 (2,2%)
Obrzęk uogólniony	2 (2,2%)
Zespół Pottera	1 (1,1%)
Chondrodysplazja	1 (1,1%)
Bezczaszkwiec	1 (1,1%)
Przepuklina pępowinowa	1 (1,1%)

Obserwowane różnice między grupami w liczbie wad wrodzonych oraz konfliktu pępowinowego nie są istotne statystycznie [tab. XIX].

Tab.XIX Analiza wad wrodzonych i patologii sznura pępowinowego.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Wady wrodzone [n, (%)]	5 (16,7)	5 (16,7)	6 (20,0)	p* = 0,591
Konflikt pępowinowy [n, (%)]	3 (10,0)	1 (3,3)	3 (10,0)	p* = 0,541

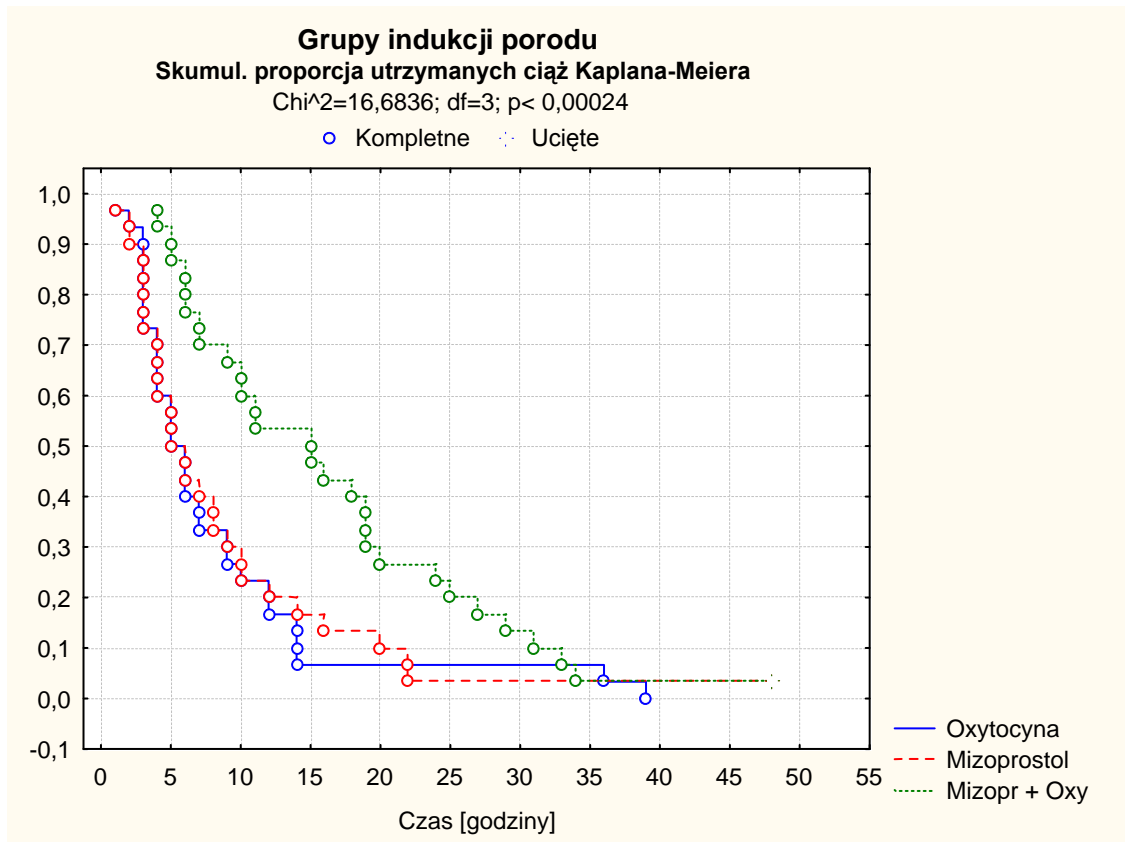
- test ANOVA Kruskala-Walisa

4.5 Skuteczność stosowanej formy indukcji porodu w badanych grupach.

Skuteczna indukcja porodu wiązała się z jak najkrótszym czasem mierzonym od momentu zastosowania badanego środka do momentu urodzenia noworodka. Obserwację przerywano, jeżeli czas indukcji porodu przekraczał 48 godzin, stosując wówczas inne formy indukcji porodu np. rozszerzenie kanału szyjki i/lub przebicie pęcherza płodowego. W badaniu wystąpiły tylko dwa takie zdarzenia, w II i III grupie.

Porównując skuteczność badanych metod indukcji porodu wyrażoną kumulowaną proporcją utrzymanych ciąż w czasie 48 godzin od chwili rozpoczęcia interwencji, zaobserwowano, że indukcja porodu mizoprostolem z następowym wlewem kroplowym z oksytocyną była najmniej efektywna [Ryc.2].

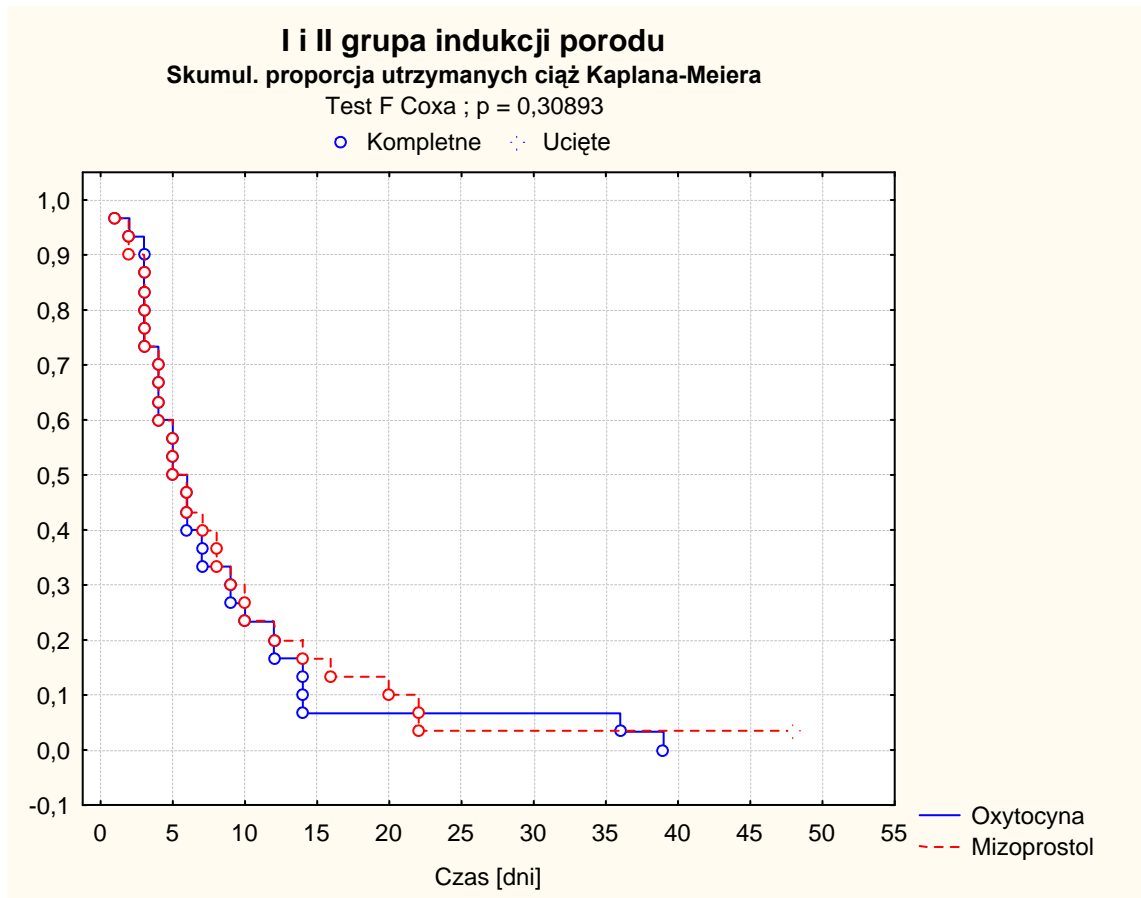
Ryc. 2 Wykres zależności utrzymania ciąży od zastosowanej formy indukcji porodu w czasie 48 godzin (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż)



Średni czas trwania porodu w grupie pacjentek indukowanych wlewem z oksytocyną wyniósł 8,76 godziny, w grupie II, gdzie podawano pacjentkom sam mizoprostol – 8,97 godziny, a w grupie III pacjentek, u których stosowano mizoprostol z następnym wlewem oksytocyny średni czas indukcji porodu wyniósł 16,43 godziny. Do średniej nie włączono dwóch przypadków, gdzie czas indukcji przekroczył 48 godzin.

Podawanie samego mizoprostolu jest metodą o porównywalnej skuteczności jak stosowanie wlewu kroplowego z oksytocyną, co stwierdzono w testach post-hoc, uzyskując różnice nieistotne statystycznie [ryc.3]

Ryc. 3 Wykres zależności utrzymania ciąży w grupie I i II w czasie 48 godzin (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż)



Poddano analizie czynniki mogące wpływać na czas indukcji porodu, zwłaszcza stan położniczy: skrócenie i rozwarcie szyjki macicy określone indeksem prognostycznym zmodyfikowanej skali Bishopa oraz stan pęcherza płodowego. W celu wykazania wpływu określonych czynników w badanych grupach wykorzystano model regresji proporcjonalnej Cox'a. Stwierdzono, że stan szyjki macicy – skrócenie, rozwarcie, jak i ocena w zmodyfikowanej skali Bishopa znamienne statystycznie wpływają na czas indukcji porodu. Zwiększenie rozwarcia szyjki macicy o 1cm powoduje skrócenie czasu indukcji 1,44 – krotnie, a każdy dodatkowy punkt w skali Bishopa skraca czas 1,84 – krotnie. [tab.XX].,

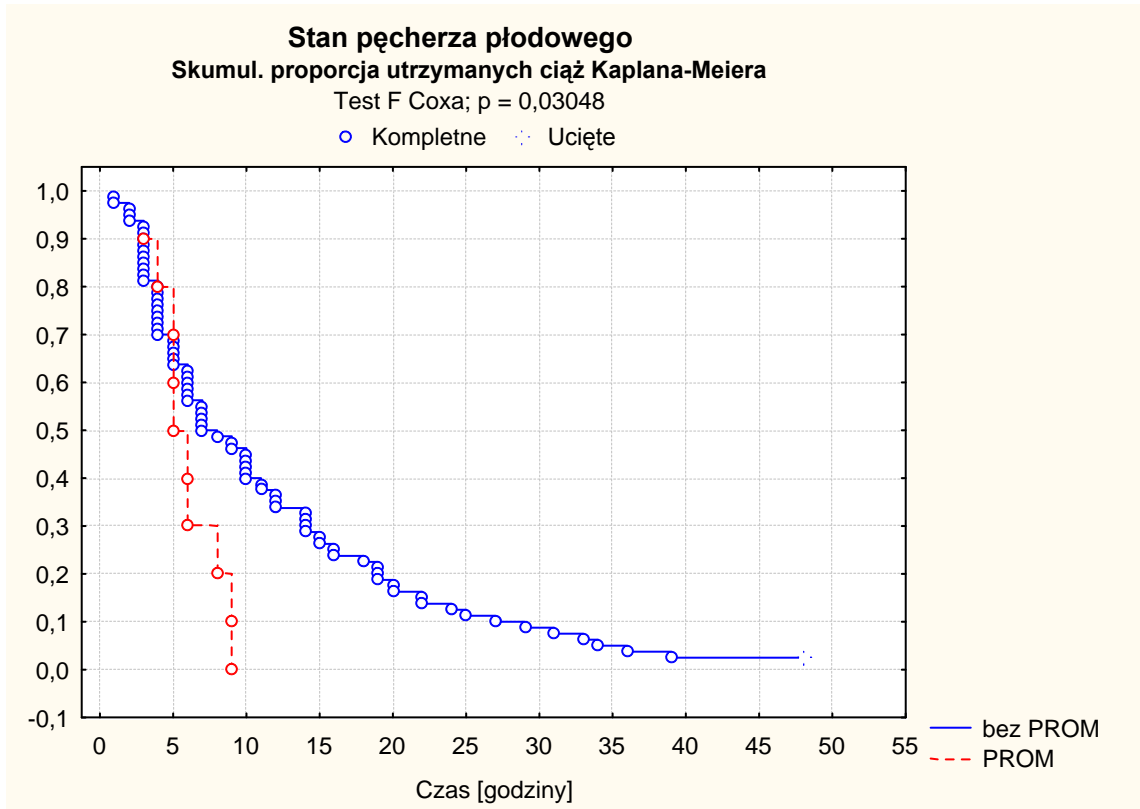
Tab.XX Wpływ stanu szyjki macicy na czas indukcji porodu.

	HR*	Istotność
Skrócenie [10%]	1,22	p < 0,001
Rozwarcie [cm]	1,44	p = 0,003
Zmodyfikowany Indeks Bishopa [pkt]	1,84	p <0,001

* **HR** -hazard ratio; model regresji proporcjonalnej Cox'a

Stan pęcherza płodowego jest również silnym czynnikiem decydującym o przebiegu porodu. Zaobserwowano, że czas trwania indukcji porodu u pacjentek z odpływaniem płynu owodniowego (PROM*) jest około dwukrotnie krótszy niż u pacjentek z zachowanym pęcherzem płodowym (bez PROM). Różnica jest istotna statystycznie (HR- 2,05, p=0,042) [Ryc. 4].

Ryc. 4 Wykres zależności utrzymania ciąży od stanu pęcherza płodowego w czasie 48 godzin (kumulowane proporcje utrzymanych ciąży)



* PROM – *Preterm Rupture Of Membranes* (przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego)

We wcześniejszej analizie, wykazano, że grupy pacjentek nie różnią się istotnie w zakresie stanu położniczego, zatem czynnik ten nie wpływa na różnicę w czasie indukcji porodu w badanych grupach.

