

Indukcja porodu



WYTYCZNE POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO DLA LEKARZY POŁOŻNIKÓW I GINEKOLOGÓW

ACOG Practice Bulletin, numer 107, sierpień 2009
(Zastępuje Practice Bulletin nr 10 z listopada 1999, Committee Opinion nr 228, listopad 1999, Committee Opinion nr 248, grudzień 2000, Committee Opinion nr 283, maj 2003)

Ponad 22% ciężarnych w Stanach Zjednoczonych jest poddawanych indukcji porodu, a całkowity wskaźnik indukcji porodu w Stanach Zjednoczonych zwiększył się ponad dwukrotnie od 1990 roku, do 225 na 1000 żywych urodzeń w 2006 roku.¹ Indukcja ma na celu doprowadzenie do porodu siłami natury przez stymulację czynności skurczowej macicy przed samoistnym rozpoczęciem się akcji porodowej. Ogólnie indukcja porodu uznawana jest za metodę leczenia w przypadkach, gdy korzyści wynikające z szybkiego ukończenia ciąży przewyższają ryzyko związane z jej kontynuacją. Korzyści związane z indukcją porodu należy porównać z potencjalnym ryzykiem dla matki i płodu związanym z przeprowadzeniem tej procedury.² Ten dokument ma na celu przegląd dostępnych obecnie metod przyspieszających dojrzewanie szyjki macicy oraz indukcji porodu i podsumowanie danych dotyczących skuteczności tych metod pochodzących z prawidłowo przeprowadzonych badań i opartych na ich wynikach. Te wytyczne postępowania klasyfikują wskazania i przeciwwskazania do indukcji porodu, opisują różne środki przyspieszające dojrzewanie szyjki macicy, wymieniają metody stosowa-

ne w celu indukcji porodu oraz wymagania, które muszą być spełnione, aby różne metody indukcji porodu były stosowane bezpiecznie.

Wprowadzenie

W 1948 roku Theobald i wsp. opisali zastosowanie wyciągu z tylnego płata przysadki, oksycocyny, podawanej w kroplówce dożylnie w celu indukcji porodu.³ Pięć lat później oksycocyna była pierwszym hormonem polipeptydowym zsyntetyzowanym przez Vignauda i wsp.⁴ Ten syntetyczny hormon polipeptydowy odtąd stosowany jest w celu pobudzenia czynności skurczowej macicy. Inne metody stosowane w indukcji porodu obejmują odklejenie błon płodowych, amniotomię, stymulację brodawek sutkowych oraz podanie analogów prostaglandyny E.

Przyspieszenie dojrzewania szyjki macicy

Przyspieszenie dojrzewania szyjki macicy ma na celu nasilenie procesu jej rozpułchnienia i rozwierania z następnym zmniejszeniem wskaźnika niepowodzeń indukcji porodu oraz skrócenie czasu jego trwania. Przebudowa szyjki macicy stanowi element normalnego porodu mający dla niego kluczowe znaczenie. Obserwowane zmiany nie tylko obejmują rozpad kolagenu i zmianę ułożenia jego włókien, ale również zmiany składu glikozoaminoglikanów, zwiększenie wytwarzania cytokin oraz wzrost ilości leukocytów.⁵ Jeśli wskazane jest przeprowadzenie indukcji porodu, ale stwierdza się, że szyjka macicy jest niepodatna, można zastosować leki przyspieszające jej doj-

rzewanie. Stan szyjki można ocenić za pomocą skali Bishopa (tab. 1).⁶ W większości badań randomizowanych przyjmowano, że szyjka była niepodatna, jeśli wynik w skali Bishopa wynosił 6 lub mniej. Jeśli wynik wynosi 8 lub więcej, prawdopodobieństwo porodu drogami natury w wyniku indukcji porodu jest podobne jak przy porodzie samoistnym.

Skuteczne metody przyspieszające dojrzewanie szyjki macicy obejmują mechaniczne rozszerzanie oraz podanie syntetycznych prostaglandyn E₁ (PGE₁) i E₂ (PGE₂).⁷⁻¹⁰ Metody mechanicznego rozszerzania skutecznie przyspieszają dojrzewanie szyjki macicy i obejmują związki higroskopijne, osmotyczne (*Laminaria japonicum*), cewniki Foleya (14-26F) wypełnione 30-80 ml płynu, urządzenia składające się z dwóch balonów (Atad Ripener Device) oraz podawanie pozaowodniowe izotonicznego roztworu NaCl w objętości 30-40 ml/h.¹¹⁻¹⁹ *Laminaria japonicum* skutecznie powoduje dojrzewanie szyjki macicy, ale może być związane ze zwiększeniem wskaźnika zakażeń okołoporodowych.^{7,20} U kobiet, u których wykonuje się indukcję porodu w przypadku niepodatnej szyjki macicy, zastosowanie metod mechanicznych, z wyjątkiem pozaowodniowego podania roztworu NaCl, wiąże się z mniejszą liczbą cięć cesarskich niż podanie samej oksycocyny.¹⁸ Liczne badania wykazały skuteczność metod mechanicznego rozszerzania szyjki macicy. Nie ma wystarczających dowodów, aby ocenić, jak skuteczne (poród w ciągu 48 h) są metody mechanicznego rozszerzania w porównaniu z prosta-

Dokument ten został opracowany przez ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics z udziałem Mildred Ramirez, MD i Susan Ramin, MD. Zawarte w nim informacje mają pomóc klinicystom w podejmowaniu właściwych decyzji położniczych i ginekologicznych. Tych wytycznych nie należy traktować jako wyłącznego sposobu leczenia i postępowania. Zastosowanie ich w praktyce może zależeć od potrzeb i oczekiwań pacjentek, możliwości oraz ograniczeń właściwych dla danej instytucji medycznej lub stosowanych w niej procedur.

TABELA 1

Skala Bishopa

Liczba punktów	Rozwarcie (cm)	Czynnik			
		Położenie szyjki macicy	Skrócenie szyjki macicy (%)	Położenie punktu prowadzącego*	Konsystencja szyjki macicy
0	Zamknięta	Do tyłu	0-30	-3	Twarda
1	1-2	Pośrednie	40-50	-2	Średnia
2	3-4	Do przodu	60-70	-1, 0	Miękka
3	5-6	–	80	+1,+2	–

*Położenie punktu prowadzącego określa się w skali od -3 do +3.

Zmodyfikowano na podstawie Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:267.

gladynami.¹⁸ Zalety cewnika Foleya to niski koszt w porównaniu z prostaglandynami, stabilność w temperaturze pokojowej oraz zmniejszone ryzyko tachysystole macicy z towarzyszącymi zmianami czynności serca płodu (FHR) lub bez nich.^{18,21}

Mizoprostol, syntetyczny analog PGE₁, może być podawany dopochwowo, doustnie lub podjęzykowo i jest stosowany zarówno w celu przyspieszenia dojrzewania szyjki macicy, jak i indukcji porodu. Jest on obecnie dostępny w dawce 100 µg (tabletki niepodzielna) lub 200 µg w tabletkach, które można podzielić, uzyskując dawkę 25 lub 50 µg. Doświadczenia kliniczne związane ze stosowaniem tego leku są rozległe, została opublikowana duża liczba doniesień potwierdzających jego bezpieczeństwo pod warunkiem prawidłowego stosowania. Żadne z badań nie wykazały, aby ekspozycja w trakcie porodu na mizoprostol (lub inne prostaglandyny przyspieszające dojrzewanie szyjki macicy) miała jakiegokolwiek odległe niepożądane następstwa zdrowotne dla płodu w przypadku niestwierdzenia zagrażającej zamartwicy płodu, nie ma też innych prawdopodobnych podstaw biologicznych dla tych obaw. Mimo że mizoprostol jest zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) do stosowania w celu zapobiegania wrzodom trawiennym, w 2002 roku FDA zgodziła się na stosowanie tego leku z nowym wskazaniem, w czasie ciąży, w celu przyspieszenia dojrzewania szyjki macicy i indukcji

porodu. Ulotka leku nie zawiera jednak informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa mizoprostolu ani zalecanej dawki i odstępu między kolejnymi dawkami. Większość działań niepożądanych występujących u matki i płodu związana jest z leczeniem mizoprostolem w dawce większej niż 25 µg. (W Polsce zastosowanie mizoprostolu jest niezgodne z rekomendacjami PTG. RD)