Analizując dane demograficzne takie jak miejsce zamieszkania, wykształcenie, masa ciała nie zaobserwowano ich istotnego wpływu na czas indukcji porodu. [tab.XXI].

Tab.XXI Wpływ czynników demograficznych na czas indukcji porodu.

	HR*	Istotność
Wiek [lata]	1,04	p = 0,055
Miejsce zamieszkania	0,96	p = 0,764
Wykształcenie	0,96	p = 0,704
Masa ciała [kg]	0,99	p = 0,685

HR -*hazard ratio*; model regresji proporcjonalnej Cox'a

Rodność pacjentki, a więc liczba przebytych ciąży i porodów znamienne statystycznie wpływają na skrócenie czasu indukcji porodu ciąży obumarłej. Przebyte poronienia nie są czynnikiem istotnym statystycznie [tab. XXII].

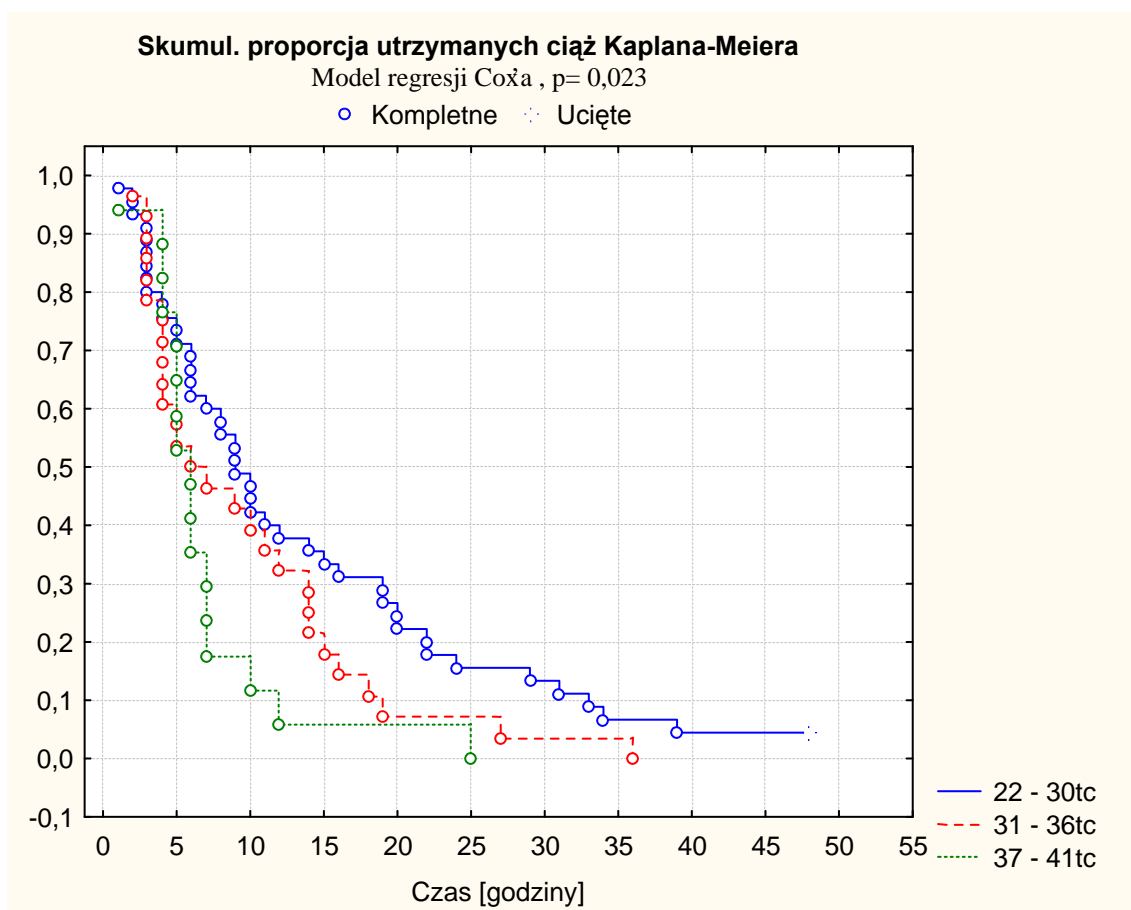
Tab.XXII Wpływ rodności na czas indukcji porodu.

	HR*	Istotność
Ciąża	1,24	p = 0,007
Poród	1,21	p = 0,022
Przebyte poronienia	1,46	p = 0,107

HR -*hazard ratio*; model regresji proporcjonalnej Cox'a

Zawansowanie ciąży i związana z tym wielkość płodu są czynnikami pozytywnie wpływającymi na czas indukcji porodu. Obserwowane różnice dla czasu trwania ciąży są istotne statystycznie (HR- 1,05, p= 0,023) co prezentują krzywe Kaplana-Meiera [Ryc. 5].

Ryc. 5 Wykres zależności utrzymania ciąży od czasu trwania ciąży w czasie 48 godzin (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż)



Podobnie masa urodzeniowa i długość ciała płodu są czynnikami, które istotnie statystycznie wpływają na czas indukcji porodu [tab. XXIII]. Maceracja płodu, obecność wad wrodzonych i konfliktu pępowinowego natomiast nie ma znaczenia statystycznego [tab. XXIII].

Tab.XXIII Wpływ wielkości płodu oraz patologii płodu na czas indukcji porodu.

	HR*	Istotność
Masa urodzeniowa [g]	1,0002	p = 0,009
Długość ciała [cm]	1,02	p = 0,015
Stopień maceracji	0,90	p = 0,168
Wady płodu	1,19	p = 0,488
Konflikt pępowinowy	1,29	p = 0,523

* **HR** -*hazard ratio*; model regresji proporcjonalnej Cox'a

Podobnie jak dla stanu położniczego, we wcześniejszej analizie, wykazano, że grupy pacjentek nie różnią się znamienne w zakresie danych dotyczących płodu, zatem czynniki te nie wpływają na różnicę w czasie indukcji porodu w badanych grupach.

Poddano również porównaniu jak powikłania aktualnej ciąży modyfikują czas porodu. Czynniki ujęte w analizie: nadciśnienie, cukrzyca, konflikt serologiczny oraz anemia nie wpływają istotnie statystycznie na indukcję porodu.

Stan zapalny obecny w drogach rodnych jest sytuacją kliniczną, która potencjalnie może wpływać na czas indukcji porodu, gdyż produkowane wówczas cytokiny wpływają na czynność skurczową mięśnia macicy. Poddano zatem analizie ewentualny wpływ obecności wykładników infekcji na czas trwania porodu. W porównaniu uwzględniono leukocytozę, oraz temperaturę ciała. Nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych.

4.6 Efekty uboczne stosowanej metody indukcji porodu.

W badaniu obserwowano także możliwe efekty uboczne podczas stosowania określonej metody indukcji porodu.

U pacjentek poddanych indukcji porodu wyłącznie oksytocyną najczęstszymi niepożądanymi objawami były bóle brzucha, nudności i wymioty (6,7%), duszność (3,3%) oraz stwierdzana podczas rutynowego badania tętna tachykardia (3,3%).

U ciężarnych z tej grupy nie stwierdzano żadnych przypadków uderzeń gorąca [tab.XXIV].

W grupie kobiet otrzymujących wyłącznie mizoprostol odmiennie prezentują się efekty uboczne - najczęściej stwierdzano uderzenia gorąca oraz bóle brzucha (6,7%), natomiast nie zaobserwowano tachykardii [tab. XXIV].

Terapia przy użyciu mizoprostolu i następowego wlewu kroplowego z oksytocyną najczęściej skutkowałą wystąpieniem nudności i wymiotów (10,0%). Dość często stwierdzano także bóle brzucha, tachykardię i uderzenia gorąca. Nadmierna czynność skurczowa, definiowana jako częstość skurczów przekraczająca 6 na 10 min była stwierdzana odpowiednio u 6,7%, 3,3% i 6,7% pacjentek [tab. XXIV].

Uzyskane różnice w częstości objawów ubocznych i nadmiernej czynności skurczowej nie są jednak istotne statystycznie [tab. XXIV].

Tab.XXIV Efekty uboczne stosowanej formy indukcji porodu w badanych grupach.

Efekty Uboczne	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 30]	Grupa III [n = 30]	Istotność
Tachykardia [n, %]	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (3,3)	$p^{\#} = 0,603$
Duszność [n, %]	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	$p^{\#} = 0,603$
Nudności i/lub wymioty [n, %]	2 (6,7)	1 (3,3)	3 (10,0)	$p^{\#} = 0,589$
Bóle brzucha [n, %]	2 (6,7)	2 (6,7)	1 (3,3)	$p^{\#} = 0,811$
Uderzenia gorąca [n, %]	0 (0,0)	2 (6,7)	1 (3,3)	$p^{\#} = 0,360$
Tachysystole [n, %]	2 (6,7)	1 (3,3)	2 (6,7)	$p^{\#} = 0,811$

- test ANOVA Kruskala-Wallisa;

Zbadano także różnice w czasie hospitalizacji po porodzie między grupami pacjentek. Mediana czasu hospitalizacji wyniosła we wszystkich grupach dwa dni. Różnice są nieistotne statystycznie [tab.XXV].

Tab.XV Czas hospitalizacji pacjentek po porodzie.

	Grupa I [n = 30]	Grupa II [n = 244]	Grupa III [n = 123]	Istotność
Czas hospitalizacji po porodzie mediana, rozstęp kwartyłowy <min – max>	2,0 (1,0) <1-5>	2,0 (0,0) <1-3>	2,0 (1,0) <1-6>	p* = 0,103

* - test ANOVA rang Kruskala-Walisa

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Ciąża obumarła jest nie tylko tragedią osobistą, ale i poważnym problemem medycznym i społecznym, czego dowodem są statystyki wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, które występuje z częstością od 1,0 do 7,7 na 1000 porodów (2-4, 6, 7).

Względy psychologiczne, zagrożenie koagulopatią oraz czynniki ekonomiczne przemawiają za szybkim ukończeniu ciąży obumarłej.

W literaturze zaleca się wiele różnych schematów postępowania, będących często wynikiem analiz indukcji porodów ciąż żywych. Dodatkowo stosowane metody różnią się dawkowaniem podawanych leków. Brakuje ujednoczonego standardu opracowanego dla ciąży obumarłej, który uwzględniałby skuteczność danej metody, stan położniczy ciężarnej (dojrzałość szyjki macicy, czas trwania ciąży), optymalny komfort dla pacjentki, a także aspekty ekonomiczne.

W II i III trymestrze ciąży obecnie preferuje się różne formy farmakologicznej indukcji porodu, a w przypadku ich niepowodzenia zastosowanie metod zabiegowych. Wśród wielu schematów postępowania w ciąży obumarłej najczęściej stosuje się oksytocynę we wlewie kroplowym, prostaglandyny i ich analogi w różnych postaciach (tabletki dopochwowe, żel do szyjki macicy lub dopochwowy, dożylnie lub doszyjkowo we wlewie) oraz ewentualnie następowe podanie oksytocyny.

W praktyce klinicznej w Klinice Ginekologii i Położnictwa Septycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego najszerszej stosowanymi metodami farmakologicznej indukcji porodu są: wlew kroplowy z oksytocyną we wzrastających dawkach, prostaglandyny stosowane dopochwowo oraz połączenie tych dwóch metod: prostaglandyny (dinoproston lub mizoprostol) podawane dopochwowo celem preindukcji porodu (przygotowania szyjki macicy) oraz następowy wlew kroplowy z oksytocyną według schematu wzrastających dawek.

Oksytocyna jest najpowszechniej stosowanym lekiem w celu wywołania czynności skurczowej mięśnia macicy. Jej dawkowanie jest uzależnione głównie od wrażliwości mięśniówki. W przypadku ciąży obumarłej po 22. tygodniu ciąży zmniejszona reaktywność macicy na oksytocynę wiąże się z koniecznością stosowania większych dawek w celu indukcji porodu (12, 39).

Skutecznym sposobem indukcji porodu ciąży obumarłej jest zastosowanie prostaglandyn. Mogą one przyspieszać proces dojrzewania szyjki macicy niezależnie od stymulacji czynności skurczowej mięśnia macicy (13). Obecnie jedynymi środkami zatwierdzonymi do stosowania w celu preindukcji są analogi prostaglandyny E₂ (dinoproston). Kilka lat temu wśród prostaglandyn dostępnych w położnictwie pojawił się mizoprostol, lek zarejestrowany w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, będący analogiem prostaglandyny E₁. Mimo, że producent nie zaleca stosowania tego leku do celów położniczych, to jednak w wielu pracach klinicznych wykazano, że stosowany dopochwowo jest co najmniej tak samo skuteczny lub nawet skuteczniejszy niż dinoproston (25, 26).

Do badania włączono 90 kobiet ciężarnych hospitalizowanych z rozpoznaniem ciąży obumarłej w Klinice Ginekologii i Położnictwa Septycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie od 1 stycznia 2005 roku do 31 grudnia 2007 roku. W sposób losowy pacjentki przydzielono do trzech grup badawczych, w których stosowano następujące formy farmakologicznej indukcji porodu:

- Grupa I (n=30) – pacjentki, którym podawano wyłącznie wlew kroplowy z oksytocyną,
- Grupa II (n=30) – pacjentki, którym podawano wyłącznie mizoprostol,
- Grupa III (n=30) – pacjentki, u których po podaniu mizoprostolu zastosowano wlew kroplowy z oksytocyną.

Analizując podstawowe dane demograficzne stwierdzono, że pacjentki w poszczególnych grupach nie różniły się średnią wieku, która mieściła się w zakresie 28,1 – 30,5 lat [tab. IV]. Częstość wewnątrzmacicznego obumarcia płodu zwiększa się z wiekiem kobiet, zwłaszcza po ukończeniu 35 roku życia (58-61). Jednocześnie z wiekiem wydłuża się czas porodu (62, 63). W pracy stwierdzono, że wiek pacjentki jest czynnikiem, którego wpływ na czas indukcji porodu jest granicznie znamiennej statystycznie, co potwierdzają wyniki badania J. M. Crane i wsp. (63) Jednakże F. M. Reis i wsp. takiej zależności nie potwierdzili (64).