W sprzedaży w Stanach Zjednoczonych dostępne są dwa preparaty PGE₂: żel w strzykawce o pojemności 2,5 ml zawierającej 0,5 mg dinoprostonu (w Polsce preparat Prepidil) oraz globulka dopochwowa zawierająca 10 mg dinoprostonu. Oba są zarejestrowane przez FDA do stosowania w celu przyspieszenia dojrzewania szyjki macicy u kobiet w terminie lub blisko terminu porodu. Globulka dopochwowa wolniej uwalnia prostaglandyny (0,3 mg/h) niż żel. W porównaniu z placebo lub stosowaniem samej oksytocyny prostaglandyny podawane dopochwowo w celu przyspieszenia dojrzewania szyjki macicy zwiększają prawdopodobieństwo porodu w ciągu 24 h, nie zmniejszają odsetka cięć cesarskich i zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia tachysystole macicy z towarzyszącymi zmianami czynności serca płodu.²²

Metody indukcji porodu

Oksytocyna

Oksytocyna jest jednym z najczęściej stosowanych leków w Stanach Zjed-

noczonych. Mechanizmy fizjologiczne porodu stymulowanego oksytocyną są podobne do występujących podczas porodu samoistnego, chociaż różne pacjentki wykazują różną wrażliwość i odpowiedź na jej działanie. Opierając się na badaniach farmakokinetyki syntetycznej oksytocyny, odpowiedź uzyskuje się w ciągu 3–5 minut od podania, a jej stabilne stężenie w surowicy uzyskuje się do 40 minut.²³ Odpowiedź macicy na oksytocynę zależy od czasu trwania ciąży: od 20 do 30 tygodnia ciąży odpowiedź stopniowo się zwiększa, następnie w 34 tygodniu ciąży osiąga plateau, które utrzymuje się aż do terminu porodu, kiedy to zwiększa się wrażliwość.²⁴ Mniejsza wartość wskaźnika masy ciała, większe rozwarcie szyjki macicy, liczba porodów i wiek ciążowy są czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi na oksytocynę w trakcie indukcji porodu.²⁵

Odklejenie błon płodowych

W celu indukcji porodu często jest wykonywane odklejenie błon płodowych. Po odklejeniu błon płodowych stwierdza się istotne zwiększenie aktywności fosfolipazy A₂ i prostaglandyny F_{2α} (PGF_{2α}).²⁶ Odklejenie błon płodowych zwiększa prawdopodobieństwo samoistnego rozpoczęcia się akcji porodowej w ciągu 48 h, zmniejsza też liczbę indukcji porodów wykonywanych innymi metodami.²⁷ Chociaż odklejenie błon płodowych wiązało się z większym ryzykiem pęknięcia błon płodowych przed porodem,²⁸ w innych

opublikowanych systematycznych przeglądach dotyczących tego zagadnienia, obejmujących 1525 kobiet, nie uzyskano potwierdzenia takiej obserwacji.²⁷ Kobiety, u których wykonuje się odklejenie błon płodowych, mogą odczuwać dyskomfort związany z samą procedurą, może też u nich wystąpić krwawienie z dróg rodnych, a w ciągu następnych 24 godzin nieregularne skurcze.²⁷ Nie ma wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące odklejania błon płodowych u kobiet, u których wynik posiewu w kierunku paciorkowców z grupy B jest dodatni.

Amniotomia

Przebicie błon płodowych może być wykorzystywane jako metoda indukcji porodu, zwłaszcza jeśli szyjka macicy jest podatna. Zastosowanie samej amniotomii w celu indukcji porodu może być związane z nieprzewidywalnie długim upływem czasu do momentu rozpoczęcia się czynności skurczowej. Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo samej amniotomii w indukcji porodu.²⁹ W badaniu dotyczącym połączenia amniotomii z wczesnym wlewem oksytocyny, w porównaniu z samą amniotomią, czas od początku indukcji do porodu był krótszy w grupie, w której zastosowano amniotomię z oksytocyną.³⁰ Nie ma wystarczających danych, aby określić moment wykonania przebicia błon płodowych u pacjentek, które otrzymują profilaktykę antybiotykową z powodu zakażenia paciorkowcem z grupy B.

Stymulacja brodawek sutkowych

Stymulację brodawek sutkowych lub jednej piersi stosuje się jako naturalną i niedrogą niemedyczną metodę indukcji porodu. W systematycznym przeglądzie 6 badań dotyczących 719 kobiet, u których porównano stymulację piersi z niestosowaniem żadnej metody, stwierdzano znacznie mniejszą liczbę kobiet, które po upływie 72 godzin nie zaczęły rodzić, ale tylko wśród tych, u których stwierdzono, że szyjka macicy była podatna.³¹ U żadnej z kobiet nie stwierdzono tachysystole macicy z lub bez zmian czynności serca płodu, nie stwierdzo-

no różnicy w częstości występowania zielonego płynu owodniowego i wykonywania cięć cesarskich.³¹ Stymulacja piersi wiązała się z rzadszym występowaniem krwotoków w czasie porodu.³¹ Zastosowanie tej metody oceniano tylko w grupie ciąż niskiego ryzyka.

Terminologia związana z indukcją porodu

Na spotkaniu grupy roboczej w 2008 roku zorganizowanym przez American College of Obstetricians and Gynecologists, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development oraz Society of Maternal-Fetal Medicine dotyczącym śródporodowego monitorowania czynności serca płodu dokonano przeglądu i uaktualnienia klasyfikacji zapisów FHR. Oceniono obowiązujący system klasyfikacji zapisów FHR i stworzono nowe wytyczne dotyczące jego stosowania w Stanach Zjednoczonych.³² Przede wszystkim stwierdzono, że należy zaprzestać używania terminów hiperstymulacja i nadmierna kurczliwość. W zamian zalecono, aby posługiwać się terminem tachysystole z towarzyszącymi lub nie deceleracjami czynności serca płodu.

Skurcze macicy

Skurcze macicy oblicza się, podając liczbę skurczów występujących w ciągu 10 minut, uśrednioną dla 30 minut. Częstość skurczów stanowi tylko częściową ocenę czynności skurczowej macicy. Inne cechy, takie jak czas trwania, natężenie oraz czas relaksacji między kolejnymi skurczami są równie ważne w praktyce klinicznej. Do określenia czynności skurczowej macicy używana jest następująca terminologia:

- Prawidłowa: pięć skurczów lub mniej w ciągu 10 minut, uśrednione dla 30 minut
 - Tachysystole: więcej niż 5 skurczów w ciągu 10 minut, uśrednione dla 30 minut
- Wymieniono cechy charakterystyczne skurczów macicy:
- W przypadku tachysystole należy zawsze określić, czy towarzyszą mu, czy nie deceleracje FHR.

- Termin tachysystole dotyczy zarówno porodu samoistnego, jak i stymulowanego. Reakcja kliniczna na tachysystole powinna zależeć od tego, czy skurcze są samoistne, czy stymulowane.

Większość pozycji piśmiennictwa zacytowana w tym Practice Bulletin została opublikowana wcześniej niż ukazały się wytyczne 2008 NICHD dotyczące definicji i interpretacji zapisów FHR. Trudno jest zatem uogólniać wyniki cytowanego piśmiennictwa, w którym posługiwano się nieujednoliconymi i różnymi definicjami dotyczącymi zapisów czynności serca płodu.

Rozważania kliniczne i rekomendacje

Jakie są wskazania i przeciwwskazania do indukcji porodu?

Wskazania do indukcji porodu nie są bezwzględne, należy brać pod uwagę stan matki i płodu, wiek ciążowy, stan szyjki macicy oraz inne czynniki. Poniżej wymieniono stany występujące u matki i u płodu, które mogą stanowić wskazanie do indukcji porodu:

- Przedwczesne odklejenie się łożyska
- Stan zapalny błon płodowych
- Obumarcie płodu
- Nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą
- Stan przedrzucawkowy i rzucawka
- Przedwczesne pęknięcie błon płodowych
- Ciąża po terminie porodu
- Choroby u matki (np. cukrzyca, choroby nerek, przewlekła choroba płuc, przewlekłe nadciśnienie tętnicze, zespół antyfosfolipidowy)
- Zagrożenie dla płodu (np. ciężka hipotrofia, izoimmunizacja, małowodzie)

Indukcję porodu można również wykonać z przyczyn logistycznych, na przykład: ryzyko szybkiego porodu, duża odległość od szpitala, lub ze wskazań psychospołecznych. W tych przypadkach musi być spełnione co najmniej jedno kryterium dotyczące wieku ciążowego wymienione w ramce lub należy określić dojrzałość płuc

RAMKA

Potwierdzenie, że ciąża jest donoszona

- Badanie USG wykonane przed 20 tygodniem ciąży potwierdza, że wiek ciążowy wynosi 39 tygodni lub więcej.
- W badaniu USG metodą Dopplera 30 tygodni wcześniej potwierdzono obecność czynności serca płodu.
- Minęło 36 tygodni od uzyskania dodatniego wyniku testu ciążowego wykonanego z surowicy lub moczu wykrywającego obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej.

płodu. Potwierdzenie dojrzałości płuc płodu przed ukończeniem 39 tygodni ciąży, w przypadku braku właściwych warunków klinicznych, nie jest wskazaniem do indukcji porodu.

Należy rozważyć każdy przypadek indywidualnie i ocenić sytuację kliniczną, aby określić, kiedy wykonanie indukcji porodu jest przeciwwskazane. Ogólnie przeciwwskazania do indukcji porodu są takie same jak do porodu samoistnego i drogami natury. Obejmują one, ale nie ograniczają się tylko do nich, następujące sytuacje:

- Naczynia przodujące i łożysko całkowite przodujące
- Poprzeczne położenie płodu
- Wypadnięcie pępowiny
- Przebyte klasyczne cięcia cesarskie
- Aktywne zakażenie narządów płciowych wirusem opryszczki
- Stan po wyluszczeniu mięśniaka macicy wnikażącego do jamy macicy

Jakie kryteria muszą być spełnione przed zastosowaniem metod przyspieszających dojrzewanie szyjki macicy bądź wykonaniem indukcji porodu?

Przed podaniem leków przyspieszających dojrzewanie szyjki macicy lub wykonaniem indukcji porodu należy ocenić wiek ciążowy i wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko dla matki i płodu. Są to czynniki mające nadrzędne znaczenie dla właściwej oceny. Pacjentce należy udzielić informacji na temat wskazań do indukcji porodu, leków i metod stymulacji porodu oraz ewentualnej konieczności przeprowadzenia kolejnej indukcji lub wykonania cięcia cesarskiego. Chociaż badania prospektywne są ograniczone, jeśli

chodzi o ocenę korzyści z planowej indukcji porodu, pierwiastki z niepodatną szyjką macicy, u których wykonuje się indukcję porodu, należy poinformować o dwukrotnie zwiększonym ryzyku konieczności wykonania cięcia cesarskiego.³³⁻³⁵ Dodatkowo postęp porodu różni się istotnie w przypadku planowej indukcji w porównaniu z kobietami, u których czynność porodowa wystąpiła samoistnie.³⁶ Założenie, że musi minąć co najmniej 12-18 godzin przed rozpoznaniem niepowodzenia indukcji, może zmniejszyć ryzyko cięcia cesarskiego.^{37,38}

Dodatkowe wymagania dotyczące zastosowania leków przyspieszających dojrzewanie szyjki macicy i wykonania indukcji porodu dotyczą oceny szyjki macicy, wymiarów miednicy, wielkości i położenia płodu. Monitorowanie czynności serca płodu i skurczów macicy zaleca się tak samo jak w przypadku innych pacjentek z grupy ryzyka w aktywnej fazie porodu. Mimo że przeszkolone położne mogą monitorować przebieg indukcji porodu, lekarz mogący wykonać cięcie cesarskie powinien być łatwo dostępny.

Jaka jest względna skuteczność dostępnych metod przyspieszających dojrzewanie szyjki macicy skracających czas trwania porodu?

Na podstawie przeglądu systematycznego stwierdzono, że u pacjentek z niepodatną szyjką macicy założenie cewnika Foleya przed podaniem oksytocyny istotnie skracало czas trwania porodu.²¹ Zauważono też, że założenie cewnika skutkowało zmniejszeniem liczby cięć cesarskich. Kiedy porównywano zastosowanie cewnika Foleya z żelem zawierającym PGE₂, w więk-

szości badań nie stwierdzono różnicy w czasie od indukcji do porodu ani odsetku cięć cesarskich. Stosowanie prostaglandyn wiąże się z większym ryzykiem tachysystole z lub bez zmian w zapisie czynności serca płodu w porównaniu z założeniem cewnika Foleya.²¹ Stosowanie cewników Foleya w różnych rozmiarach, z różną objętością płynu wypełniającego, jak również różnych protokołów podawania mizoprostolu, daje niejednoznaczne wyniki w ocenie czasu wpływającego do porodu, wskaźniku cięć cesarskich oraz w zakresie ryzyka oddania smółki przez płód.^{18,21} Zastosowanie w badaniach randomizowanych oksytocyny, poza założeniem cewnika Foleya, wydawało się nie skracać czasu do porodu.³⁹

Badania, w których oceniano pozaowodniowe podanie izotonicznego roztworu NaCl przez cewnik Foleya w porównaniu do zastosowania cewnika Foleya z jednoczesnym podaniem oksytocyny, przynoszą sprzeczne wyniki, jeśli chodzi o czas od momentu rozpoczęcia indukcji do porodu.^{19,40,41} Różnice dotyczące metodologii mogą tłumaczyć rozbieżności w uzyskanych wynikach. Założenie cewnika Foleya jest możliwą do zastosowania i skuteczną metodą przyspieszającą dojrzewanie szyjki macicy w indukcji porodu.