W analizowanym badaniu wykazano, że masa ciała matki nie ma istotnego wpływu na skuteczność indukcji porodu. Odmiennie wyniki uzyskał J. M Crane i wsp., według którego niższa masa ciała wiąże się z większym odsetkiem skutecznej indukcji w ciągu 48 godzin (63).

Otyłość jest niezależnym czynnikiem, który nawet dwukrotnie zwiększa ryzyko obumarcia płodu, co wykazano w wielu analizach (60, 65, 66). W badaniu średnia masa

ciała kobiet mieściła się w zakresie 68,9kg – 71,9kg, a różnice między grupami nie były znamienne statystycznie [tab. V].

Niski status socjoekonomiczny, który często powiązany jest z miejscem zamieszkania oraz wykształceniem, jest także przyczyną zwiększonego ryzyka wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Ten fakt wiąże się z niedostatecznym nadzorem prenatalnym i dostępem do opieki medycznej (58, 66, 67). W analizowanym badaniu stwierdzono, że większość pacjentek zamieszkiwało miasto powyżej 100 000 mieszkańców, co wynikało z lokalizacji i charakterystyki ośrodka, w którym przeprowadzono badanie [tab. VI]. W materiale przeważały kobiety nie posiadające wyższego wykształcenia [tab. VII]. W badaniu nie wykazano jednak, by powyższe czynniki wpływały na czas indukcji porodu, co zgodne jest z obserwacjami J. M. Crane i wsp. (63).

Wiele chorób, które mogą wikłać ciążę, jest związanych ze zwiększonym ryzykiem obumarcia płodu. Na wyniki neonatologiczne ma wpływ coraz lepsza opieka prenatalna i odpowiednie leczenie pacjentek dotkniętych takimi schorzeniami jak nadciśnienie w ciąży oraz cukrzyca ciążowych. Szacuje się, że choroby matki są przyczyną ok. 10% niepowodzeń (60). Pomimo szeroko prowadzonego programu opieki nad kobietą ciążarną, cukrzyca typu I i II nadal zwiększa ponad dwukrotnie ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodu (66, 68). Interesujący jest fakt, że odpowiednio leczona cukrzyca ciążowych nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmierci płodu (60, 69). W badaniu cukrzyca ciążowa była rozpoznana u 4 (4,4%) pacjentek. Podobnie nadciśnienie w ciąży może być przyczyną wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, gdzie ryzyko takiego niepowodzenia rośnie ok. półtorakrotnie (66, 70). Stan przedzucawkowy wiąże się nawet z prawie trzykrotnym wzrostem ryzyka wewnątrzmacicznej śmierci płodu (66, 70). W wielu krajach nadciśnienie jest najczęstszą przyczyną zgonów matek, a według WHO jest także jedną z głównych przyczyn śmiertelności i zachorowalności okołoporodowej noworodków i odpowiada za ok. 25% wszystkich zgonów noworodków w okresie okołoporodowym (71). Istotnie nadciśnienie ciążowe było najczęściej obserwowanym powikłaniem ciąży, które rozpoznano u 18 (20%) pacjentek włączonych do badania.

Konflikt serologiczny w zakresie RhD, który w dobie obowiązkowo prowadzonej profilaktyki, rzadko jest przyczyną wewnątrzmacicznej śmierci płodu (60), stwierdzono u 4 (4,4%) kobiet uczestniczących w badaniu.

Grupy pacjentek nie różniły się w zakresie częstości występowania cukrzycy, nadciśnienia ciążowego i konfliktu serologicznego w zakresie Rh. Również te czynniki nie wpływały znamienne na czas indukcji porodu.

Patologię sznura pępowinowego – węzeł prawdziwy pępowiny, stwierdzono u 7 (7,8%) pacjentek w badanych grupach. Ta patologia jest często wymienianą przyczyną zgonu płodu (5, 10, 60). Jednak sama obecność węzła prawdziwego czy innego konfliktu pępowinowego nie wystarcza do potwierdzenia przyczyny śmierci, gdyż taka nieprawidłowość może dotyczyć nawet 30% niepowikłanych ciąż (60). W badaniu M. H. Incerpi i wsp. patologię sznura pępowinowego uznano za przyczynę ok. 15% przypadków wewnątrzmacicznej śmierci płodu (10).

Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa wady wrodzone, malformacje, dysplazje lub zespoły genetyczne są stwierdzane nawet u 35% płodów poddanych badaniu sekcijnemu (60, 72, 73). Tylko w 25% przypadków rozpoznawane są zaburzenia chromosomalne, u pozostałych płodów obecny jest prawidłowy kariotyp (60). Możliwe jest jednak, że wiele nieprawidłowości genetycznych nie jest identyfikowanych w tradycyjnej analizie cytogenetycznej. W pracy M. H. Incerpi i wsp. obejmującej 745 przypadków wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, wady obecne były u 19,8% płodów. Podobny odsetek wad – 17,8%, stwierdzono w przeprowadzonym badaniu, przy czym najczęściej rozpoznawano mnogie wady.

Wiele patologii łożyska i błon płodowych takich jak: błoniasty przyczep naczyń, naczynia błędzące, taśmy owodni, zakrzepica pępowiny, może być odpowiedzialnych za przedporodowe obumarcie płodu (5, 60). Wśród tych powikłań jednak przedwczesne odklejenie łożyska jest najczęstszym problemem, gdyż dotyczy ono od 0,5% do 1,5% ciąż (74) i według R. C. Fretts może być przyczyną zgonu płodu nawet w 14-18% przypadków (66, 75, 76). W pracy M. H. Incerpi i wsp. oddzielenie łożyska obserwowano w 5% obumarłych ciąż. Natomiast w przeprowadzonym badaniu farmakologiczną indukcję porodu przeprowadzono u 2 (2,2%) pacjentek z rozpoznaniem przedwczesnym odklejeniem łożyska. Do analizy nie włączono pacjentek, które ze względu na nagły stan, najczęściej krwawienie i zaburzenia krzepnięcia, wymagały operacyjnego zakończenia ciąży.

Badane grupy nie różniły się znamienne w zakresie obserwowanych wad płodu, patologii łożyska i pępowiny [tab. XIX] i czynniki te nie wpływały istotnie na czas indukcji porodu.

Według danych z piśmiennictwa infekcje są przyczyną około 10 – 25% przypadków wewnątrzmacicznej śmierci płodu (60, 77, 78). W krajach rozwijających się wskaźnik ten jest jeszcze wyższy. Dodatkowo dokładna ocena przyczyn infekcyjnych utraty ciąży jest utrudniona przez niedostateczną lub nawet brak identyfikacji mikrobiologicznej. Tak jak w przypadku każdej przyczyny przedporodowego obumarcia płodu, także tu należy rozróżnić przyczynowość od współwystępowania. Prawie stuprocentową pewnością, że przyczyną niepowodzenia jest infekcja, można uzyskać, jeżeli stwierdzi się dodatnie wyniki badań mikrobiologicznych łącznie z potwierdzeniem histopatologicznym obecności zmian zapalnych w tkankach płodu (60). Niewystarczającym dowodem jest obecność serologicznych objawów stanu zapalnego ani dodatnie wyniki posiewów z dróg rodnych (60). Do obumarcia płodu mogą prowadzić infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze jak i pierwotniakowe. Dokładne określenie, w jakim stopniu zakażenia wirusowe są odpowiedzialne za śmierć płodu nie jest możliwe ze względu na brak systematycznych badań. Trudna jest też hodowla wirusów. Z danych w piśmiennictwie wynika, że prawdopodobnie infekcja parwowirusem B19 jest najczęstszą przyczyną wirusową wewnątrzmacicznego obumarcia płodu (79-81), zwłaszcza w I i II trymestrze ciąży (79). Inne wirusy wymieniane w literaturze to cytomegalowirus, Coxackie virus (A i B), rzadko echowirusy, enterowirusy, wirus ospy wietrznej i półpaśca, odry, różyczki i świnki (60). Infekcja bakteryjna jest często uważana za przyczynę umieralności zarówno wewnątrzmacicznej jak i poporodowej noworodków (78). Do zakażenia płodu może dojść wskutek infekcji wstępującej z dróg rodnych przez błony płodowe i płyn owodniowy. Najczęściej identyfikowane bakterie obejmują *Escherichię colli*, *Klebsiellę*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* i *Bacteroides* (60, 77, 78). Niektóre bakterie jak *Listeria monocytogenes* mogą zakażać płód drogą krwi, przez łożysko (60). Pozostałe mikroorganizmy jak grzyby czy pierwotniaki okazjonalnie są przyczyną wewnątrzmacicznej śmierci płodu. Krętek błady, czynnik etiologiczny kiły, może przekroczyć łożysko w II i III trymestrze ciąży i spowodować obumarcie płodu zarówno poprzez bezpośrednie zakażenie jak i przez łożyskową waskulopatię (60, 77). Inne choroby wywołane przez krętki jak borelioza czy leptospiroza też mogą być zagrożeniem dla płodu (60). Spośród pierwotniaków największe znaczenie ma zakażenie *Toxoplasma gondii*, które może być przyczyną wewnątrzmacicznego obumarcia płodu nawet w 5% w II i III trymestrze ciąży (60, 78).

W przeprowadzonym badaniu dodatnie wskaźniki stanu zapalnego stwierdzono u 37,8% pacjentek, a pozytywny wynik badania bakteriologicznego u 13,1% pacjentek. Interesujący jest fakt, że najczęściej identyfikowaną bakterią była *Escherichia coli* – w 35%. Obserwacje innych badaczy wskazują, że ta bakteria jest najczęściej izolowanym patogenem z tkanek martwych noworodków (78, 82). Drugi w badaniu, często izolowany w posiewie z pochwy patogen, *Candida albicans* (25%), rzadko jest przyczyną obumarcia płodu (78, 83).

Obecność wskaźników stanu zapalnego i dodatnie posiewy z dróg rodnych nie różnicowały badane grupy. Te czynniki nie miały także wpływu na czas indukcji porodu.

Zastosowanie prostaglandyn w celu preindukcji i indukcji porodu jest dużym postępem w położnictwie. Celem pracy było porównanie skuteczności trzech różnych metod indukcji porodu w ciąży obumarłej po 24 tygodniu ciąży: mizoprostolu - analogu prostaglandyny E₁, oksytocyny we wzrastających dawkach, oraz połączenia tych związków- mizoprostolu i następnie oksytocyny we wlewie kroplowym.

W badaniu wykazano wysoką skuteczność mizoprostolu jak i wlewu z oksytocyną we wzrastających dawkach. Jednak połączenie tych metod wiązało się ze statystycznie gorszą skutecznością.

W piśmiennictwie podkreśla się fakt, że nie istnieje złoty standard postępowania w późnej ciąży obumarłej. Na całym świecie prowadzi się badania z użyciem różnych leków. Analizuje się zarówno różne drogi podania jak i różne dawki. Mizoprostol zastosowano po raz pierwszy w celu indukcji porodu w ciąży obumarłej w 1987 roku w Brazylii (32, 84). Od tego czasu rozpowszechniło się stosowanie mizoprostolu w celach położniczych. W piśmiennictwie znajdziemy dziesiątki badań, rekomendacji zastosowań, przeglądów i meta-analiz poświęconych zastosowaniu tego leku do indukcji porodu w ciążach żywych. Niestety brakuje zgodności wśród autorów odnośnie dawki i częstości podawania mizoprostolu w celu zakończenia ciąży w II i III trymestrze ciąży. Niewiele istnieje też dobrej jakości randomizowanych badań dotyczących stosowania mizoprostolu u pacjentek z rozpoznaniem wewnątrzmacicznym obumarciem płodu.

W piśmiennictwie znajdziemy szerokie spektrum badanych dawek mizoprostolu stosowanych w II i III trymestrze ciąży powikłanej obumarciem płodu – od 50 do 800µg podawanych co 3 do 12 godzin w różny sposób (28, 49, 85-94). Wszystkie badania wykazały skuteczność mizoprostolu, przy czym droga dopochwowa jest najbardziej

odpowiednia (28, 49, 85-93). W piśmiennictwie zaleca się, w celu zakończenia ciąży w II i III trymestrze, dopochwową dawkę 100µg, co 4-12 godzin (28, 88, 93, 95-97). Maksymalna dobową dawkę nie powinna przekraczać 800µg w drugim trymestrze, a 600µg w trzecim (32). Zgodnie z dostępnymi wynikami badań, niezależnie od drogi podania, szacowany odsetek udanych indukcji porodu w ciąży obumarłej wynosi od 67% do 93% w ciągu 24 godzin (85, 87, 88, 90, 91, 98) i prawie 100% w ciągu 48 godzin (84, 85, 88, 91, 98, 99). W przeprowadzonym badaniu, w grupie pacjentek otrzymującej 100µg mizoprostolu dopochwowo co 4 godziny, uzyskano po 24 godzinach 93% udanych indukcji porodu, a po 48 godzinach 97%, co potwierdza wysoką efektywność podawanego w taki sposób mizoprostolu.

Oksytocyna rzadko jest stosowana poniżej 24 tygodnia ciąży. Wynika to z braku efektywności i Amerykańskie Towarzystwo Ginekologów i Położników nie rekomenduje tego leku do indukcji poronienia przy wewnątrzmacicznym obumarciu płodu (100). Jednakże mięsień macicy poniżej 24 tygodnia ciąży wykazuje reaktywność na dużo wyższe dawki oksytocyny niż te stosowane w indukcji porodu w terminie. Caldeyro-Barcia i wsp. wykazali, że w 20 tygodniu ciąży dawka oksytocyny niezbędna do uzyskania 120 jednostek Montevideo aktywności macicy musi być ok. ośmiokrotnie wyższa niż w 38 tygodniu ciąży (101). Słaba odpowiedź skurczowa macicy na oksytocynę we wczesnej ciąży związana jest niską ilością receptorów dla niej i połączeń mostkowych, których to ilość znacznie się zwiększa w trakcie trwania ciąży i podczas porodu o czasie (41, 102).

Oksytocyna zwykle nie jest stosowana celem preindukcji porodu przy nieprzygotowanej szyjce macicy. Istnieje kilka prac, w których udowodniono, że oksytocyna, równie skutecznie jak prostaglandyny, może uruchamiać procesy odpowiedzialne za dojrzewanie szyjki macicy do porodu (103-105). W badaniu J.E. Ferguson i wsp., gdzie porównywano skuteczność niskich dawek mizoprostolu i oksytocyny w preindukcji i indukcji porodu uzyskano niemalże identyczną skuteczność (60%) w ciągu 36 godzin (104). Podobnie G.M. Jackson i wsp porównując efektywność oksytocyny z prostaglandyną E₂ stwierdzili, że badane grupy pacjentek nie różniły się dojrzałością szyjki w skali Bishopa w 6 i 12 godzinie indukcji porodu oraz odsetkiem porodów po 36 godzinach (103).

Wysokie dawki oksytocyny okazują się także skuteczną metodą zakończenia ciąży w II i III trymestrze. W badaniu C.L. Winkler i wsp. porównywano efektywność wlewu kroplowego ze wzrastającymi dawkami oksytocyny (od 50IU/500ml do 300IU/ml)

w porównaniu do prostaglandyny E₂. W grupie oksytocyny uzyskano wysoki 93% odsetek porodów po 24 godzinach porównywalny ze skutecznością prostaglandyny E₂ (91%) (106). Średni czas, jaki upłynął od podania leku do porodu u pacjentek otrzymujących oksytocynę, wyniósł 8,2 godziny, a w grupie pacjentek, u których stosowano prostaglandynę E₂ – 13,1 godziny (106). W kolejnej pracy E. G. Yapar i wsp., w którym porównywano pięć różnych metod indukcji porodu ciąży obumarłej, obserwowano również wysoką skuteczność wysokich dawek oksytocyny (49). W tym badaniu podawano pacjentkom wzrastające dawki oksytocyny od 5 do 20IU w 500ml roztworu, uzyskując 97,2% odsetek porodów po 48 godzinach indukcji, istotnie statystycznie wyższy niż w grupie pacjentek otrzymujących 200µg mizoprostolu co 6 godzin, w której odsetek porodów wyniósł 75,5% (49). Średni czas, jaki upłynął od początku indukcji do porodu w grupie oksytocyny wyniósł 12,2 godziny, a w grupie mizoprostolu 24,0 godziny (49).

W przeprowadzonym badaniu podawano pacjentkom w grupie pierwszej wzrastające dawki oksytocyny od 5 do 25IU we wlewie kroplowym. Wykazano wysoką skuteczność takiego postępowania w celu indukcji porodu ciąży obumarłej, potwierdzając dane z piśmiennictwa. Odsetek porodów po 24 godzinach wniósł 93,3%. Pozostałe pacjentki urodziły w ciągu następnych 24 godzin. Średni czas od początku indukcji do porodu wyniósł 8,6 godziny.

Zarówno prostaglandyny jak i oksytocyna mogą być odpowiedzialne za dojrzewanie szyjki macicy i wyzwolenie czynności skurczowej. W piśmiennictwie postuluje się synergistyczny wpływ podawania prostaglandyn i oksytocyny. Ponadto taki schemat indukcji porodu przy niedojrzałej szyjce macicy jest preferowany (28, 86, 87, 90, 91, 107). W żywych ciążach donoszonych, w przypadku, kiedy indeks Bishopa dojrzałości szyjki macicy jest niższy niż 6 punktów, proponuje się podawanie mizoprostolu w dawce 25 - 50µg co 4 godziny, a po osiągnięciu odpowiedniej dojrzałości szyjki należy zdecydować o kontynuacji podaży mizoprostolu lub zastosować oksytocynę (32). Nie zaleca się stosowania łącznie obu leków, a wlew z oksytocyną bezpiecznie można włączyć po 4-6 godzinach od ostatniej dawki mizoprostolu (24, 25, 32, 47).

Według danych z piśmiennictwa taka metoda postępowania jest też skuteczna w indukcji porodu u pacjentek z wewnątrzmacicznym obumarciem płodu. J. Owen i wsp., wykazał 87% skuteczność w grupie pacjentek otrzymujących drogą dopochwową prostaglandyny oraz następnie wlew z oksytocyną

w wysokich dawkach. Średni czas indukcji wyniósł 18 godzin (108). We wcześniejszej swojej pracy J.M Owen i wsp. uzyskali podobne wyniki: 89% odsetek porodów po 24 godzinach indukcji (109). W kolejnym badaniu P. S. Ramsey i wsp. obserwowali równie wysoki odsetek udanych indukcji porodu w ciąży obumarłej - 84,9% po 24 godzinach i 97% po 48 godzinach (33). Pacjentki otrzymywały podobnie jak w badaniach J. Owen i wsp. początkowo pojedynczą dawkę prostaglandyny E₂, a następnie wlew kroplowy z oksytocyną we wzrastających dawkach (do 50IU/500ml). Średni czas indukcji porodu wyniósł 16,7 godziny (33).

W przeprowadzonym badaniu, w grupie pacjentek, które otrzymywały 100µg mizoprostolu i następnie, po 4 godzinach, wlew kroplowy z oksytocyną we wzrastających dawkach, uzyskano 76,7% udanych indukcji porodu po 24 godzinach, a 96,7% po 48 godzinach. W analizowanej grupie pacjentek średni czas od momentu rozpoczęcia indukcji do porodu wyniósł 16,43 godziny. Uzyskane wyniki odpowiadają danym dostępnym w piśmiennictwie.

Na podstawie przeprowadzonej analizy w oparciu o skumulowany odsetek utrzymanych ciąż metodą Kaplana-Meiera wykazano, że wśród badanych metod indukcji porodu w zaawansowanej ciąży obumarłej, zastosowanie mizoprostolu i następnie oksytocyny we wlewie kroplowym jest najmniej efektywne. Podobne wyniki uzyskano w kilku badaniach w dostępnym piśmiennictwie. W pracy P. S. Ramsey i wsp, porównywano indukcję porodu w ciąży obumarłej przy pomocy mizoprostolu w wysokich dawkach (400µg dopochwowo co 4 godziny) z indukcją z zastosowaniem jednorazowej dawki prostaglandyny E₂ i następnego wlewu kroplowego z oksytocyną w dużych dawkach. Wykazano przewagę mizoprostolu po 24 godzinach (95% porodów w grupie mizoprostolu i 84,9% w grupie oksytocyny) (33). Średni czas indukcji porodu przy zastosowaniu mizoprostolu był o 4,8 godziny krótszy (33). W kolejnej pracy L. Sanchez-Ramos i wsp. również stwierdzono dłuższy średni czas indukcji porodu w grupie pacjentek otrzymujących prostaglandynę E₂ i następnie wlew dożylny z oksytocyną (18 godzin) w porównaniu do pacjentek, u których poród indukowano tylko mizoprostolem (11 godzin) (110). W badaniu K. Gałązki i wsp., analizowano czas indukcji porodu w dwóch grupach pacjentek z wewnątrzmacicznym obumarciem płodu. Zaobserwowano, że zastosowanie mizoprostolu w dawce 200µg co 4 godziny jest związane z krótszym czasem indukcji (średnio 16 godzin) niż łączne zastosowanie mizoprostolu i następnego wlewu dożylnego oksytocyny w standardowej dawce (średnio 30,7 godziny) (111). W pracy

F. S. Nuthalapaty i wsp. badanie przerwano, kiedy analiza wykazała, że zastosowanie w celu indukcji porodu w ciąży obumarłej mizoprostolu w dużych dawkach (400 μ g co 40 godziny) jest istotnie statystycznie skuteczniejsze niż łączne podawanie mizoprostolu w małej dawce (200 μ g) z dożylnym wlewem z oksytocyną w dużej dawce (50U/500ml). Średni czas indukcji dla mizoprostolu wyniósł 12 godzin, a dla mizoprostolu z oksytocyną – 18 godzin (112).

Porównując wyniki przeprowadzonego badania oraz wyniki badań w dostępnym piśmiennictwie można stwierdzić, że mizoprostol i oksytocyna nie działają synergistycznie w momencie rozpoczęcia indukcji porodu a efekt leczniczy oparty jest na innych mechanizmach molekularnych. Stosując najpierw mizoprostol a następnie oksytocynę nie obserwuje się korzyści związanych z podaniem mizoprostolu, a czas indukcji porodu jest dłuższy przynajmniej o 4 godziny przerwy między zastosowaniem mizoprostolu a wlewem kroplowym z oksytocyną.

Przeglądając wyniki dostępnych prac zwraca uwagę fakt, że skuteczność wybranej metody indukcji porodu w ciąży obumarłej warunkowana jest wieloma czynnikami takimi jak dawka leku, częstość jego podawania i droga podania. Profil badanej grupy pacjentek (rodność, zaawansowanie ciąży, dojrzałość szyjki macicy) to są dodatkowe czynniki mogące potencjalnie wpływać na czas indukcji porodu (49, 64, 113).

W badaniu J. E. Dickinson i wsp. analizowano trzy różne dawki mizoprostolu stosowanego dopochwowo w celu zakończenia ciąży w drugim trymestrze. Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem dawki zwiększa się skuteczność i kobiety, które otrzymywały 400 μ g mizoprostolu co 6 godzin rodziły najszybciej (114). Wraz ze zwiększeniem dawki ujawniło się jednak więcej objawów niepożądanych takich jak: nudności, wymioty, biegunka czy bóle brzucha (114). Również większa częstotliwość podawania leku wiąże się z większą skutecznością (114). W badaniu K. S. Wong i wsp. porównywano stosowanie 400 μ g mizoprostolu co 3 i 6 godzin. Większa częstotliwość podawania leku wiązała się z lepszą skutecznością (90,5% po 48 godzinach w porównaniu do 75,7% w drugiej grupie) i krótszym średnio o 4 godziny czasem indukcji porodu (115). W żywych, donoszonych ciążach, kiedy zachodzi konieczność przeprowadzenia indukcji porodu, obserwuje się podobne zależności. Wówczas jednak, ze względu na możliwość negatywnego wpływu mizoprostolu na płód stosuje się mniejsze dawki. W pracy przeglądowej L. Sanchez-Ramos i wsp. wykazano, że 50 μ g mizoprostolu podawanego dopochwowo jest bardziej skuteczne w indukcji porodu niż 25 μ g (116). Przy większej dawce stwierdzono jednak częstsze występowanie objawów

ubocznych. Podobne wyniki uzyskano w badaniu F. Majoko i wsp., w której porównywano 100µg i 50µg mizoprostolu (117).

Mała dawka i mniejsza częstotliwość podawania leku zdecydowanie obniża skuteczność terapeutyczną. W badaniu E. G. Yapar i wsp. odsetek porodów po 24 godzinach, w grupie pacjentek otrzymującej 200µg mizoprostolu dopochwowo co 12 godzin, wyniósł 74,3%, podczas gdy skuteczność wlewu z oksytocyną w dużych dawkach wyniosła 91,6% (49). Z kolei w badaniu P. S. Ramsey i wsp. wysokie dawki mizoprostolu (400µg co 4 godziny) były skuteczniejsze w prowadzeniu indukcji porodu w ciąży obumarłej niż skoncentrowany wlew z oksytocyną (33).

W przeprowadzonym badaniu, nie stwierdzono znamiennej różnicy w skuteczności mizoprostolu stosowanego dopochwowo w dawce 100µg co 4 godziny, a oksytocyną podawaną we wlewie we wzrastających dawkach od 5 do 25U [ryc. 3]. Uzyskany odsetek porodów po 24 godzinach w grupie oksytocyny wyniósł 93,3%. Średni czas od początku indukcji do porodu wyniósł 8,6 godziny. W grupie mizoprostolu uzyskane wartości wyniosły odpowiednio 93,3% i 8,97 godziny. Uzyskane wyniki potwierdzają wysoką i porównywalną skuteczność obu metod farmakologicznej indukcji porodu w zawansowanej ciąży obumarłej.

W badaniu przeprowadzono także analizę czynników mogących mieć wpływ na czas indukcji porodu. W pracy D. A. Wing i wsp. wykazano, że takie czynniki jak rodność (OR 2,4, $p < 0,0001$), rozwarcie szyjki macicy (OR 1,7; $p < 0,001$), skrócenie szyjki (OR 1,5; $p = 0,003$), indeks Bishopa (OR 1,6; $p < 0,0001$), czas trwania ciąży (1,3; $p = 0,003$) istotnie wpływają na czas indukcji porodu w ciążach donoszonych przy zastosowaniu mizoprostolu (113). Nie stwierdzono takiej zależności w stosunku do masy ciała, wzrostu, czy wskaźnika BMI (113). Wyniki innych badań wskazują, że dojrzałość szyjki macicy, rodność i czas trwania ciąży również wpływają na skuteczność indukcji porodu w ciążach obumarłych (28, 49, 86, 90). Analizowane zmienne jak rodność, czas trwania ciąży i dojrzałość szyjki macicy są też istotne w prowadzeniu indukcji porodu z zastosowaniem oksytocyny, co wykazano w badaniu A. J. Satin i wsp. (118). Istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg porodu jest także stan pęcherza płodowego, co jest podstawą amniotomii jako metody indukcji porodu (41).

W przeprowadzonym badaniu zaobserwowano, że wśród danych demograficznych opisujących kobiety włączone do analizy tylko wiek był czynnikiem granicznie istotnym skracającym czas indukcji porodu [tab. XXI]. Może być to związane z faktem, że starsze kobiety charakteryzowały się większą rodnością. Inne zmienne jak miejsce

zamieszkania, wiek, masa ciała, wykształcenie nie wpływały na czas trwania indukcji, co zgodne jest obserwacjami innych badaczy.