Często stosowaną metodą jest podawanie PGE₂ (doszykowo lub dopochwowo). Jest to metoda skuteczniejsza niż placebo lub niestosowanie żadnej metody przyspieszającej dojrzewanie szyjki macicy.⁴² Liczne prospektywne randomizowane badania kliniczne i dwie metaanalizy wykazały, że podawanie PGE₁ (mizoprostolu) jest skuteczną metodą przyspieszającą dojrzewanie szyjki macicy.⁴³⁻⁴⁸ Stwierdzono, że mizoprostol podawany dopochwowo był tak samo lub bardziej skuteczny niż żel z dinoprostonem.⁴⁸⁻⁵¹ Podawanie mizoprostolu dopochwowo wiązało się z rzadszym stosowaniem znieczulenia zewnątrzoponowego, większą liczbą porodów w ciągu 24 godzin i częstszym występowaniem tachysystole macicy z lub bez deceleracji czynności serca w porównaniu z podawaniem dinoprostonu i oksytocyny.⁴⁸ W odróżnieniu od tego w ran-

domizowanych badaniach kontrolowanych przy stosowaniu mizoprostolu w celu przyspieszenia dojrzewania szyjki macicy, w porównaniu z oksytocyną, czas do rozpoczęcia akcji porodowej lub porodu był dłuższy.⁵² Trudno jednak porównać wyniki badań dotyczących mizoprostolu z powodu różnych punktów końcowych, w tym wyniku w skali Bishopa, czasu trwania porodu, całkowitego zużycia oksytocyny, powodzenia indukcji porodu oraz wskaźnika cięć cesarskich. Farmakologiczne metody przyspieszające dojrzewanie szyjki macicy nie zmniejszają prawdopodobieństwa wykonania cięcia cesarskiego.

Jak należy podawać prostaglandyny?

Jako dawkę początkową w celu przyspieszenia dojrzewania szyjki macicy i indukcji porodu należy rozważyć podanie jednej czwartej tabletki zawierającej 100 μg (czyli około 25 μg) mizoprostolu. Kolejne dawki nie powinny być podawane częściej niż co 3-6 h. Ponadto oksytocyna nie powinna być podawana wcześniej niż 4 h po podaniu ostatniej dawki mizoprostolu. Podawanie mizoprostolu w większych dawkach (50 μg co 6 h) może być właściwe w pewnych sytuacjach, chociaż większe dawki są związane z większym ryzykiem powikłań, w tym tachysystole macicy z lub bez deceleracji czynności serca płodu.

Jeśli po podaniu jednej dawki dinoprostonu doszyjkowo stwierdza się niewystracającą zmianę stanu szyjki macicy, z minimalną aktywnością skurczową, drugą dawkę można podać po 6-12 h. Producent zalecił, aby maksymalna całkowita łączna dawka dinoprostonu wynosiła 1,5 mg (trzy dawki, czyli 7,5 ml żelu) w ciągu 24 h. Nie został określony minimalny bezpieczny odstęp czasowy od podania prostaglandyn do rozpoczęcia podawania oksytocyny. Zgodnie z wytycznymi producenta po podaniu 1,5 mg dinoprostonu doszyjkowo lub 2,5 mg dopochwowo włączenie oksytocyny należy opóźnić o 6-12 h, ponieważ działanie prostaglandyn może zostać nasilone przez oksytocynę. Po podaniu dinoprostonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu właściwe jest opóź-

nienie podania oksytocyny o 30-60 minut po usunięciu dinoprostonu. Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania podpoliczkowych lub podjęzykowych preparatów mizoprostolu w celu przyspieszenia dojrzewania szyjki macicy lub indukcji porodu i nie zaleca się stosowania tych metod w praktyce klinicznej do momentu potwierdzenia ich bezpieczeństwa w badaniach klinicznych.⁵³

Jakie są potencjalne powikłania związane ze stosowaniem każdej z metod przyspieszających dojrzewanie szyjki macicy i jak należy postępować w takich przypadkach?

Tachysystole z lub bez zmian czynności serca płodu najczęściej występuje przy dopochwowym podawaniu mizoprostolu w porównaniu z takim podaniem prostaglandyny E₂, doszyjkowym podaniem prostaglandyny E₂ i oksytocyny.⁴⁸ Tachysystole (w niektórych badaniach definiowane jako liczba skurczów większa niż 5 w ciągu 10 minut, występujących w kolejnych 10-minutowych odstępach), a częstość występowania tachysystole z towarzyszącymi deceleracjami czynności serca jest większa w przypadku podawania 50 μg mizoprostolu lub w większej dawce.^{43,47,48,54} Wydaje się, że w przypadku podawania mizoprostolu w mniejszej dawce (25 μg co 6 h vs co 3 h) zaobserwowano trend w kierunku rzadszego występowania tachysystole ze zmianami czynności serca płodu.⁴⁸

Stosowanie mizoprostolu u pacjentek, które w przeszłości miały wykonane cięcie cesarskie lub dużą operację na trzonie macicy, wiązało się z częstszym pękaniem macicy, dlatego należy unikać jego stosowania w trzecim trymestrze ciąży.^{55,56} Przy stosowaniu mizoprostolu stwierdzono również częstsze występowanie zielonych wód płodowych.^{47,48} Mimo że mizoprostol wydaje się bezpiecznym i skutecznym lekiem stosowanym w indukcji porodu u kobiet z niepodatną szyjką macicy, potrzebne są dalsze badania w celu ustalenia optymalnej drogi podania, dawki, odstępów między dawkami oraz farmakokinetyki mizoprostolu. Ponadto potrzebne są

dane dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia powikłań związanych ze stosowaniem mizoprostolu oraz określenie, kiedy należy zaprzestać jego podawania. Jeśli po zastosowaniu mizoprostolu wystąpi tachysystole lub zapis FHR kategorii III (definiowany jako sinusoidalny lub brak zmienności podstawowej FHR, bądź jedno z następujących zdarzeń: nawracające późne deceleracje, nawracające deceleracje zmienne lub bradykardia) i brakuje efektów postępowania zachowawczego (zmiana pozycji ciała matki i podanie tlenu), należy rozważyć wykonanie cięcia cesarskiego.³² Można podać również sybutraminę podskórnie w celu poprawy zapisu czynności serca kategorii III lub ustąpienia tachysystole.

Doszyjkowe podanie żelu z PGE₂ (0,5 mg) wiąże się z 1% wskaźnikiem występowania tachysystole macicy z towarzyszącymi lub nie zmianami czynności serca płodu, natomiast dopochwowe podanie żelu z PGE₂ (2-5 mg) lub globulki dopochwowej wiąże się z 5% ryzykiem wystąpienia tego powikłania.^{42,57,58} Tachysystole macicy typowo rozpoczyna się w ciągu godziny od podania żelu lub globulki dopochwowej, ale może wystąpić nawet do 9,5 godziny od założenia globulki dopochwowej.⁵⁷⁻⁵⁹

Usunięcie globulki dopochwowej z PGE₂ zwykle pomaga zahamować tachysystole macicy. Irygacja szyjki macicy i pochwy nie jest skuteczna. Działania niepożądane dla matki, związane ze stosowaniem PGE₂ w małej dawce (gorączka, wymioty i biegunka), występują rzadko.⁶⁰ Zwykle nie jest konieczne profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych, przeciwgorączkowych i przeciwbiegunkowych. Producenci zalecają, aby zachować ostrożność u pacjentek z jaskrą, ciężką niewydolnością wątroby i nerek oraz astmą. PGE₂ jest lekiem o właściwościach rozszerzających oskrzela, ale nie ma żadnych doniesień dotyczących wystąpienia skurczu oskrzeli lub istotnych zmian ciśnienia tętniczego po podaniu żelu w małej dawce.

W przypadku stosowania *Laminaria japonicum* i higroskopijnych prepara-

tów rozszerzających, w porównaniu ze stosowaniem analogów PGE₂, stwierdzono częstsze występowanie zakażeń u matek i noworodków.^{7,13,20} U pacjentek, u których stwierdza się niskie uszkodzenie łożyska, założenie cewnika Foleya może wywołać silne krwawienie z dróg rodnych.²¹ Inne zanotowane powikłania to pęknięcie błon płodowych, stan gorączkowy oraz przedmieszczenie się części przodującej.⁶¹

Jakie są zalecenia dotyczące nadzoru nad płodem po podaniu prostaglandyn?

Preparaty prostaglandyn powinny być stosowane w miejscach, w których istnieje możliwość ciągłego monitorowania czynności skurczowej macicy i czynności serca płodu w początkowym okresie obserwacji. Później monitorowanie należy stosować w zależności od indywidualnych wskazań w związku z indukcją porodu lub stanem płodu.

Pacjentka powinna pozostawać w pozycji leżącej przez co najmniej 30 minut. Czynność serca płodu i czynność skurczowa macicy powinny być monitorowane w sposób ciągły przez 30 minut do 2 godzin po podaniu żelu z PGE₂.⁶² Skurcze macicy zwykle pojawiają się w ciągu pierwszej godziny i największe nasilenie osiągają w ciągu pierwszych 4 godzin.^{62,63} Monitorowanie czynności serca płodu należy kontynuować, jeśli czynność skurczowa się utrzymuje. Należy również monitorować parametry życiowe matki.

Czy metody przyspieszające dojrzewanie szyjki macicy można stosować w trybie ambulatoryjnym?

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania metod indukcji porodu w trybie ambulatoryjnym. W randomizowanym badaniu kontrolowanym z podwójnie ślepą próbą porównano podawanie 2 mg żelu z PGE₂ dopochwowo ze stosowaniem placebo przez 5 kolejnych dni jako procedury ambulatoryjnej. Stwierdzono, że żel z PGE₂ był skuteczną i bezpieczną metodą umożliwiającą wywołanie czynności porodowej u kobiet w terminie porodu, których szyjkę macicy oceniono na 6 punktów w skali Bishopa lub mniej.⁶⁴ W innych

badaniach randomizowanych, obejmujących 300 kobiet w terminie porodu, nie stwierdzono różnic w częstości występowania działań niepożądanych, porównując stosowanie PGE₂ o kontrolowanym uwalnianiu podawanych w trybie ambulatoryjnym i w trakcie hospitalizacji.⁶⁵ Przed zaleceniem stosowania w trybie ambulatoryjnym konieczne jest wykonanie większych badań kontrolowanych, aby potwierdzić skuteczność, określić skuteczną i bezpieczną dawkę oraz właściwe podłoże dla PGE₂. Stosowanie w trybie ambulatoryjnym może być właściwą metodą w starannie wybranej grupie pacjentek. Do stosowania w trybie ambulatoryjnym szczególnie przydatne mogą być metody mechaniczne. Badanie randomizowane, w którym porównywano zastosowanie cewnika Foleya w trybie ambulatoryjnym w porównaniu z trybem szpitalnym w celu preindukcji porodu i przyspieszenia dojrzewania szyjki macicy wykazało podobną skuteczność i bezpieczeństwo oraz skrócenie pobytu w szpitalu o 9,6 godziny.⁶⁶

Jakie są potencjalne powikłania różnych metod indukcji porodu?

Działania niepożądane związane ze stosowaniem oksytocyny zależą przede wszystkim od dawki. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są tachysystole macicy i zapisy czynności serca płodu kategorii II i III. Tachysystole macicy może spowodować przedwczesne oddzielenie się łożyska lub pęknięcie macicy. Pęknięcie macicy wtórne do stosowania oksytocyny występuje rzadko, nawet u wieloródek.⁶⁷ Podanie oksytocyny w dużej dawce z towarzyszącym dożylnym wlewem dużych objętości hipotonicznych płynów może wywołać zatrucie wodne, ale występuje to niezwykle rzadko przy stosowaniu dawek oksytocyny zalecanych w indukcji porodu.

Mizoprostol wydaje się bezpieczny i skuteczny w indukcji porodu u pacjentek z niepodatną szyjką macicy. Mimo że dokładna częstość występowania tachysystole macicy z towarzyszącymi lub nie zmianami FHR jest nieznana, a kryteria stosowane do zdefiniowania tego powikłania nie są

jednoznaczne w różnych publikacjach, to istnieją doniesienia, że u pacjentek, u których stosuje się mizoprostol tachysystole macicy z towarzyszącymi zmianami czynności serca płodu lub bez występuje częściej w porównaniu z otrzymującymi PGE₂.^{43,45,48,68} Wydaje się, że w przypadku tachysystole bez towarzyszących deceleracji nie stwierdza się zwiększenia liczby działań niepożądanych u noworodków.^{68,69} Wydaje się też, że częstość występowania powikłań uzależniona jest od dawki.^{10,48} Badania kliniczne wykazały, że przy odpowiadających sobie dawkach dopochwowa droga podania jest skuteczniejsza niż doustna.⁵³ Podanie doustne mizoprostolu wiąże się z rzadszym występowaniem nieprawidłowych zapisów czynności serca płodu oraz epizodów tachysystole macicy z towarzyszącymi zmianami FHR niż w przypadku podania dopochwowego.^{70,71}

Potencjalnym ryzykiem związanym z przebicciem błon płodowych jest wypadnięcie pępowiny, stan zapalny błon płodowych, znaczne uciśnięcie pępowiny oraz pęknięcie naczyńia błędzącego. Lekarz powinien ocenić palpacyjnie, czy nie ma przodowania pępowiny oraz czy główka jest przyparta. Przed i po przebicciu pęcherza płodowego należy ocenić czynność serca płodu. Wykonanie amniotomii w celu indukcji porodu może być przeciwwskazane u pacjentek, u których potwierdzono zakażenie HIV, ponieważ stwierdzono, że czas, jaki upływa od pęknięcia błon płodowych jest niezależnym czynnikiem ryzyka wertykalnej transmisji zakażenia HIV.²⁹

Odklejenie błon płodowych wiąże się z krwawieniem z nierozpoznanego łożyska przodującego oraz nisko schodzącego, a także z przypadkowym przebicciem błon płodowych. Obustronna stymulacja piersi wiązała się z występowaniem tachysystole macicy z towarzyszącymi deceleracjami czynności serca płodu. Zgodnie z wynikami systematycznego przeglądu stymulacja brodawk wiązała się ze zwiększeniem wskaźnika zgonów okołoporodowych.³¹ Do momentu zbadań bezpieczeństwa tej metody nie

zaleca się jej stosowania w przypadku braku możliwości monitorowania.

Jakie dawki należy stosować i jakie środki ostrożności należy zachować w przypadkach stosowania oksytocyny do indukcji porodu?

Każdy ze schematów stosowania oksytocyny w małych dawkach, wymieniony w tabeli 2, nadaje się do stosowania w przypadku indukcji porodu.⁷²⁻⁷⁸ Schematy podawania małych dawek i rzadsze zwiększanie dawek są związane z rzadszym występowaniem tachysystole z towarzyszącymi zmianami FHR.⁷⁰ Schematy podawania dużych dawek i częstszego zwiększania dawek są związane z krótszym czasem trwania porodu, mniejszą liczbą przypadków stanów zapalnych błon płodowych oraz cięć cesarskich z powodu dystocji, ale większą częstością tachysystole macicy z towarzyszącymi zmianami czynności serca płodu.^{74,79}

Na każdym szpitalnym oddziale położnictwa i ginekologii należy stworzyć wytyczne dotyczące przygotowania i podawania oksytocyny. Na ogół syntetyczną oksytocynę rozcieńcza się, 10 jednostek w 1000 ml płynu izotonicznego, co daje stężenie oksytocyny 10 mU/ml. Oksytocynę należy podawać we wlewie za pomocą pompy, co umożliwia precyzyjną kontrolę przepływu oraz dokładną kontrolę minuta po minucie.