Według danych w cytowanym piśmiennictwie rodność pacjentki jest ważnym czynnikiem modyfikującym skuteczność indukcji porodu.

W analizowanym badaniu stwierdzono, że ilość przebytych ciąży i porodów znamienne statystycznie wpływa na skrócenie czasu indukcji porodu. Każda następna ciąża i poród przyspieszają zakończenie indukcji porodu ok. 1,2-krotnie [XXII]. Przebyte poronienia nie wpływają na końcowy wynik.

Analizując wyniki badania położniczego stwierdzono, że stan szyjki macicy i związana z tym punktacja w zmodyfikowanej skali Bishopa miały istotne znaczenie dla skuteczności indukcji porodu. Zwiększenie rozwarcia szyjki macicy o 1cm powoduje skrócenie czasu indukcji 1,44 – krotnie, a każdy dodatkowy punkt w skali Bishopa skraca czas 1,84 – krotnie. [tab.XX]. Powyższe obserwacje zgodne są z wynikami cytowanej pracy D. A. Wing i wsp. (113). Nie jest zaskoczeniem obserwacja, że stan pęcherza płodowego decyduje znamienne o skuteczności indukcji porodu. Stwierdzono, że czas trwania indukcji porodu u pacjentek z odpływaniem płynu owodniowego jest ok. dwukrotnie krótszy niż u pacjentek z zachowanym pęcherzem płodowym [ryc. 4].

W badaniu zaobserwowano, że zawansowanie ciąży i związana z tym wielkość płodu są czynnikami pozytywnie wpływającymi na czas indukcji porodu [Ryc. 5]. Prawdopodobnie jest to związane z faktem, że w czasie trwania ciąży zwiększa się ilość receptorów i połączeń mostkowych, dzięki czemu przy takiej samej dawce leku zwiększa się odpowiedź skurczowa mięśnia macicy (41, 102). W piśmiennictwie proponuje się zatem, by wraz z zaawansowaniem ciąży stosować mniejsze dawki mizoprostolu i oksytocyny i w prowadzeniu porodu kierować się nasileniem czynności skurczowej (32, 113, 119). Przy takim postępowaniu można utrzymać dobrą skuteczność i zmniejszyć częstość występowania objawów ubocznych oraz zwiększyć bezpieczeństwo dla pacjentki (113).

Pozostałe analizowane w badaniu zmienne jak maceracja płodu, obecność wad wrodzonych i konfliktu pępowinowego nie mają znaczenia statystycznego dla skuteczności indukcji porodu. Podobnie obecność powikłań aktualnej ciąży ujętych w analizie takich jak: nadciśnienie, cukrzyca, konflikt serologiczny oraz anemia nie wpływa statystycznie istotnie na czas indukcji porodu.

Stan zapalny obecny w drogach rodnych jest sytuacją kliniczną, która potencjalnie może wpływać na czas indukcji porodu. W przebiegu rozwijającej się wewnątrzmacicznie infekcji dochodzi do syntezy mediatorów reakcji zapalnej oraz prostaglandyn stymulujących przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy (120-122). Prostaglandyny podobnie jak i leukotrieny powstają w wyniku enzymatycznych (cyklooksygenaza, lipooksygenaza) przemian kwasu arachidonowego powstającego w procesie układowego zakażenia u matki lub infekcji wewnątrzmacicznej (123). W odpowiedzi na proces zapalny powstają także cytokiny, które są produkowane nie tylko przez komórki układu odpornościowego: monocyty, makrofagi czy limfocyty, ale również przez szereg innych komórek: komórki śródbłonna, keratynocyty czy komórki doczesnej, kosmówki i owodni (120, 122). Cytokiny prozapalne są odpowiedzialne za nasilenie produkcji prostaglandyn, jak również za degradację macierzy pozakomórkowej, co może być przyczyną pęknięcia błon płodowych i dojrzewania szyjki macicy do porodu (124).

W przeprowadzonym badaniu analizowano czy obecność niespecyficznych wykładników infekcji modyfikuje czas indukcji porodu. W porównaniu uwzględniono leukocytozę, oraz temperaturę ciała oraz dodatni wynik posiewu z szyjki macicy. Objawy kliniczne i laboratoryjne infekcji stwierdzono u 36,7% pacjentek [tab XI]. Nie stwierdzono jednak by czynnik ten istotnie statystycznie wpływał na czas indukcji porodu. Obserwacje te mogą mieć związek z faktem, że stwierdzenie podwyższonych wykładników stanu zapalnego nie musi dowodzić toczącej się infekcji wewnątrzmacicznej (60).

Biorąc pod uwagę, że wykazano wpływ wielu czynników na czas indukcji porodu istotne znaczenie dla porównania skuteczności wybranych metod postępowania w ciąży obumarłej ma rozkład badanych zmiennych w grupach. Stwierdzono, że analizowane grupy pacjentek nie różnią się istotnie statystycznie w zakresie danych demograficznych, rodności, czasu trwania ciąży, skrócenia i rozwarcia szyjki macicy, punktacji w skali Bishopa, stanu pęcherza płodowego oraz masy urodzeniowej i długości ciała martwo urodzonych noworodków.

W przeprowadzonym badaniu analizowano także występowanie objawów ubocznych leków w czasie farmakologicznej indukcji porodu ciąży obumarłej. Te obserwacje szczególnie są istotne ze względu na stosowanie wyższych dawek mizoprostolu i oksytocyny niż podczas preindukcji i indukcji porodu w donoszonych ciążach żywych.

W badaniach przedklinicznych nad toksycznością mizoprostolu wykazano, że margines bezpieczeństwa stosowanych u ludzi dawek przekracza od 500 do 1000-krotnie letalne dawki dla zwierząt (125). Toksyčna dawka jednak nie jest znana. W piśmiennictwie opisano jeden przypadek kobiety, która zmarła z powodu niewydolności wielonarządowej po przedawkowaniu mizoprostolu (60 tabletek Cytotec'u w ciągu dwóch dni) (126). Gorączka i dreszcze są najczęściej obserwowanymi efektami ubocznymi przy stosowaniu wysokich dawek mizoprostolu w celu indukcji porodu w III trymestrze ciąży lub w okresie poporodowym (127). W badaniach R. J. Derman i wsp. oraz L. Hoj i wsp. nad stosowaniem mizoprostolu w profilaktyce krwotoku okołoporodowego, dreszcze obserwowano u 32 – 57% kobiet (128-130). Gorączka ($>40^{\circ}\text{C}$) występowała w kilku przypadkach przy stosowaniu 600 μg i 800 μg mizoprostolu (131). Nudności, wymioty lub biegunka mogą występować nawet u 35% pacjentek (28, 94, 132). Nasilenie opisywanych dolegliwości zwykle nie jest duże i poprawa następuje w ciągu 2-6 godzin (127). Bóle brzucha związane ze skurczami macicy mogą być łagodzone niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, co nie wpływa na skuteczność leku (133). Hiperstymulacja macicy przy podawaniu mizoprostolu zdarza się u 4%–12% pacjentek, szczególnie przy wyższych dawkach i częstszym podawaniu (28, 134).

W przeprowadzonym badaniu u kobiet otrzymujących wyłącznie mizoprostol obserwowano typowe objawy uboczne. Najczęściej stwierdzano uderzenia gorąca oraz bóle brzucha (6,7%). Nudności i wymioty oraz duszność występowały u 3,3% pacjentek. Nadmierna czynność skurczowa, definiowana jako częstość skurczów przekraczająca 6 na 10 min była stwierdzana u 3,3% [tab. XXIV].

Główne zagrożenie podczas stosowania mizoprostolu to jednak nie objawy uboczne, ale ryzyko pęknięcia macicy, zwłaszcza u kobiet po cięciu cesarskim i innych operacjach macicy (32). Takie powikłanie podczas indukcji poronienia w pierwszym trymestrze ciąży jest rzadkie (135). Ryzyko wydaje się zwiększać wraz z czasem trwania ciąży (32). Dane z piśmiennictwa wskazują, że najwięcej przypadków pęknięcia macicy zdarza się podczas indukcji porodu w trzecim trymestrze, typowo u kobiet po operacjach macicy i gdy współistnieją inne czynniki ryzyka takiego powikłania (136). Wyniki badań często są rozbieżne. Pęknięcie macicy u kobiet po cięciu cesarskim obserwowano u 0% – 5,6% pacjentek, u których stosowano mizoprostol (136-138). Biorąc pod uwagę powyższe zagrożenie, towarzystwa ginekologiczne, w tym Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, zalecają szczególną ostrożność podczas stosowania

mizoprostolu u kobiet, u których przeprowadzono operacje na macicy (139-141). W wykonanym badaniu kryteria kwalifikacji wykluczały pacjentki po uprzednich operacjach na macicy i u żadnej pacjentki podczas indukcji porodu nie wystąpiło pęknięcie macicy.

Przy stosowaniu oksytocyny mogą pojawić się takie objawy jak: nadmierne pobudzenie czynności skurczowej macicy, bóle głowy, częstoskurcz, nagłe zwiększenie ciśnienia tętniczego, duszność, nudności, wymioty oraz napady drgawek. Przedawkowanie może objawiać się tonicznymi skurczami macicy prowadzącymi do pęknięcia macicy. W razie przedawkowania należy odstawić lek i rozpocząć leczenie objawowe (18, 40). W badaniu P. S. Ramsey i wsp., w którym stosowano wysokie dawki oksytocyny obserwowano najczęściej: nudności i wymioty, dreszcze oraz biegunkę (33). Podobnie w badaniu F. S. Nuthalapaty i wsp. przy indukcji porodu ciąży obumarłej wysokimi dawkami oksytocyny stwierdzano najczęściej: dreszcze, podwyższoną temperaturę ciała, nudności i wymioty oraz biegunkę (112). Nadmierna czynność skurczowa i związane z tym ryzyko pęknięcia macicy jest łatwiejsze do uniknięcia ze względu na krótki okres półtrwania oksytocyny i możliwość regulowania szybkości wlewu kroplowego. W wielu badaniach udowodniono też bezpieczeństwo oksytocyny w prowadzeniu indukcji porodu po cięciu cesarskim (140, 142, 143). Według C. M. Zelop i wsp. ryzyko pęknięcia macicy podczas indukcji porodu w ciąży donoszonej u pacjentek po operacji macicy wynosi przy stosowaniu: oksytocyny - 2%, prostaglandyn - 2,9% oraz łącznego stosowania oksytocyny i prostaglandyn - 4,5% (144).

W przeprowadzonym badaniu najczęściej obserwowanymi objawami ubocznymi przy stosowaniu wlewu kroplowego z oksytocyną były nudności, wymioty, bóle brzucha (6,7%), rzadziej duszność i tachykardia (3,3%). Nadmierną czynność skurczową obserwowano u 6,7% pacjentek. W grupie pacjentek, które otrzymały mizoprostol i następnie wlew dożylny z oksytocyną obserwowano częściej nudności i wymioty (10%). Rzadziej występowały bóle brzucha, tachykardia i uderzenia gorąca (3,3%). Nadmierna czynność skurczowa występowała u 6,7% pacjentek. Występujące różnice w częstości objawów ubocznych okazały się jednak nieistotne statystycznie [tab. XXIV]. Biorąc pod uwagę dane w dostępnym piśmiennictwie i wyniki badania własnego objawy uboczne wybranych metod indukcji porodu są rzadkie i pacjentki mogą być wypisane szybko do domu. Czas hospitalizacji kobiet po porodzie wyniósł w badaniu średnio 2 dni, bez istotnych różnic między grupami [tab. XXV].

Często występujące objawy niepożądane jak bóle brzucha, nudności i wymioty nie są nasilone i szybko ustępują. Dodatkowo można stosować leki, które w sposób objawowy zredukują wymienione objawy. Dobrą metodą pomocniczą jest rozmowa pacjentki z psychologiem, co pozwala złagodzić stres związany z zaistniałą sytuacją i tragedią osobistą.

Trwają badania nad innymi metodami, które mogą okazać się skuteczne w szybkiej indukcji porodu u pacjentek z rozpoznaniem wewnątrzmacicznym obumarciem płodu. Obiecującą alternatywą może być zastosowanie w takiej sytuacji cewnika Foley'a w celu preindukcji i indukcji porodu. Wysoka skuteczność wiąże się w tym wypadku z niskimi wydatkami. W przeprowadzonym w Turcji badaniu E. G. Yapar i wsp. porównano wszystkie koszty związane z indukcją porodu w ciąży obumarłej. Wśród porównywanych metod, najdroższe było zastosowanie żelu z dinoprostonem. Niższe wydatki wykazano przy indukcji oksytocyną. Najniższe koszty wiązały się z użyciem cewnika Foley'a i mizoprostolu (49).

W piśmiennictwie można odnaleźć wiele badań poświęconych farmakologicznej indukcji porodu ciąży obumarłej. W przeprowadzonym badaniu wybrano metody najczęściej stosowane w Klinice Ginekologii i Położnictwa w Krakowie i wykazano ich skuteczność i bezpieczeństwo. Szczególna sytuacja, w jakiej znajduje się ciężarna, u której rozpoznano wewnątrzmaciczne obumarcie płodu wymaga od położnika i pozostałego personelu indywidualnego traktowania każdej pacjentki. Oprócz postępowania mającego na celu wyjaśnienie przyczyny śmierci płodu jednocześnie konieczne jest szybkie i bezpieczne zakończenie ciąży. W każdym momencie hospitalizacji kobieta powinna mieć zapewnione wsparcie psychologa. Należy także dołożyć starań, aby umożliwić rodzinie pochówek. Pozwala to łatwiej zaakceptować śmierć dziecka i daje możliwość wyrażenia smutku rodzicom oraz przyjaciołom. Warto również pamiętać o emocjonalnych aspektach związanych z hospitalizacją pacjentek z rozpoznaniem obumarciem płodu, aby nieświadomie nie zwiększać urazu psychicznego. Kolejnej ciąży będzie kobiecie towarzyszyć silny lęk i ambiwalencja uczuć, na co położnik powinien być szczególnie uwrażliwiony i podejmować odpowiednie postępowanie, również psychoprofilaktyczne, aby zmniejszyć możliwość ponownego wystąpienia ciężkich powikłań ciąży w tym wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.