Nie ustalono maksymalnej dawki oksytocyny. Należy dokładnie monitorować czynność serca płodu i czynność skurczową macicy. Oksytocyna powinna być podawana przez przeszkolony personel, który dobrze zna jej działanie.

Jak należy postępować w przypadku wystąpienia powikłań związanych ze stosowaniem oksytocyny?

W przypadku tachysystole macicy lub zapisu czynności serca płodu kategorii III należy szybko ocenić sytuację i zmniejszyć prędkość dożylnego wlewu oksytocyny lub zatrzymać go w celu poprawy zapisu.³² Dodatkowe działania mogą obejmować ułożenie pacjentki na boku, podanie tlenu lub płynów dożylnie. Jeśli tachysystole macicy się utrzymuje, można rozważyć

TABELA 2

Pobudzanie czynności porodowej za pomocą oksytocyny: schemat małych i dużych dawek oksytocyny

Schemat	Dawka początkowa	Przyrost dawki (mU/min)	Odstęp między wprowadzeniem kolejnych dawek (min)
Małe dawki	0,5-2	1-2	15-40
Duże dawki	6	3-6*	15-40

*W przypadku hiperstimulacji wielkość przyrostu dawki ogranicza się do 3 mU/min oraz zmniejsza go do 1 mU/min w przypadku nawrotu hiperstimulacji.

Uterine contraction pressures with oxytocin induction/augmentation. *Obstet Gynecol* 1986;68:305-9; Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, Brewster DS, Cunningham FG. High- versus low-dose oxytocin for labor stimulation. *Obstet Gynecol* 1992;80:111-6; Crane JM, Young DC. Meta-analysis of low-dose versus high-dose oxytocin for labour induction. *J SOGC* 1998;20:1215-23; Cummmiskey KC, Dawood MY. Induction of labor with pulsatile oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1868-74; Blakemore KJ, Qin NG, Petrie RH, Paine LL. A prospective comparison of hourly and quarter-hourly oxytocin dose increase intervals for the induction of labor at term. *Obstet Gynecol* 1990;75:757-61; Mercer B, Pilgrim P, Sibai B. Labor induction with continuous low-dose oxytocin infusion: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1991;77:659-63; and Muller PR, Stubbs TM, Laurent SL. A prospective randomized clinical trial comparing two oxytocin induction protocols. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:373-80; discussion 380-1.

zastosowanie terbutaliny lub innych tokolityków. Po szybkim dożylnym podaniu oksytocyny może wystąpić hipotensja, dlatego konieczne jest stosowanie rozcieńczonej oksytocyny, nawet w początkowym okresie połogu.

Czy istnieją jakieś powody, dla których należałoby indukować poród u pacjentek po pęknięciu błon płodowych?

Zgodnie z wynikami największego randomizowanego badania, jakie ukazało się do tej pory, indukcja porodu za pomocą oksytocyny skracala czas od momentu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych do porodu, jak również zmniejszała częstość stanów zapalnych błon płodowych, gorączek połogowych, antybiotykoterapii u noworodków, bez zwiększania odsetka cięć cesarskich i zakażeń u noworodków.⁸⁰ Te dane pozwalają przypuszczać, że u kobiet, u których dojdzie do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych w terminie porodu, poród należy indukować w momencie zgłoszenia się do szpitala, na ogół za pomocą wlewu z oksytocyną, co ma na celu zmniejszenie ryzyka stanu zapalnego błon płodowych. Należy określić czas do rozpoznania niepowodzenia indukcji.

Takie same zastrzeżenia dotyczą tych sytuacji, gdy stosuje się prostaglandyny do indukcji porodu po pęknięciu błon płodowych jak z zachowanym płynem owodniowym. Dopochwowe podanie PGE₂ w celu indukcji porodu u pacjentki po przedwczesnym pęknięciu błon płodowych wydaje się skuteczne i bezpieczne.⁸¹ W badaniu randomizowanym dotyczącym indukcji porodu u kobiet po przedwczesnym odejściu wód płodowych w terminie porodu w 86% przypadków konieczne było podanie tylko jednej dawki mizoprostolu dopochwowo w celu powodzenia indukcji porodu.⁶⁷ Nie ma żadnych dowodów na to, że stosowanie prostaglandyn zwiększa ryzyko zakażenia u kobiet po odejściu płynu owodniowego.^{67,81} Nie mamy wystarczających dowodów, aby zalecać lekarzom stosowanie u pacjentek po odejściu płynu owodniowego mechanicznego rozszerzania szyjki macicy.

Metaanaliza, która objęła 6814 kobiet, u których doszło do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych w terminie porodu, porównała indukcję porodu za pomocą prostaglandyn lub oksytocyny z postępowaniem wy czekującym.⁸² U kobiet, u których wykonano indukcję, w porównaniu

z postępowaniem wyczekującym, stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia stanu zapalnego błon płodowych i endometrium oraz mniejszą liczbę przyjęć noworodków na oddział intensywnej terapii noworodków.⁸²

Jakie metody indukcji porodu można zastosować w przypadku obumarcia płodu pod koniec drugiego trymestru lub w trzecim trymestrze ciąży?

Metoda i moment porodu po obumarciu płodu są uzależnione od wieku ciążowego, w którym doszło do obumarcia płodu, danych z wywiadu matki, faktu obecności blizny macicy oraz preferencji matki. Chociaż większość pacjentek będzie oczekiwała szybkiego porodu, moment porodu nie ma wcale tak krytycznego znaczenia. Koagulopatie są związane z długim czasem zatrzymania tkanek martwego płodu i tak naprawdę nie występują często. W drugim trymestrze ciąży można rozszerzyć kanał szyjki i usunąć płód, jeśli dostępny jest doświadczony lekarz, ale należy poinformować pacjentkę, że w takim przypadku badanie sekcyjne może być mniej dokładne, ponieważ makroskopowa ocena wad płodu może być niemożliwa.

Indukcja porodu jest właściwym postępowaniem w późniejszej ciąży, wtedy gdy niemożliwe jest rozszerzenie szyjki macicy i usunięcie płodu w drugim trymestrze, lub taka będzie preferencja pacjentki. Dowody pochodzące z badań randomizowanych potwierdzają skuteczność zastosowania mizoprostolu dopochwowo jako metody ukończenia ciąży obumarłej przed 24 tygodniem.⁸³ Na podstawie ograniczonej liczby danych wydaje się również, że stosowanie mizoprostolu w 24-28 tygodniu ciąży jest bezpieczne i skuteczne.^{84,85} Przed 28 tygodniem ciąży mizoprostol podany dopochwowo wydaje się najskuteczniejszą metodą indukcji porodu, niezależnie od wyniku oceny w skali Bishopa,^{84,86} chociaż akceptowane jest również zastosowanie oksytocyny we wlewie.^{87,88} Typowo mizoprostol podaje się w dawkach 200-400 µg dopochwowo co 4-12 h. Po 28 tygodniu ciąży indukcję porodu należy prowa-

dzić zgodnie ze zwykłym protokołem położniczym. Cięcia cesarskie w przypadku obumarcia płodu powinno być zarezerwowane dla nietypowych przypadków, ponieważ związane jest z potencjalnym zagrożeniem dla matki bez żadnych korzyści dla płodu.

Liczne badania oceniały zastosowanie mizoprostolu w dawce 400 µg podawanej co 6 godzin u kobiet, które rodziły martwe dziecko do 28 tygodnia ciąży i miały bliznę macicy.^{85,89} Wydaje się, że liczba powikłań w tej grupie kobiet się nie zwiększyła. Konieczne jest wykonanie dalszych badań w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa, optymalnej drogi podania i dawki.

U pacjentek po 28 tygodniu ciąży przyspieszenie dojrzewania szyjki macicy za pomocą cewnika Foleya wiązało się z podobnym odsetkiem pęknięć macicy jak przy porodzie samoistnym⁹⁰ i może to być metoda przydatna u pacjentek, u których oceniono, że szyjka macicy jest niepodatna. Dlatego u pacjentek, które w przeszłości miały wykonane poprzeczne cięcia cesarskie w dolnym odcinku, poród naturalny jest korzystną opcją. Istnieje ograniczona liczba danych, które dałyby wskazówki w przypadku pacjentki po klasycznym cięciu cesarskim, a decyzja dotycząca drogi porodu musi zostać podjęta indywidualnie.

Podsumowanie rekomendacji i wniosków

Poniższe rekomendacje i wnioski oparto na przekonujących i zgodnych dowodach naukowych (stopień zaleceń A):

- Analogi prostaglandyny E skutecznie przyspieszają dojrzewanie szyjki macicy i indukują poród.
- Schemat podawania oksytocyny w małych lub dużych dawkach jest odpowiedni w przypadku kobiet wymagających indukcji porodu (tab. 2).
- Przed 28 tygodniem ciąży zastosowanie mizoprostolu dopochwowo wydaje się najskuteczniejszą metodą indukcji porodu, niezależnie od wyniku oceny w skali Bishopa, cho-

ciaż możliwe jest również zastosowanie oksytocyny w schemacie dużych dawek.

- Dopochwowe podanie PGE₂ w celu indukcji porodu u kobiet po przedwczesnym pęknięciu błon płodowych wydaje się bezpieczne i skuteczne.
- Stosowanie mizoprostolu u kobiet po cięciu cesarskim lub operacji macicy wiązało się ze zwiększeniem odsetka pęknięć macicy, dlatego należy unikać jego stosowania w trzecim trymestrze ciąży.
- Założenie cewnika Foleya jest możliwą do zastosowania i skuteczną alternatywną metodą przyspieszającą dojrzewanie szyjki macicy i indukującą poród.

Poniższą rekomendację oparto na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych (stopień zaleceń B):

- Mizoprostol w niektórych sytuacjach może być podawany w dawce 50 µg co 6 godzin w celu indukcji porodu, chociaż stosowanie większych dawek wiąże się z większym ryzykiem powikłań, w tym tachysystole macicy z deceleracjami.

Copyright © August 2009 by the American College of Obstetricians and Gynecologists. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, posted on the Internet, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the publisher.

PIŚMIENNICTWO

1. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2006. Natl Vital Stat Rep 2009;57:1-102. (Level II-3)
2. Agency for Healthcare Research and Quality. Maternal and neonatal outcomes of elective induction of labor. AHRQ Evidence Report/Technology Assessment No. 176. Rockville (MD): AHRQ; 2009. (Systematic review)
3. Theobald GW, Graham A, Campbell J, Gange PD, Driscoll WJ. Use of post-pituitary extract in obstetrics. Br Med J 1948; 2:123-7. (Level III)
4. du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyanis PG, Gordon S. The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. J Am Chem Soc 1953; 75:4879-80. (Level III)
5. Smith R. Parturition. N Engl J Med 2007;356:271-83. (Level III)
6. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol 1964;24:266-8. (Level III)
7. Krammer J, Williams MC, Sawai SK, O'Brien WF. Preinduction cervical ripening: a randomized comparison of two methods. Obstet Gynecol 1995;85:614-8. (Level I)
8. Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:641-4. (Level I)
9. Porto M. The unfavorable cervix: methods of cervical priming. Clin Obstet Gynecol 1989;32:262-8. (Level III)

10. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for pre-induction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1804–10. (Level I)
11. Atad J, Hallak M, Ben-David Y, Auslander R, Abramovici H. Ripening and dilatation of the unfavourable cervix for induction of labour by a double balloon device: experience with 250 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:29–32. (Level III)
12. Blumenthal PD, Ramanaukas R. Randomized trial of Dilapan and Laminaria as cervical ripening agents before induction of labor. *Obstet Gynecol* 1990;75:365–8. (Level I)
13. Chua S, Arulkumaran S, Vanaja K, Ratnam SS. Preinduction cervical ripening: prostaglandin E2 gel vs hygroscopic mechanical dilator. *J Obstet Gynaecol Res* 1997;23:171–7. (Level I)
14. Gilson GJ, Russell DJ, Izquierdo LA, Qualls CR, Curet LB. A prospective randomized evaluation of a hygroscopic cervical dilator, Dilapan, in the preinduction ripening of patients undergoing induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:145–9. (Level I)
15. Lin A, Kupfermirc M, Dooley SL. A randomized trial of extra-amniotic saline infusion *versus* laminaria for cervical ripening. *Obstet Gynecol* 1995;86:545–9. (Level I)
16. Lyndrup J, Nickelsen C, Weber T, Molnitz E, Guldbaek E. Induction of labour by balloon catheter with extra-amniotic saline infusion (BCEAS): a randomised comparison with PGE2 vaginal pessaries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53:189–97. (Level I)
17. Mullin PM, House M, Paul RH, Wing DA. A comparison of vaginally administered misoprostol with extra-amniotic saline solution infusion for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:847–52. (Level I)
18. Boulvain M, Kelly A, Lohse C, Stan C, Irion O. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD001233. DOI: 10.1002/14651858. CD001233. (Level III)
19. Guinn DA, Davies JK, Jones RO, Sullivan L, Wolf D. Labor induction in women with an unfavorable Bishop score: randomize controlled trial of intrauterine Foley catheter with concurrent oxytocin infusion *versus* Foley catheter with extra-amniotic saline infusion with concurrent oxytocin infusion. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:225–9. (Level I)
20. Kazzi GM, Bottoms SF, Rosen MG. Efficacy and safety of Laminaria digitata for preinduction ripening of the cervix. *Obstet Gynecol* 1982;60:440–3. (Level II-2)
21. Gelber S, Sciscione A. Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:642–57. (Level III)
22. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003101. DOI: 10.1002/14651858. CD003101. (Level III)
23. Seitchik J, Amico J, Robinson AG, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:225–8. (Level III)
24. Caldeyro-Barcia R, Poseiro JJ. Physiology of the uterine contraction. *Clin Obstet Gynecol* 1960;3:386–408. (Level III)
25. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, McIntire DD. Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1260–1. (Level II-3)
26. McCoolin SW, Bennett WA, Roach H, Cowan BD, Martin JN Jr, Morrison JC. Parturitional factors associated with membrane stripping. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:71–7. (Level I)
27. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD000451. DOI: 10.1002/14651858. CD000451. pub2. (Level III)
28. 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;111:1313–9. (Level I)
29. Bricker L, Luckas M. Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002862. DOI: 10.1002/14651858. CD002862. (Level III)
30. Moldin PG, Sundell G. Induction of labour: a randomised clinical trial of amniotomy *versus* amniotomy with oxytocin infusion. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:306–12. (Level I)
31. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003392. DOI: 10.1002/14651858. CD003392. pub2. (Level III)
32. Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development Workshop Report on Electronic Fetal Monitoring. *Obstet Gynecol* 2008;111:661–6. (Level III)
33. Moore LE, Rayburn WF. Elective induction of labor. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:698–704. (Level III)
34. Luthy DA, Malmgren JA, Zingheim RW. Cesarean delivery after elective induction in nulliparous women: the physician effect. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1511–5. (Level II-2)
35. Vroenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2005;105:690–7. (Level II-2)
36. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Sciscione AC, Hoffman MK. Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. *Obstet Gynecol* 2005;105:698–704. (Level II-2)
37. Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol* 2000;96:671–7. (Level II-3)
38. Simon CE, Grobman WA. When has an induction failed? *Obstet Gynecol* 2005;105:705–9. (Level II-2)
39. Pettker CM, Pocock SB, Smok DP, Lee SM, Devine PC. Transcervical Foley catheter with and without oxytocin for cervical ripening: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1320–6. (Level I)
40. Karjane NW, Brock EL, Walsh SW. Induction of labor using a Foley balloon, with and without extra-amniotic saline infusion. *Obstet Gynecol* 2006;107:234–9. (Level II-1)
41. Lin MG, Reid KJ, Treaster MR, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, Lu GC. Transcervical Foley catheter with and without extra-amniotic saline infusion for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:558–65. (Level I)
42. Rayburn WF. Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:529–34. (Level III)
43. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol* 1997;89:581–5. (Level I)
44. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1997;89:633–42. (Level III)
45. Sanchez-Ramos L, Peterson DE, Delke I, Gaudier FL, Kaunitz AM. Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1998;91:401–5. (Level I)
46. Srisomboon J, Piyamongkol W, Aiewsakul P. Comparison of intracervical and intravaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in patients with an unfavourable cervix. *J Med Assoc Thai* 1997;80:189–94. (Level I)
47. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin TM, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1811–6. (Level I)
48. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD000941. DOI: 10.1002/14651858. CD000941. (Level III)
49. Gregson S, Waterstone M, Norman I, Murrells T. A randomized controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term. *BIOG* 2005;112:438–44. (Level I)
50. Garry D, Figueroa R, Kalish RB, Catalano CJ, Maulik D. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol *versus* dinoprostone vaginal insert for labor induction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:254–9. (Level I)
51. Pandis GK, Papageorgiou AT, Ramanathan VG, Thompson MO, Nicolaidis KH. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:623–8. (Level II-3)
52. Fonseca L, Wood HC, Lucas MJ, Ramin SM, Phatak D, Gilstrap LC 3rd, et al. Randomized trial of preinduction cervical ripening: misoprostol vs oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3):305.e1–5. (Level I)
53. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004221. DOI: 10.1002/14651858. CD004221. pub2. (Level III)
54. Magtibay PM, Ramin KD, Harris DY, Ramsey PS, Ogburn PL Jr. Misoprostol as a labor induction agent. *J Matern Fetal Med* 1998;7:15–8. (Level I)
55. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998;91:828–30. (Level III)
56. Induction of labor for VBAC. ACOG Committee Opinion No. 342. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2006;108:465–7. (Level III)
57. Rayburn WF, Wapner RJ, Barss VA, Spitzberg E, Molina RD, Mandsager N, et al. An intravaginal controlled-release prostaglandin E2 pessary for cervical ripening and initiation of labor at term. *Obstet Gynecol* 1992;79:374–9. (Level I)
58. 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;166:830–4. (Level I)
59. 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;5:64–9. (Level I)
60. Brindley BA, Sokol RJ. Induction and augmentation of labor: basis and methods for current practice. *Obstet Gynecol Surv* 1988;43:730–43. (Level III)
61. Sherman DJ, Frenkel E, Tovbin J, Arieli S, Caspi E, Bukovsky I. Ripening of the unfavorable cervix with extraamniotic catheter balloon: clinical experience and review. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:621–7. (Level III)
62. Bernstein P. Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and labor induction: a multicentre placebo-controlled trial. *CMAJ* 1991;145:1249–54. (Level I)
63. Miller AM, Rayburn WF, Smith CV. Patterns of uterine activity after intravaginal prostaglandin E2 during preinduction cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1006–9. (Level II-1)
64. O'Brien JM, Mercer BM, Cleary NT, Sibai BM. Efficacy of outpatient induction with low-dose intravaginal prostaglandin E2: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1855–9. (Level I)
65. Biem SR, Turnell RW, Olatunbosun O, Tauh M, Biem HJ. A randomized controlled trial of outpatient *versus* inpatient labour induction with vaginal controlled-release prostaglandin-E2: effectiveness and satisfaction. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:23–31. (Level I)
66. Sciscione AC, Muench M, Pollock M, Jenkins TM, Tildon-Burton J, Colmorgen GH. Transcervical Foley catheter for preinduction cervical ripening in an outpatient *versus* inpatient setting. *Obstet Gynecol* 2001;98:751–6. (Level I)
67. Flannely GM, Turner MJ, Rasmussen MJ, Stronge JM. Rupture of the uterus in Dublin: an update. *J Obstet Gynaecol* 1993;13:440–3. (Level II-3)
68. Sanchez-Ramos L, Chen AH, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997;89:909–12. (Level I)
69. Wing DA, Ortiz-Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:612–8. (Level I)
70. Topozada MK, Anwar MY, Hassan HA, el-Gazaerly WS. Oral or vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;56:135–9. (Level I)
71. Weeks A, Alfirevic Z. Oral misoprostol administration for labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:658–71. (Level III)
72. Hauth JC, Hankins GD, Gilstrap LC 3rd, Strickland DM, Vance P. Uterine contraction pressures with oxytocin induction/augmentation. *Obstet Gynecol* 1986;68:305–9. (Level II-2)
73. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, Brewster DS, Cunningham FG. High- *versus* low-dose oxytocin for labor stimulation. *Obstet Gynecol* 1992;80:111–6. (Level II-1)
74. Crane JM, Young DC. Meta-analysis of low-dose *versus* high-dose oxytocin for labour induction. *J SOGC* 1998;20:1215–23. (Level III)

- 75.** Cummiskey KC, Dawood MY. Induction of labor with pulsatile oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1868–74. (Level I)
- 76.** Blakemore KJ, Qin NG, Petrie RH, Paine LL. A prospective comparison of hourly and quarter-hourly oxytocin dose increase intervals for the induction of labor at term. *Obstet Gynecol* 1990;75:757–61. (Level I)
- 77.** Mercer B, Pilgrim P, Sibai B. Labor induction with continuous low-dose oxytocin infusion: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1991;77:659–63. (Level I)
- 78.** Muller PR, Stubbs TM, Laurent SL. A prospective randomized clinical trial comparing two oxytocin induction protocols. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:373–80; discussion 380–1. (Level I)
- 79.** Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1005–10. (Level I)
- 80.** Merrill DC, Zlatnik FJ. Randomized, double-masked comparison of oxytocin dosage in induction and augmentation of labor. *Obstet Gynecol* 1999;94:455–63. (Level I)
- 81.** Ray DA, Garite TJ. Prostaglandin E2 for induction of labor in patients with premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:836–43. (Level I)
- 82.** Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady VJ, Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005302. DOI: 10.1002/14651858.CD005302. pub2. (Level III)
- 83.** Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002253. DOI: 10.1002/14651858.CD002253. pub3. (Level I)
- 84.** Dickinson JE, Evans SF. The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination [published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:597]. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: 470–4. (Level I)
- 85.** Dickinson JE. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005;105:352–6. (Level II-2)
- 86.** Tang OS, Lau WN, Chan CC, Ho PC. A prospective randomized comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *BJOG* 2004;111: 1001–5. (Level I)
- 87.** Toaff R, Ayalon D, Gogol G. Clinical use of high concentration oxytocin drip. *Obstet Gynecol* 1971;37:112–20. (Level II-3)
- 88.** 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;77:297–300. (Level II-3)
- 89.** Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Papantoniou NE, Mouloupoulos GG, Papapanagiotou AA, Antsaklis AJ. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean section. *BJOG* 2005;112:97–9. (Level II-2)
- 90.** Bujold E, Blackwell SC, Gauthier RJ. Cervical ripening with transcervical Foley catheter and the risk of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2004;103:18–23. (Level II-2)