6. WNIOSKI

1. W przeprowadzonym badaniu wykazano, że wśród badanych metod indukcji porodu w zawansowanej ciąży obumarłej, oksytocyna stosowana we wlewie kroplowym w schemacie wzrastających dawek oraz mizoprostol podawany dopochwowo w dawce 100µg co 4 godziny są równie skuteczne. Zastosowanie mizoprostolu w pojedynczej dawce i następnie wlewu kroplowego z oksytocyną jest najmniej efektywne.
2. Wykazano również, że podawanie 100µg mizoprostolu dopochwowo co 4 godziny, pozwala na uzyskanie po 24 godzinach 93% udanych indukcji porodu, a po 48 godzinach 97%, a średni czas od początku indukcji do porodu wyniósł 8,97 godziny. Zastosowanie wyłącznie oksytocyny pozwala na 93% skuteczność po 24 godzinach i 100% po 48 godzinach. Średni czas od początku indukcji do porodu wyniósł 8,6 godziny. Uzyskane wyniki potwierdzają wysoką i porównywalną efektywność obu metod farmakologicznej indukcji porodu.
Zaobserwowano, że stosowanie 100µg mizoprostolu i następnie, po 4 godzinach, wlewu kroplowego z oksytocyną we wzrastających dawkach, jest skuteczne w 76,7% indukcji po 24 godzinach i w 96,7% po 48 godzinach. W tej metodzie średni czas od momentu rozpoczęcia indukcji do porodu wyniósł 16,43 godziny.

3. Zaobserwowano, że ilość przebytych ciąż i porodów znamienne statystycznie wpływa na skrócenie czasu indukcji porodu. Każda następna ciąża i poród przyspieszają zakończenie indukcji porodu ok. 1,2-krotnie. Analiza wyników badania położniczego wykazała, że stan szyjki macicy i ocena w zmodyfikowanej skali Bishopa ma istotne znaczenie dla skuteczności indukcji porodu. Zwiększenie rozwarcia szyjki macicy o 1cm powoduje skrócenie czasu indukcji 1,44 – krotnie, a każdy dodatkowy punkt w skali Bishopa skraca czas 1,84 – krotnie. Wykazano także, że stan pęcherza płodowego decyduje znamienne o skuteczności indukcji porodu. Czas trwania indukcji porodu u pacjentek z odpływaniem płynu owodniowego jest ok. dwukrotnie krótszy niż u pacjentek z zachowanym pęcherzem płodowym. Zaawansowanie ciąży i związana z tym wielkość płodu również są czynnikami pozytywnie wpływającymi na czas indukcji porodu.

4. Analizując objawy uboczne farmakologicznej indukcji porodu wykazano, że u kobiet otrzymujących wyłącznie mizoprostol najczęściej stwierdzanymi objawami niepożądanymi są uderzenia gorąca oraz bóle brzucha. Przy stosowaniu wlewu kroplowego z oksytocyną jak i przy łącznym podawaniu mizoprostolu i oksytocyny najczęściej obserwuje się nudności, wymioty oraz bóle brzucha związane z nadmierną czynnością skurczową macicy.

7. STRESZCZENIE

Wewnątrzmaciczne obumarcie płodu występuje z częstością od 1,0 do 7,7 na 1000 porodów. W populacji polskiej częstość obumarcia płodu o masie ciała powyżej 500g waha się w granicach 4,2 – 6,7 na tysiąc porodów w zależności od regionu. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu w badaniu ultrasonograficznym braku czynności serca płodu, które powinno być widoczne od 6. tygodnia ciąży. Obumarcie płodu może nastąpić z przyczyn matczynych, płodowych i łożyskowych. Przyczyny śmierci płodu, mimo wielu badań, pozostają często niewyjaśnione. Ocenia się, że w około 20 - 50% przypadków nie udaje się zidentyfikować czynnika przyczynowego. W diagnostyce należy uwzględnić badanie USG, stan zdrowia matki oraz jaja płodowego. Konieczne jest wykonanie badań laboratoryjnych i mikrobiologicznych.

W postępowaniu w ciąży obumarłej można wyróżnić dwie drogi: postawę wyczekującą bądź aktywną interwencję lekarską (farmakologiczną lub zabiegową). Za ograniczonym wyczekiwaniem przemawia fakt, że w 80%-90% przypadków w ciągu 2 tygodni dochodzi do samoistnego porodu. Ujemną stroną są względy psychologiczne oraz zagrożenie wystąpieniem tzw. zespołu „martwego płodu” cechującego się koagulopatią wywołaną uwalnianiem substancji aktywnych trombolitycznie z tkanek zmacerowanego płodu do krążenia ciężarnej.

Wśród wielu metod farmakologicznej indukcji porodu ciąży obumarłej w drugim i trzecim trymestrze ciąży obecnie preferuje się stosowanie oksytocyny we wlewie kroplowym, prostaglandyn i ich analogów w różnych postaciach (tabletki dopochwowe, żel do szyjki macicy lub dopochwowy, dożylnie lub doszyjkowo we wlewie) oraz ewentualnie następowe podanie oksytocyny.

Celem badania była ocena skuteczności wybranych metod farmakologicznej indukcji porodu w zaawansowanej ciąży obumarłej: oksytocyny, mizoprostolu oraz mizoprostolu z następowym podaniem oksytocyny.

Szczegółowe cele badawcze obejmowały:

- porównanie czasu trwania indukcji porodu przy zastosowaniu powyższych metod
- określenie skuteczności wybranych metod indukcji porodu w ciąży obumarłej w oparciu o skumulowany odsetek porodów

- analiza czynników mogących mieć wpływ na czas indukcji porodu, ze szczególnym uwzględnieniem stanu położniczego pacjentek
- kliniczna ocena możliwych efektów ubocznych związanych ze stosowaniem mizoprostolu i/lub oksytocyny

Badanie miało charakter prospektywny i objęło 90 kobiet ciężarnych hospitalizowanych z rozpoznaniem ciąży obumarłej w Klinice Ginekologii i Położnictwa Septycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie od 1 stycznia 2005 roku do 31 grudnia 2007 roku. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie na przeprowadzenie badania.

Zastosowano następujące kryteria włączenia do badania:

Pacjentki hospitalizowane z ultrasonograficznym rozpoznaniem ciąży obumarłej:

- powyżej ukończonego 22 tygodnia ciąży lub
- gdy szacowana masa płodu w badaniu USG przekraczała 500g,
- zakwalifikowane do farmakologicznej indukcji porodu

do badania nie kwalifikowano pacjentek:

- z ciążą wielopłodową
- po operacjach na macicy (np. cięcie cesarskie)
- gdy były przeciwwskazania do wybranych metod indukcji porodu (uczulenie na lek w wywiadzie, nadreaktywność oskrzeli, niewspółmierność miednicowo-główkowa, nagłe stany położnicze, w których wskazane jest przeprowadzenie operacji)

Pacjentki były losowo, zgodnie z kolejnością hospitalizacji, włączane do trzech grup

- pierwsza grupa pacjentek (n=30), objęła ciężarne którym podawano tylko oksytocynę, według najczęściej stosowanego w Klinice schematu: wlew kroplowy 5IU oksytocyny w 500ml soli fizjologicznej, następnie dodawano 5IU na każde wchłonięte 100ml roztworu (razem 25IU oksytocyny) ze stopniowo zwiększaną prędkością do maksymalnie 32mU/min (16 kropli/min) lub do osiągnięcia regularnej czynności skurczowej (3-4 skurcze/ 10 min).
- druga grupa (n=30) obejmująca ciężarne, poddane indukcji porodu wyłącznie stosowanym dopochwowo mizoprostolem (Cytotec) w dawce 100µg (1/2 tabletki) co 4 godziny,
- trzecia grupa pacjentek (n=30), u których po podaniu mizoprostolu (100µg dopochwowo) zastosowano po 4 godzinach oksytocynę wg schematu stosowanego w grupie pierwszej.

W ocenie klinicznej zostały uwzględnione:

- wywiad lekarski ogólny i położniczy
- stan położniczy ciężarnych określony w badaniu położniczym wewnętrznym w momencie rozpoczęcia interwencji (dojrzałość szyjki macicy ocenioną w zmodyfikowanej skali Bishopa, stan wód płodowych)
- czas od rozpoczęcia interwencji lekarskiej do porodu,
- wystąpienie powikłań i objawów ubocznych
- wyniki badań dodatkowych
- dane dotyczące martwo urodzonego noworodka
- czas hospitalizacji pacjentki,
- analizę najczęstszych przyczyn śmierci płodu takich jak choroby matki, wady płodu oraz nieprawidłowości łożyska.

W celu obliczeń statystycznych wykorzystano analizę wariancji, krzywe przeżywalności Kaplana-Meiera i model regresji Cox'a.

Na podstawie przeprowadzonego badania przedstawiono następujące wnioski:

1. Wykazano, że wśród badanych metod indukcji porodu w zawansowanej ciąży obumarłej, oksytocyna stosowana we wlewie kroplowym w schemacie wzrastających dawek oraz mizoprostol podawany dopochwowo w dawce 100µg co 4 godziny są równie skuteczne. Zastosowanie mizoprostolu w pojedynczej dawce i następnie wlewu kroplowego z oksytocyną jest najmniej efektywne.

2. Stwierdzono, że podawanie wyłącznie mizoprostolu pozwala na uzyskanie po 24 godzinach 93% udanych indukcji porodu, a po 48 godzinach 97%, a średni czas od początku indukcji do porodu wyniósł 8,97 godziny. Zastosowanie wyłącznie oksytocyny pozwala na 93% skuteczność po 24 godzinach i 100% po 48 godzinach. Średni czas od początku indukcji do porodu wyniósł 8,6 godziny. Uzyskane wyniki potwierdzają wysoką i porównywalną efektywność obu metod farmakologicznej indukcji porodu. Zaobserwowano, że stosowanie mizoprostolu i następnie wlewu kroplowego z oksytocyną we wzrastających dawkach, jest skuteczne w 76,7% indukcji po 24 godzinach i w 96,7% po 48 godzinach. W tej metodzie średni czas od momentu rozpoczęcia indukcji do porodu wyniósł 16,43 godziny.

3. Stwierdzono, że ilość przeżytych ciąż i porodów znamienne statystycznie wpływa na skrócenie czasu indukcji porodu. Każda następna ciąża i poród przyspieszają zakończenie indukcji porodu ok. 1,2-krotnie. Zwiększenie rozwarcia szyjki macicy o 1cm powoduje skrócenie czasu indukcji 1,44 – krotnie, a każdy dodatkowy punkt

w skali Bishopa skraca czas 1,84 – krotnie. Czas trwania indukcji porodu u pacjentek z odpływaniem płynu owodniowego jest około dwukrotnie krótszy niż u pacjentek z zachowanym pęcherzem płodowym. Zaawansowanie ciąży i związana z tym wielkość płodu również są czynnikami pozytywnie wpływającymi na czas indukcji porodu.

4. Analizując objawy uboczne farmakologicznej indukcji porodu wykazano, że u kobiet otrzymujących wyłącznie mizoprostol najczęściej stwierdzanymi objawami niepożądanymi są uderzenia gorąca oraz bóle brzucha. Przy stosowaniu wlewu kroplowego z oksytocyną jak i przy łącznym podawaniu mizoprostolu i oksytocyny najczęściej obserwuje się nudności, wymioty oraz bóle brzucha związane z nadmierną czynnością skurczową macicy.

SUMMARY

Intrauterine fetal death is not only a personal tragedy but also serious medical and social problem. Stillbirth occurs from 1 to 7 per 1000 labors. In Poland intrauterine fetal death rate is estimated from 4,2 to 6,7 per 1000 labors, depending of region. The diagnosis is simple and is made by means of ultrasonography. Absence of fetal hearth rate after 6 weeks of gestation is essential.

Causes of fetal demise include maternal conditions, fetal and placental abnormalities and umbilical cord accidents. In majority of cases of fetal death are unexplained although all required examinations has been performed. Minimal investigation should include ultrasonographic examination, laboratory tests, autopsy, histopatological and microbiological evaluation.

Psychological and emotional aspects and threatening of disseminated intravascular coagulation syndrome are main problems and the best way is to terminate the pregnancy. The safest method in second and third trimester of pregnancy is pharmacological induction of labor. There are several methods of labor induction described. Nowadays the use of prostaglandins and their derivates is preferred in variety of routes of administration. Prostaglandins can be administered orally, vaginally and intravenous. Sometimes oxytocin infusion is administered: subsequently or as the only induction actor. The success of induction of labor is related to the gestational age and the condition of the cervix at the start of induction.

The purpose of this study was assessment of the effectiveness of chosen methods of labor induction in patient with intrauterine fetal death after 22 weeks of gestation. Comparison has included three groups of patients: one group induced with intravenous concentrated oxytocin infusion, second group induced with vaginal misoprostol, and third group induced with combination of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin infusion.

Detailed objectives were to define within groups rate of successful inductions, induction to delivery interval, factors associated with induction time, and rate of side effects related to the application of misoprostol and/or oxytocin.

This was a prospective study involving 90 pregnant women hospitalized with the diagnosis of intrauterine fetal death at the Department of Septic Gynecology and Obstetrics of the Jagiellonian University, in the period from 1 January 2005 to 31 December 2007. The Jagiellonian University Ethical Committee has approved this study.

Inclusion criteria were defined as follows:

Patients hospitalized with the diagnosed intrauterine fetal death

- After 22 weeks of gestation or
- Estimated fetal weight over 500g
- Qualified to pharmacological induction of labor

Exclusion criteria were as follows:

- Multi-fetus pregnancies
- Previous uterine scar
- Previous hypersensitivity reactions
- Acute obstetric situations requiring immediate interventions

After taking medical history and performing obstetric examination the women were randomly assigned to three groups:

- First group of patients was administered intravenous oxytocin infusion (5IU per 500ml of saline, increased by 5IU per 100ml) with maximum speed 32mU/min or when appropriate contractions were achieved.
- Second group of women was induced with mizoprostol administered vaginally – 100µg every 4 hours.
- Third group was administered 100µg of misoprostol followed by intravenous concentrate oxytocin infusion (same as in first group)

Clinical assessment included:

- Basic demographic data,
- Obstetrical and medical history
- Obstetric examination, especially cervical condition (dilatation, effacement and modified Bishop index, rupture of membranes)
- Time interval from administration to delivery
- Adverse effects
- Results of laboratory tests
- Neonatal measurements
- Time of hospitalization

- Risk factors for intrauterine fetal death (maternal, fetal and placental conditions)
Statistic methods included Kaplan-Meier survival analysis and Cox's regression model.

On the basis of the analysis performed, the following conclusions were presented:

1. The best effectiveness of labor induction in late intrauterine fetal death was achieved equally with misoprostol in 100µg intravaginal dose every 4 hours and with intravenous concentrated oxytocin infusion. The combination of intravaginal misoprostol followed by intravenous oxytocin infusion is less effective.
2. Successful delivery rate in misoprostol group was 93% after 24 hours and 97% after 48 hours. The median induction to delivery time was 8,97 hours. In the second group, where oxytocin was administered 93% of women delivered after 24 hours and 100% after 48 hours, and the median induction-delivery time was 8,6 hours. In the third group of patients induced with misoprostol and oxytocin combination 76,7% successful rate of deliveries was achieved after 24 hours and 97% after 48 hours. The median induction to delivery time was 16,43 hours.
3. The effectiveness is influenced by gravidity and parity of women. Every one gestation or delivery increase 1,2-fold rate of successful labor induction. Increase in cervical dilatation by 1 cm shortens 1,44-fold induction time. Every point in modified Bishop score increase 1,84-fold rate of successful delivery. Rupture of membranes also shortens the induction to delivery time almost 2-fold. Gestational age and fetal weight also influence the effectiveness of labor induction.
4. When analyzing side effects of the labor induction methods, it was shown that in patients treated only with misoprostol, the most frequent side effect are hot flushes and cramping. In patients induced only with intravenous oxytocin infusion or the combination of misoprostol and oxytocin the most frequent symptoms are nausea and/or vomiting and cramping.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Organisation WH. Manual of the international classification of diseases, injuries and causes of death. 9 ed. Geneva: WHO; 1977.
2. Pschyrembel W, Dudenhausen JW. Położnictwo praktyczne i operacje położnicze. Warszawa: PZWL; 2003. p. 103-4.
3. Petrikovsky BM. Choroby płodu. Diagnostyka i postępowanie. Szczecin: D.W. Publishing Co.; 1999. p. 170-7.
4. Hankins G, Spong CY. Cięża obumarła: niedoceniana tragedia położnicza. *Ginekologia Po Dyplomie* 2002;6:89-94.
5. Jaworski S. Cięża obumarła (graviditas obsoleta). In: Bręborowicz GH, editor. *Położnictwo i Ginekologia*. Warszawa: PZWL; 2005. p. 146-51.
6. Martius G. Patologia porodu i okresu łożyskowego. In: Martius G, Breckwoldt M, Pfleiderer A, editors. *Ginekologia i położnictwo*. Wrocław: Urban&Partner; 1997. p. 263.
7. Shankar M, Navti O, Amu O, Konje JC. Assessment of stillbirth risk and associated risk factors in a tertiary hospital. *J Obstet Gynaecol* 2002;22(1):34-8.
8. Sajdak S, Witczak K, Sroka L, Samulak D. Smoking and female reproductive health. *Przegl Lek* 2005;62(10):1154-8.
9. Basta A, Szczudrawa A. Cięża powikłana schorzeniami onkologicznymi. In: Kalita J, editor. *Wybrane zagadnienia intensywnego nadzoru położniczego*. 2 ed. Kraków: Wydawnictwo Przegląd Lekarski; 2001. p. 271-85.
10. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlage RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(6):1121-5.
11. Reroń A. Psychologiczne aspekty ciąży powikłanej. II Krakowskie Sympozjum Medycyny Prenatalnej; 1998; Kraków; 1998. p. 256.

12. Oleszczuk J. Poród patologiczny. In: Szymański W, editor. Rudolfa Klimka Położnictwo. Kraków: Dream Publ. Comp. Inc.; 1999. p. 291-337.
13. Leszczyńska-Gorzela B, Laskowska M, Oleszczuk J. Zastosowanie mizoprostolu w preindukcji i indukcji porodu w terminie. *Ginekologia Polska* 1999;70:881-9.
14. Rakowicki JA, Rechberger T. Prostaglandyny we współczesnej ginekologii i położnictwie. Lublin: BiFolium; 1998.
15. Słomko Z. Komentarz. Porównanie pozaowodniowego podawania soli fizjologicznej ze stosowaniem dinoprostonu do kanału szyjki w celu wywołania dojrzewania szyjki przed indukcją porodu. *Medycyna praktyczna* 1999;3:59-62.
16. Abramovici D, Goldwasser S, Mabie BC, Mercer BM, Goldwasser R, Sibai BM. A randomized comparison of oral misoprostol versus Foley catheter and oxytocin for induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1108-12.
17. Malewski Z, Słomko Z. Leki stosowane w indukcji i stymulacji czynności skurczowej macicy. In: Słomko Z, Bręborowicz GH, Gadzinowski J, editors. *Leki w Medycynie Perinatalnej*. Poznań: OWN; 1999.
18. ACOG. Committee of Practice Bulletins - Obstetrics, Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists.: American College of Obstetricians and Gynecologists.; 1999. Report No.: 10.
19. Witter FR, Mercer BM. Improved intravaginal controlled-release prostaglandin E2 insert for cervical ripening at term. The Prostaglandin E2 insert Study Group. *J Matern Fetal Med* 1996 Mar-Apr;5(2):64-9.
20. Strobelt N, Meregalli V, Ratti M, Mariani S, Zani G, Morana S. Randomized study on removable PGE2 vaginal insert versus PGE2 cervical gel for cervical priming and labor induction in low-Bishop-score pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(3):302-5.

21. Witter FR, Rocco LE, Johnson TR. A randomized trial of prostaglandin E2 in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Mar;166(3):830-4.
22. St Onge RD, Connors GT. Preinduction cervical ripening: a comparison of intracervical prostaglandin E2 gel versus the Foley catheter. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Feb;172(2 Pt 1):687-90.
23. Cullen M, Searle. Dear health care provider: Important drug warning concerning unapproved use of intravaginal or oral misoprostol in pregnant women for induction of labor or abortion. 2000 [cited; From FDA website]. Available from: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/cytote.htm>
24. ACOG. News release: ACOG issues letter on safety of misoprostol. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.
25. Dębski R, Kamiński K, Marianowski L. Mizoprostol w położnictwie – rola, zastosowanie, kontrowersje. Stanowisko Zarządu Głównego PTG. *Ginekologia Po Dyplomie* 2002;6:40-1.
26. Ramsey PS, Harris DY, Ogburn PL, Jr., Heise RH, Magtibay PM, Ramin KD. Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Feb;188(2):560-5.
27. Fisher SA, Mackenzie VP, Davies GA. Oral versus vaginal misoprostol for induction of labor: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(4):906-10.
28. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD000941.
29. Matonhodze BB, Katsoulis LC, Hofmeyr GJ. Labor induction and meconium: in vitro effects of oxytocin, dinoprostone and misoprostol on rat ileum relative to myometrium. *J Perinat Med* 2002;30(5):405-10.

30. Adair CD, Weeks JW, Barrilleaux S, Edwards M, Burlison K, Lewis DF. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial. *Obstet Gynecol* 1998 Nov;92(5):810-3.
31. Barrilleaux PS, Bofill JA, Terrone DA, Magann EF, May WL, Morrison JC. Cervical ripening and induction of labor with misoprostol, dinoprostone gel, and a Foley catheter: a randomized trial of 3 techniques. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Jun;186(6):1124-9.
32. Gomez Ponce de Leon R, Wing D, Fiala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 Dec;99 Suppl 2:S190-3.
33. Ramsey PS, Savage K, Lincoln T, Owen J. Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE2 for second-trimester labor induction. *Obstet Gynecol* 2004 Jul;104(1):138-45.
34. Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Mifepristone versus vaginally administered misoprostol for cervical priming before first-trimester termination of pregnancy: a randomized, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Oct;183(4):998-1002.
35. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. A randomized trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion at 13-20 weeks gestation. *Hum Reprod* 2005 Aug;20(8):2348-54.
36. Wagaarachchi PT, Ashok PW, Narvekar NN, Smith NC, Templeton A. Medical management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol. *Bjog* 2002 Apr;109(4):443-7.
37. Fairley TE, Mackenzie M, Owen P, Mackenzie F. Management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol--experience of two regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Jan 10;118(1):28-31.
38. den Hertog CE, de Groot AN, van Dongen PW. History and use of oxytocics. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2001 Jan;94(1):8-12.

39. Shyken JM, Petrie RH. The use of oxytocin. *Clin Perinatol* 1995 Dec;22(4):907-31.
40. AHFS drug information 2004. . In: McEvoy G, editor. Oxitocin. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2004. p. 3121-3.
41. Chazan B, Czajka R, Kaminski K, Klimek M, Lauterbach R, Skręt A, et al. Poród fizjologiczny. In: Szymański W, editor. Rudolfa Klimka Położnictwo. Kraków: Dream Publ. Comp. Inc.; 1999. p. 1-86.
42. Troszyński M. Przebicie pęcherza płodowego. Ćwiczenia położnicze. Warszawa: PZWL; 1993. p. 106-7.
43. Embrey MP, Mollison BG. The unfavourable cervix and induction of labour using a cervical balloon. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1967 Feb;74(1):44-8.
44. Dalui R, Suri V, Ray P, Gupta I. Comparison of extraamniotic Foley catheter and intracervical prostaglandin E gel for preinduction cervical ripening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(4):362-7.
45. Falfoul A, Bellasfar M, Ben Zineb N, Tazeghdenti MT, Oueslati B, Kharouf M. Induction of labor in fetal death in utero using a Foley catheter and extra-amniotic perfusion of physiologic serum. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993;88(11):562-4.
46. Sciscione A, Larkin M, O'Shea A, Pollock M, Hoffman M, Colmorgen G. Preinduction cervical ripening with the Foley catheter and the risk of subsequent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):751-4.
47. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, Poniedziałek-Czajkowska E. Indukcja porodu. Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu. Lublin: Wydawnictwo BiFolium; 2002. p. 154-7.
48. Bani-Irshaid I, Athamneh TZ, Bani-Khaled D, Al-Momani M, Dahamsheh H. Termination of second and early third trimester pregnancy: comparison of 3 methods. *East Mediterr Health J* 2006 Sep;12(5):605-9.

49. Yapar EG, Senoz S, Urkudur M, Batioglu S, Gokmen O. Second trimester pregnancy termination including fetal death: comparison of five different methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 Nov;69(2):97-102.
50. Hill MJ, McWilliams GD, Garcia-Sur D, Chen B, Munroe M, Hoeldtke NJ. The effect of membrane sweeping on prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008 Jun;111(6):1313-9.
51. Rohilla M. Sweeping of membranes in formal induction of labour. *Bjog* 2003 Jul;110(7):711; author reply
52. Wong SF, Hui SK, Choi H, Ho LC. Does sweeping of membranes beyond 40 weeks reduce the need for formal induction of labour? *Bjog* 2002 Jun;109(6):632-6.
53. Bouvain M, Irion O. Stripping/sweeping the membranes for inducing labour or preventing post-term pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000451.
54. Bouvain M, Irion O, Marcoux S, Fraser W. Sweeping of the membranes to prevent post-term pregnancy and to induce labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999 May;106(5):481-5.
55. Cammu H, Haitzma V. Sweeping of the membranes at 39 weeks in nulliparous women: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 Jan;105(1):41-4.
56. Bouvain M, Fraser WD, Marcoux S, Fontaine JY, Bazin S, Pinault JJ, et al. Does sweeping of the membranes reduce the need for formal induction of labour? A randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 Jan;105(1):34-40.
57. Crane J, Bennett K, Young D, Windrim R, Kravitz H. The effectiveness of sweeping membranes at term: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1997 Apr;89(4):586-90.
58. Fretts RC. Maternal age and fetal loss. Older women have increased risk of unexplained fetal deaths. *BMJ* 2001 Feb 17;322(7283):430.
59. Fretts RC, Schmittdiel J, McLean FH, Usher RH, Goldman MB. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J Med* 1995 Oct 12;333(15):953-7.

60. Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol* 2007 Jan;109(1):153-67.
61. Bateman BT, Simpson LL. Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age: a large nationwide sample of deliveries in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Mar;194(3):840-5.
62. Grobman WA, Simon C. Factors associated with the length of the latent phase during labor induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 Jun;132(2):163-6.
63. Crane JM. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clin Obstet Gynecol* 2006 Sep;49(3):573-84.
64. Reis FM, Gervasi MT, Florio P, Bracalente G, Fadalti M, Severi FM, et al. Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital examination, ultrasound assessment of the cervix, and fetal fibronectin assay. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Nov;189(5):1361-7.
65. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *Bjog* 2005 Apr;112(4):403-8.
66. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Dec;193(6):1923-35.
67. Froen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Mar;184(4):694-702.
68. Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000 Jan;17(1):33-9.
69. Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, Steffen B. Identification and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996 Aug;36(3):239-47.

70. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006 Apr;194(4):921-31.
71. Rytlewski K. Nadciśnienie w przebiegu ciąży. In: Kalita J, editor. Wybrane zagadnienia intensywnego nadzoru położniczego. II ed. Kraków: Wydawnictwo Przegląd Lekarski; 2001. p. 36-53.
72. Pauli RM, Reiser CA. Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analysis of diagnoses and diagnostic categories in the first 1,000 referrals. *Am J Med Genet* 1994 Apr 1;50(2):135-53.
73. Wapner RJ, Lewis D. Genetics and metabolic causes of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002 Feb;26(1):70-4.
74. Bręborowicz GH, Sobieszczyk S. Przedwczesne oddzielenie się łożyska. In: Bręborowicz GH, editor. Położnictwo i ginekologia. Warszawa: PZWL; 2005. p. 120-2.
75. Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. *Obstet Gynecol* 1992 Jan;79(1):35-9.
76. Fretts RC, Usher RH. Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol* 1997 Jan;89(1):40-5.
77. Gibbs RS. The origins of stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatol* 2002 Feb;26(1):75-8.
78. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Sep;189(3):861-73.
79. Nyman M, Tolfvenstam T, Petersson K, Krassny C, Skjoldebrand-Sparre L, Broliden K. Detection of human parvovirus B19 infection in first-trimester fetal loss. *Obstet Gynecol* 2002 May;99(5 Pt 1):795-8.
80. Skjoldebrand-Sparre L, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Wahren B, Broliden K, Nyman M. Parvovirus B19 infection: association with third-trimester intrauterine fetal death. *Bjog* 2000 Apr;107(4):476-80.

81. Skjoldebrand-Sparre L, Nyman M, Broliden K, Wahren B. All cases of intrauterine fetal death should be evaluated for parvovirus B19 viral deoxyribonucleic acid. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Jun;180(6 Pt 1):1595-6.
82. Maleckiene L, Nadisauskiene R, Stankeviciene I, Cizauskas A, Bergstrom S. A case-referent study on fetal bacteremia and late fetal death of unknown etiology in Lithuania. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 Dec;79(12):1069-74.
83. Bider D, Ben-Rafael Z, Barkai G, Mashiach S. Intrauterine fetal death apparently due to *Candida* chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet* 1989;244(3):175-7.
84. Mariani Neto C, Leao EJ, Barreto EM, Kenj G, De Aquino MM, Tuffi VH. [Use of misoprostol for labor induction in stillbirth]. *Rev Paul Med* 1987 Nov-Dec;105(6):325-8.
85. Dodd J, O'Brien L, Coffey J. Misoprostol for second and third trimester termination of pregnancy: a review of practice at the Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005 Feb;45(1):25-9.
86. Fawole AO, Adekunle AO, Sotiloye OS, Arowojolu AO, Otolorin EO. Experience with intravaginal misoprostol in the management of intra-uterine fetal death. *Afr J Med Med Sci* 2004 Jun;33(2):105-8.
87. Nakintu N. A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labour in women with intra uterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda. *Afr Health Sci* 2001 Dec;1(2):55-9.
88. Jain JK, Mishell DR, Jr. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. *N Engl J Med* 1994 Aug 4;331(5):290-3.
89. Fletcher HM, Wharfe G. Induction of labour with intravaginal misoprostol versus dinoprostone in intrauterine death: A retrospective study. *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1996;16(3):155-8.

90. Chittacharoen A, Herabutya Y, Punyavachira P. A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstet Gynecol* 2003 Jan;101(1):70-3.
91. Nyende L, Towobola OA, Mabina MH. Comparison of vaginal and oral misoprostol, for the induction of labour in women with intra-uterine foetal death. *East Afr Med J* 2004 Apr;81(4):179-82.
92. Pongsatha S, Tongsong T. Therapeutic termination of second trimester pregnancies with intrauterine fetal death with 400 micrograms of oral misoprostol. *J Obstet Gynaecol Res* 2004 Jun;30(3):217-20.
93. Niromanesh S, Hashemi-Fesharaki M, Mosavi-Jarrahi A. Second trimester abortion using intravaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 Jun;89(3):276-7.
94. Sajdak S. Skuteczność mizoprostolu podanego dopochwowo w porównaniu z aspiracją zawartości jamy macicy w przypadku niepowodzenia ciąży w I trymestrze. *Komentarz. Medycyna Praktyczna* 2006;2:59.
95. Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 2003 Jun;101(6):1294-9.
96. le Roux PA, Pahal GS, Hoffman L, Nooh R, El-Refaey H, Rodeck CH. Second trimester termination of pregnancy for fetal anomaly or death: comparing mifepristone/misoprostol to gemeprost. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 Mar;95(1):52-4.
97. Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Prostaglandins for induction of second-trimester termination and intrauterine death. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 Oct;17(5):765-75.
98. Draycott T, Hawkes N. Induction of labour with vaginal misoprostol after intrauterine death from 24 weeks gestation. *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1996;16(6):517-8.

99. De Heus R, Graziosi GC, Christiaens GC, Bruinse HW, Mol BW. Medical management for termination of second and third trimester pregnancies: a comparison of strategies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Sep 10;116(1):16-21.
100. Diagnosis and management of fetal death. ACOG Technical Bulletin Number 176-January 1993. *Int J Gynaecol Obstet* 1993 Sep;42(3):291-9.
101. Caldeyro-Barcia, Sica-Blanco Y, Poserio JJ. A quantitative study of the action of synthetic oxytocin on the pregnant uterus. *J Pharmacol Exp Ther* 1957;121:18-31.
102. Garfield RE, Hayashi RH. Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Jun 1;140(3):254-60.
103. Jackson GM, Sharp HT, Varner MW. Cervical ripening before induction of labor: a randomized trial of prostaglandin E2 gel versus low-dose oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Oct;171(4):1092-6.
104. Ferguson JE, 2nd, Head BH, Frank FH, Frank ML, Singer JS, Stefos T, et al. Misoprostol versus low-dose oxytocin for cervical ripening: a prospective, randomized, double-masked trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Aug;187(2):273-9; discussion 9-80.
105. Mercer B, Pilgrim P, Sibai B. Labor induction with continuous low-dose oxytocin infusion: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1991 May;77(5):659-63.
106. Winkler CL, Gray SE, Hauth JC, Owen J, Tucker JM. Mid-second-trimester labor induction: concentrated oxytocin compared with prostaglandin E2 vaginal suppositories. *Obstet Gynecol* 1991 Feb;77(2):297-300.
107. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faaundes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Aug;171(2):538-41.
108. Owen J, Hauth JC. Vaginal misoprostol vs. concentrated oxytocin plus low-dose prostaglandin E2 for second trimester pregnancy termination. *J Matern Fetal Med* 1999 Mar-Apr;8(2):48-50.

109. Owen J, Hauth JC. Concentrated oxytocin plus low-dose prostaglandin E2 compared with prostaglandin E2 vaginal suppositories for second-trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1996 Jul;88(1):110-3.
110. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, Briones DK. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1993 Mar;81(3):332-6.
111. Gałazka K, Wicherek Ł, Sikora J, Czekierdowski A, Banaś T, Bednarek W, et al. RCAS1 Decidual Immunoreactivity during Stillbirth: Immune Cell Presence and Activity. *American Journal of Reproductive Immunology* 2008;Jul:1-10.
112. Nuthalapaty FS, Ramsey PS, Biggio JR, Owen J. High-dose vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin plus low-dose vaginal misoprostol for midtrimester labor induction: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Sep;193(3 Pt 2):1065-70.
113. Wing DA, Tran S, Paul RH. Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Jun;186(6):1237-40; discussion 40-3.
114. Dickinson JE, Evans SF. The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Mar;186(3):470-4.
115. Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, Tang LC, Ho PC. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Hum Reprod* 2000 Mar;15(3):709-12.
116. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002 Jan;99(1):145-51.
117. Majoko F, Nystrom L, Lindmark G. No benefit, but increased harm from high dose (100 microg) misoprostol for induction of labour: a randomised trial of high vs. low (50 microg) dose misoprostol. *J Obstet Gynaecol* 2002 Nov;22(6):614-7.

118. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, McIntire DD. Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Apr;166(4):1260-1.
119. Lokugamage AU, Refaey HE, Rodeck CH. Misoprostol and pregnancy: ever-increasing indications of effective usage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003 Dec;15(6):513-8.
120. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992 May;166(5):1515-28.
121. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997 Mar;11(1):135-76.
122. Romero R, Mazor M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD, et al. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol* 1988 Oct;12(4):262-79.
123. Reroń A. Rola czynnika infekcyjnego w porodach przedwczesnych. *Problemy Współczesnej Perinatologii* 2001;4:87-96.
124. Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction* 2002 Jul;124(1):1-17.
125. Kotsonis FN, Dodd DC, Regnier B, Kohn FE. Preclinical toxicology profile of misoprostol. *Dig Dis Sci* 1985 Nov;30(11 Suppl):142S-6S.
126. Henriques A, Lourenco AV, Ribeirinho A, Ferreira H, Graca LM. Maternal death related to misoprostol overdose. *Obstet Gynecol* 2007 Feb;109(2 Pt2):489-90.
127. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 Dec;99 Suppl 2:S160-7.
128. Derman RJ, Kodkany BS, Goudar SS, Geller SE, Naik VA, Bellad MB, et al. Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Oct 7;368(9543):1248-53.

129. Hoj L, Cardoso P, Nielsen BB, Hvidman L, Nielsen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol on severe postpartum haemorrhage in a primary health centre in Guinea-Bissau: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2005 Oct 1;331(7519):723.
130. Walraven G, Blum J, Dampha Y, Sowe M, Morison L, Winikoff B, et al. Misoprostol in the management of the third stage of labour in the home delivery setting in rural Gambia: a randomised controlled trial. *Bjog* 2005 Sep;112(9):1277-83.
131. Chong YS, Chua S, El-Refaey H, Choo WL, Chanrachakul B, Tai BC, et al. Postpartum intrauterine pressure studies of the uterotonic effect of oral misoprostol and intramuscular syntometrine. *Bjog* 2001 Jan;108(1):41-7.
132. Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002253.
133. Fiala C, Swahn ML, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on medical abortion with mifepristone and misoprostol at 13-22 weeks gestation. *Hum Reprod* 2005 Nov;20(11):3072-7.
134. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD001338.
135. Kim JO, Han JY, Choi JS, Ahn HK, Yang JH, Kang IS, et al. Oral misoprostol and uterine rupture in the first trimester of pregnancy: a case report. *Reprod Toxicol* 2005 Nov-Dec;20(4):575-7.
136. Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Jun;180(6 Pt 1):1535-42.
137. Choy-Hee L, Raynor BD. Misoprostol induction of labor among women with a history of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001 May;184(6):1115-7.
138. Lin C, Raynor BD. Risk of uterine rupture in labor induction of patients with prior cesarean section: an inner city hospital experience. *Am J Obstet Gynecol* 2004 May;190(5):1476-8.

139. PTG. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Cięcie cesarskie. *Ginekologia Polska* 2008;79:378-81.
140. SOGC clinical practice guidelines. Guidelines for vaginal birth after previous caesarean birth. Number 155 (Replaces guideline Number 147), February 2005. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 Jun;89(3):319-31.
141. ACOG practice bulletin. Vaginal birth after previous cesarean delivery. Number 5, July 1999 (replaces practice bulletin number 2, October 1998). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 Aug;66(2):197-204.
142. Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK. Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Nov;183(5):1176-9.
143. Flamm BL, Goings JR, Fuelberth NJ, Fischermann E, Jones C, Hersh E. Oxytocin during labor after previous cesarean section: results of a multicenter study. *Obstet Gynecol* 1987 Nov;70(5):709-12.
144. Zelop CM, Shipp TD, Repke JT, Cohen A, Caughey AB, Lieberman E. Uterine rupture during induced or augmented labor in gravid women with one prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Oct;181(4):882-6.

9. SPIS TABEL

Tabela I	Badania laboratoryjne istotne przy ocenie przyczyny obumarcia płodu
Tabela II	Skala dojrzałości szyjki macicy do porodu wg Bishopa
Tabela III	Zmodyfikowana skala Bishopa
Tabela IV	Średni wiek kobiet w badanych grupach
Tabela V	Średnia masa ciała kobiet w chwili przyjęcia do Kliniki
Tabela VI	Miejsce zamieszkania kobiet w badanych grupach
Tabela VII	Stopień wykształcenia w analizowanych grupach
Tabela VIII	Czas trwania ciąży kobiet przy przyjęciu do Kliniki
Tabela IX	Rodność pacjentek w badanych grupach.
Tabela X	Liczba przebytych poronień w analizowanych grupach
Tabela XI	Obecność stanu zapalnego i niedokrwistości w analizowanych grupach
Tabela XII	Pozytywny wynik badania mikrobiologicznego w badanych grupach
Tabela XIII	Skrócenie szyjki macicy – przy przyjęciu
Tabela XIV	Stopień rozwarcia szyjki macicy – przy przyjęciu
Tabela XV	Zmodyfikowana skala Bishopa – przy przyjęciu
Tabela XVI	Stan pęcherza płodowego przy przyjęciu w analizowanych grupach

Tabela XVII	Charakterystyka martwo urodzonych noworodków
Tabela XVIII	Obserwowane patologia płodu, łożyska i pępowiny
Tabela XIX	Analiza wad wrodzonych i patologii sznura pępowinowego
Tabela XX	Wpływ stanu szyjki macicy na czas indukcji porodu
Tabela XXI	Wpływ czynników demograficznych na czas indukcji porodu
Tabela XXII	Wpływ rodności na czas indukcji porodu
Tabela XXIII	Wpływ wielkości płodu oraz patologii płodu na czas indukcji porodu
Tabela XXIV	Efekty uboczne stosowanej formy indukcji porodu w badanych grupach
Tabela XXV	Czas hospitalizacji pacjentek po porodzie

10. SPIS RYCIN

- Rycina 1** Wynik badania mikrobiologicznego wymazu z pochwy i szyjki macicy
- Rycina 2** Wykres zależności utrzymania ciąży od zastosowanej formy indukcji porodu w czasie 48 godzin (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż)
- Rycina 3** Wykres zależności utrzymania ciąży w grupie I i II w czasie 48 godzin (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż)
- Rycina 4** Wykres zależności utrzymania ciąży od stanu pęcherza płodowego w czasie 48 godzin (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż)
- Rycina 5** Wykres zależności utrzymania ciąży od wieku ciążowego w czasie 48 godzin (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż)