

Porovnání perinatálních výsledků u porodů indukovaných pomocí perorálního misoprostolu, vaginálního misoprostolu a intracervikálního dinoprostonu

Comparison of perinatal outcomes using oral misoprostol, vaginal misoprostol, and intracervical dinoprostone for induction of labor

P. Szekeresová¹, L. Hruban^{1,2}, A. Jouzová¹, P. Janků^{1,2}, R. Gerychová^{1,2}, M. Huptych³

¹ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

² Ústav zdravotnických věd, LF MU a FN Brno

³ Český institut informatiky, robotiky a kybernetiky, ČVUT v Praze

Souhrn: Cíl: Porovnat účinnost a bezpečnost perorálního (p.o.) a vaginálního (vag.) podání misoprostolu a intracervikálního (i.c.) podání dinoprostonu při farmakologické indukci porodu. Identifikovat výhody a nevýhody jednotlivých metod indukce porodu. **Metodika:** Analýza souboru rodiček, které porodily na Gynekologicko-porodnické klinice LF MU a FN Brno v období od 1. 8. 2019 do 31. 1. 2020, u nichž bylo využito jedno z následujících schémat indukce porodu: skupina A: misoprostol 25 µg p.o. à 2 hod, skupina B: misoprostol 50 µg vag. à 6 hod, skupina C: dinoproston 1 mg i.c. à 2 hod. Podmínkou pro zařazení do studie byla tato vstupní kritéria: jednočetné těhotenství, ukončený 36. gestační týden, živý plod, poloha podélná hlavičkou a cervix skóre ≥ 6. Vylučujícím kritériem byla jizva na děloze, závažná vrozená vývojová vada plodu a růstová restrikce plodu. Hodnoceny byly časové faktory indukce, výskyt známek akutní hypoxie v průběhu porodu, způsob porodu, nutnost podání akutní tokolýzy za porodu, nutnost podání infuze s oxytocinem v I. nebo II. době porodní, využití epidurální analgezie, mateřská krevní ztráta, porodní poranění matky, závažné mateřské komplikace včetně ruptury dělohy, hodnota pH z pupečnickové arterie < 7,1; hodnota Apgar skóre v 5. min < 5. Výsledky byly vzájemně porovnány a statisticky zpracovány. **Výsledky:** Celkem bylo zařazeno 378 žen (skupina A: 133 žen, skupina B: 145 žen, skupina C: 100 žen). Byla prokázána statisticky významně vyšší úspěšnost vaginálního dokončení porodu ve skupině A oproti skupinám B a C (88 vs. 77,9 vs. 76 %; p = 0,035). Nejdelší časový úsek od podání první dávky preparátu do porodu plodu byl zaznamenán ve skupině A (medián: 700 vs. 565 vs. 375 min; p = 0,0001). Mezi skupinami nebyl prokázán rozdíl v délce trvání I. a II. doby porodní. Četnost ukončení porodu císařským řezem z důvodu akutní hypoxie plodu byla nejnižší ve skupině A (2,3 vs. 10,3 vs. 9 %; p = 0,023). Děložní ruptura nebyla v souboru zaznamenána. Mezi skupinami nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl ve velikosti celkové krevní ztráty při porodu, stejně jako ve výskytu hodnoty pH z a. umbilicalis < 7,10 a Apgar skóre v 5. min < 5. **Závěr:** Nejvyšší úspěšnost s ohledem na vaginální dokončení porodu byla dosažena při využití nízkodávkovaného perorálního misoprostolu. Nevýhodou této metody indukce porodu je významné prodloužení času od zahájení indukce do porodu plodu. Mezi jednotlivými metodami indukce porodu nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve výskytu závažných perinatálních komplikací.

Klíčová slova: prostaglandiny E – misoprostol – dinoproston – perorální podání – vaginální podání – porod – indukce porodu

Úvod

Indukce porodu patří mezi nejčastěji využívané porodnické intervence. Podíl indukovaných porodů v rozvinutých zemích v posledních desetiletích významně narostl a pohybuje se nejčastěji mezi 20 a 35 % [1]. Mezi jednotlivými

zeměmi i pracovišti je možné pozorovat významné rozdíly jak v počtu, tak způsobu indukce porodu. Z dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) vyplývá, že celkově bylo v ČR v roce 2022 indukováno 20,7 % porodů [2]. Na Gynekologicko-porodnické

klinice (GPK) LF MU a FN Brno bylo v roce 2022 indukováno 22,2 % porodů z celkového počtu 6 107 porodů.

K indukci porodu je přistupováno nejčastěji z medicínských důvodů, kdy rizika pokračování těhotenství převyšují benefity. Indikace mohou být mateřské, ze

Summary: Objective: To compare the effectiveness and safety of the methods of pharmacological induction of labor. To identify the advantages and disadvantages of oral and vaginal administration of misoprostol and intracervical administration of dinoprostone. **Materials and methods:** Analysis of a group of women who gave birth at the Faculty Hospital Brno from 1st August 2019 to 31st January 2020, and one of the following labor induction schemes was used: group A: misoprostol 25 µg orally every 2 hours, group B: misoprostol 50 µg vaginally every 6 hours, group C: intracervical dinoprostone 1 mg every 2 hours. Inclusion criteria were: singleton pregnancy, completed 36th gestational week, live fetus, cephalic presentation, and cervix score ≥ 6. Exclusion criteria were uterine scars and fetal growth restriction. Time factors of induction, occurrence of acute hypoxia during labor, mode of delivery, use of tocolysis during labor, necessity of oxytocin infusion, use of epidural analgesia, blood loss, uterine rupture, umbilical artery pH, and Apgar score at the 5th min were evaluated. **Results:** A total of 378 women were included (133 vs. 145 vs. 100). A statistically significantly higher success rate of vaginal delivery was demonstrated in group A compared to groups B and C (88 vs. 77.9 vs. 76%; $P = 0.035$). The longest time from the administration of the first dose of the preparation to delivery of the fetus was in group A (medians in minutes 700 vs. 565 vs. 375; $P < 0.0001$). There was no difference between the groups in the I. and II. labor stage duration. Cesarean delivery rate due to acute hypoxia was the lowest in group A (2.3 vs. 10.3 vs. 9%; $P = 0.023$). Uterine rupture was not recorded; there were no differences in neonatal outcome parameters. **Conclusion:** The highest success rate of vaginal delivery was achieved with the use of low-dose oral misoprostol. The disadvantage of this method is a significant increase in the time from the start of induction to the delivery of the fetus. There was no difference in the occurrence of severe perinatal complications between the induction methods.

Key words: prostaglandins E – misoprostol – dinoprostone – oral administration – vaginal administration – labor – labor induction

strany plodu nebo kombinované. Akceptována je také indukce porodu u termínové gravidity bez medicínské indikace na přání rodičky – tzv. programovaný porod. Vždy je však nutné pečlivě zvážit rizika daného postupu s možným profitem [3].

Metody indukce lze dělit na mechanické a farmakologické. Mezi nejužívanější farmakologické metody indukce porodu patří preparáty s prostaglandiny. Prostaglandiny jsou tkáňové mediátory nezbytné v rámci fyziologických procesů při spuštění přirozeného porodu. Hlavní roli u člověka hrají prostaglandiny typu E a F [4]. V současnosti jsou dostupné léčivé přípravky obsahující prostaglandiny typu E1 (misoprostol, PGE1) nebo E2 (dinoprostone, PGE2). Oba typy PGE aktivují děložní zrání (aktivací kolagenázy) a spouštějí děložní kontrakce. PGE1 zvyšuje kontraktilitu myometria více než PGE2 [5,6]. Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s preparáty s PGE patří gastrointestinální poruchy, zimnice a pyrexie [6].

Prostaglandin typu E2 je používán především ve formě vaginálních tablet, vaginálních inzertů či gelů. Výhodou PGE2 je relativně krátký poločas rozpadu, a to 2–5 min [6], ale i dostupnost preparátů, které jsou přímo určené pro indukci porodu. Nevýhodou jsou nároky na skladování při nižší teplotě [7].

Syntetickým analogem prostaglandinu typu E1 je misoprostol, který je

v porodnictví využíván také k prevenci či zástavě poporodního krvácení a k indukci abortu ve II. trimestru [8,9]. Nejspornou výhodou misoprostolu je jeho snadné skladování a nízká cena. Farmakokinetika misoprostolu je závislá na způsobu podání, kdy biologická dostupnost perorálně aplikovaného misoprostolu je ekvivalentní biologické dostupnosti vaginálně podaného misoprostolu při dvojnásobné dávce. Misoprostol se obecně rychle vstřebává, ovšem při vaginálním podání může být absorpce zpomalená. Maximální účinek po perorálním podání nastupuje do 2 hod, u vaginálního podání je nástup účinku pomalejší, ale jeho efekt přetrvává delší dobu, což se odráží v dávkovacích schématech [7]. Nevýhodou misoprostolu je relativně dlouhý poločas rozpadu, a to 40–60 min [6], který v případě výskytu komplikací ztěžuje jejich rychlé řešení. Misoprostol je v některých studiích spojován s častějším výskytem tachysystolie [6,10]. Význam tachysystolie v souvislosti s indukcí porodu misoprostolem je v současnosti předmětem zkoumání. V recentní metaanalýze porovnávající bezpečnost misoprostolu a dinoprostonu nebyl nalezen rozdíl ve výskytu komplikací pro matku či novorozence, přestože v podskupině s vaginálně aplikovaným misoprostolem byl výskyt tachysystolie oproti intracervikálně podanému gelu s dinoprostonem vyšší [11].

Publikovány byly i výsledky studií, které neprokázaly korelaci mezi výskytem tachysystolie při indukci s misoprostolem a negativním vlivem na perinatální výsledky [12–14].

Dle poslední revize doporučení Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO) z roku 2017 a doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) by měl být k indukci porodu po 26. týdnu těhotenství preferován misoprostol ve schématu 25 µg perorálně po 2 hod či 25 µg vaginálně po 6 hod [8,9]. Je známa celá řada dalších modifikací, které zpravidla využívají vyšší dávky misoprostolu [15–17].

Při hodnocení jednotlivých preparátů a aplikačních schémat využívaných pro farmakologickou indukci porodu je nutné zohlednit na prvním místě jejich bezpečnost pro matku i plod. Dále je nutné hodnotit efektivitu a komfort pro rodičku, kam je nutné zahrnout i celkový čas, který rodička v rámci indukce porodu stráví v porodnici.

Cílem studie na GPK LF MU a FN Brno bylo porovnat bezpečnost a účinnost perorálního podání misoprostolu (PGE1), vaginálního podání misoprostolu (PGE1) a intracervikálního podání dinoprostonu (PGE2) při farmakologické indukci porodu. Dále byla studie zaměřena na identifikaci výhod a nevýhod uvedených farmakologických metod indukce porodu.

Tab. 1. Obecné charakteristiky rodiček zařazených do souboru.

Tab. 1. General characteristics of mothers included in the study.

	Skupina A (misoprostol 25 µg p.o. à 2 hod)		Skupina B (misoprostol 50 µg vag. à 6 hod)		Skupina C (dinoproston 1 mg i.c. à 2 hod)		p
Nullipary (n)	79	59,4 %	96/145	66,2 %	63/100	63,0 %	0,5
Multipary (n)	54/133	40,6 %	49/145	33,8 %	47/100	37,0 %	
Diabetes mellitus (n)	21/133	15,8 %	33/145	22,8 %	17/100	17,0 %	0,29
BMI před těhotenstvím (medián, IQR)	24	21–29	23	21–26	24	21–29	0,3
BMI při příjmu (medián, IQR)	29	26–34,3	29	26–32	29	25,5–33	0,29
Věk (medián, IQR)	32	28–35	31	28,8–34	31,5	29–35	0,47
Průměrná hmotnost novorozence (medián, IQR)	3 540	3 320–3 857	3 540	3 165–3 810	3 475	3 135–3 845	0,74
PROM (n)	45/133	33,80 %	26/145	17,90 %	29/100	29,00 %	0,009

BMI – index tělesné hmotnosti, IQR – mezikvartilové rozpětí, n – počet, PROM – odtok plodové vody před začátkem porodu

Metodika

V rámci retrospektivní observační studie byla provedena analýza souboru rodiček, které porodily na GPK LF MU a FN Brno v období od 1. 8. 2019 do 31. 1. 2020, u nichž bylo využito jedno z následujících schémat indukce porodu: skupina A: misoprostol 25 µg perorálně (p.o.) à 2 hod, skupina B: misoprostol 50 µg vaginálně (vag.) à 6 hod, skupina C: dinoproston 1 mg intracervikálně (i.c.) à 2 hod. Volba preparátu byla ovlivněna jeho dostupností v daném období a preferencí porodníka a rodičky.

Podmínkou pro zařazení do studie bylo splnění vstupních kritérií: jednočetné těhotenství, ukončený 36. gestační týden, živý plod, poloha podélná hlavičkou a cervix skóre ≥ 6. Vylučujícím kritériem byla jizva na děloze, závažná vrozená vývojová vada plodu a podezření na růstovou restrikci plodu, postnatálně potvrzené. Primárním sledovaným parametrem byla úspěšnost vaginálního dokončení porodu. Dalšími hodnocenými faktory byly: celkové trvání indukce od zavedení preparátu do porodu plodu, trvání indukce od zavedení preparátu do začátku I. doby porodní, trvání I. a II. doby porodní, výskyt známek akutní hypoxie v průběhu porodu s nutností ukončení porodu akutním císařským řezem, způsob porodu, nutnost podání akutní tokolyzy za porodu z důvodu nadměrné děložní činnosti nebo známek hypoxie plodu, nutnost podání infuze s oxytocinem v průběhu

I. a II. doby porodní, využití epidurální analgezie, celková krevní ztráta v průběhu porodu, porodní poranění matky, mateřské komplikace vč. ruptury dělohy, hodnota pH z pupečnickové arterie < 7,10; hodnota Apgar skóre v 5. min < 5.

Spojité proměnné byly testovány Shapiro-Wilkovým testem na normální rozdělení a s ohledem na výsledek testu a na signifikantní odchylky ve 3. a 4. statistickém momentu (šikmost a špičatost) bylo pro spojitě veličiny zvoleno testování pomocí neparametrického testu. Spojité proměnné jsou vyjádřeny pomocí mediánu a mezikvartilového rozpětí (IQR – interquartile range). Ke statistickému hodnocení výsledků u spojitých proměnných byl použit Kruskal-Wallisův test. Kategoriaální proměnné jsou reprezentovány jako počet probandů v dané skupině a procento a jsou statisticky hodnoceny pomocí χ^2 testu. Jako statisticky významný rozdíl byla stanovena hodnota $p < 0,05$. Statistická analýza byla vytvořena pomocí softwaru MedCalc® Statistical Software version 22.021 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; www.medcalc.org; 2024).

Výsledky

Celkem bylo do souboru zařazeno 378 žen, které splňovaly vstupní kritéria. Do skupiny A bylo zařazeno 133 rodiček, do skupiny B 145 rodiček a do skupiny C 100 rodiček. Porovnání základních

charakteristik rodiček v jednotlivých skupinách ukazuje tab. 1. Statisticky významný rozdíl byl nalezen pouze v zastoupení rodiček s předčasným odtokem plodové vody bez nástupu spontánní kontrakční činnosti ve skupině B.

Byla prokázána statisticky významně vyšší úspěšnost vaginálního dokončení porodu ve skupině A oproti skupinám B a C (88 vs. 77,9 vs. 76 %; $p = 0,035$). Nejméně porodů ukončených císařským řezem bylo ve skupině A (12 vs. 22,1 vs. 24 %; $p = 0,035$).

Četnost ukončení porodu císařským řezem z důvodu známek akutní hypoxie plodu byla nejnižší ve skupině A (2,3 vs. 10,3 vs. 9 %; $p = 0,023$).

Mezi skupinami nebyl nalezen statisticky významný rozdíl stran četnosti vaginálních extrakčních operací. Výsledky jsou shrnuty v tab. 2. Indikace k císařskému řezu byly rozděleny do tří kategorií:

- akutní hypoxie plodu;
- zástava progresu porodu a/nebo patologické naléhání plodu;
- císařský řez z jiného důvodu.

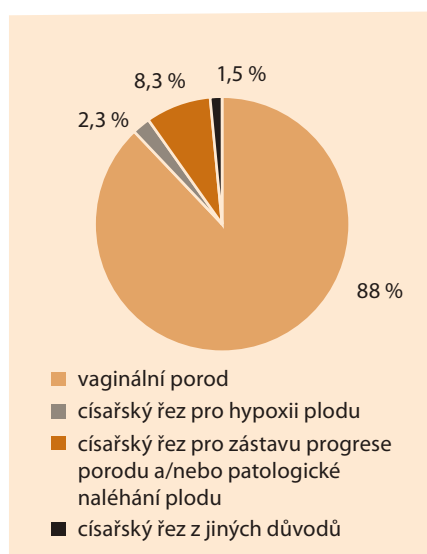
Graficky vyjádřený podíl vaginálně ukončených porodů a podíly porodů ukončených císařským řezem dle výše zmíněných indikací ve skupině A zobrazuje graf 1, ve skupině B graf 2 a ve skupině C graf 3. Nejdelší průměrný časový úsek od podání první dávky indukčního preparátu do porodu plodu se vyskytoval ve

Tab. 2. Způsob porodu rodiček dle použité metody indukce porodu.

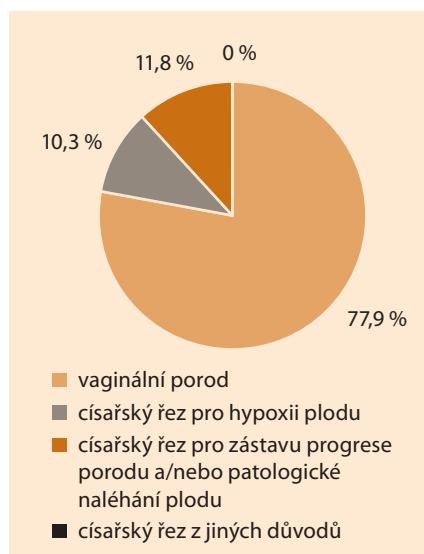
Tab. 2. Mode of delivery according to the method used for induction of labor.

	Skupina A (misoprostol 25 µg p.o. à 2 hod)		Skupina B (misoprostol 50 µg vag. à 6 hod)		Skupina C (dinoproston 1 mg i.c. à 2 hod)		p
Vaginální ukončení (n)	117	88,00 %	113	77,90 %	76	76,00 %	0,035
SC (n)	16	12,00 %	32	22,10 %	24	24,00 %	0,035
SC pro akutní hypoxii (n)	3	2,30 %	15	10,30 %	9	9,00 %	0,023
Vaginální extrakční operace (n)	10	7,50 %	4	2,80 %	4	4,00 %	0,17

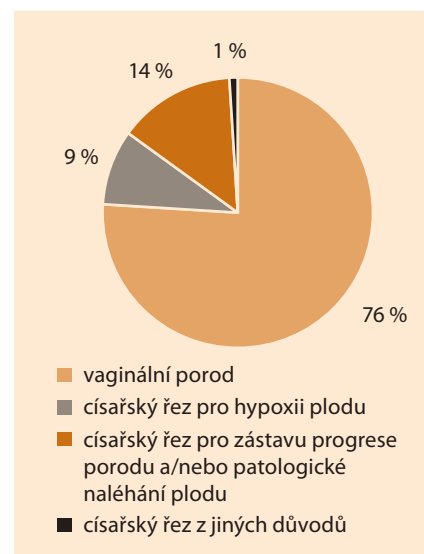
n – počet, SC – císařský řez

**Graf 1. Procentuální grafické vyjádření způsobu ukončení porodu ve skupině A (misoprostol 25 µg p.o. à 2 hod).**

Graph 1. Percentage graphical representation of the method of termination of labor in group A (misoprostol 25 µg p.o. every 2 hours).

**Graf 2. Procentuální grafické vyjádření způsobu ukončení porodu ve skupině B (misoprostol 50 µg vag. à 6 hod).**

Graph 2. Percentage graphical representation of the method of termination of labor in group B (misoprostol 50 µg vag. every 6 hours).

**Graf 3. Procentuální grafické vyjádření způsobu ukončení porodu ve skupině C (dinoproston 1 mg i.c. à 2 hod).**

Graph 3. Percentage graphical representation of the method of termination of labor in group C (dinoprostone 1 mg i.c. every 2 hours).

skupině A (medián: 700 vs. 565 vs. 375 min; $p < 0,0001$). Stejný trend byl patrný při porovnání časového úseku od zahájení indukce do začátku I. doby porodní (medián: 390 vs. 285 vs. 120 min; $p < 0,0001$). Mezi skupinami nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v délce trvání I. a II. doby porodní. Časové charakteristiky indukce v jednotlivých skupinách jsou uvedeny v tab. 3.

V tab. 4 jsou shrnuty intervence v průběhu porodu a komplikace porodu. Statisticky významný rozdíl mezi skupinami byl nalezen v četnosti aplikace infuze s oxytocinem z důvodu nutnosti posílení kontrakční činnosti (21,8 vs. 40 vs. 36 %;

$p = 0,04$) a v četnosti podání epidurální analgezie v průběhu porodu (51,9 vs. 64,1 vs. 66 %; $p = 0,045$).

Statisticky významný rozdíl byl nalezen v parametru závažného poranění hráze rodičky (poranění hráze III. a IV. stupně), a to v neprospěch skupiny A (8,3 vs. 1,4 vs. 2 %; $p = 0,007$). Stran celkové krevní ztráty při porodu nebyl mezi skupinami nalezen statisticky významný rozdíl. Děložní ruptura nebyla v souboru zaznamenána.

Sledované parametry u novorozenců se mezi skupinami statisticky významně nelišily. Četnost výskytu pH z a. umbilicalis

$< 7,10$ (3,1 vs. 2,8 vs. 4 %; $p = 0,86$), obdobné hodnoty Apgar skóre v 5. min < 5 (zaznamenána pouze v jednom případě ve skupině C) byly při porovnání skupin srovnatelné. Výsledky jsou shrnuty v tab. 5.

Diskuze

Z výsledků prezentované studie vyplývá, že nejvyšší úspěšnosti s ohledem na vaginální dokončení porodu bylo dosaženo ve skupině A, tedy skupině, kde bylo k indukci porodu využito nízkodávkované schéma s perorálním misoprostolem.

Již v roce 2015 Alfrevic et al. publikovali metaanalýzu porovnávající výsledky

Tab. 3. Délka indukce a délka porodu dle použitého způsobu indukce porodu.

Tab. 3. Induction time and labor duration according to the method used for induction of labor.

	Skupina A (misoprostol 25 µg p.o. à 2 hod)		Skupina B (misoprostol 50 µg vag. à 6 hod)		Skupina C (dinoproston 1 mg i.c. à 2 hod)		p
Podání – začátek I. DP (medián, IQR)	390	240–780	285	148–450	120	60–180	< 0,0001
I. DP (medián, IQR)	225	165–338	245	175–319	233	153–312	0,66
II. DP (medián, IQR)	10	5–21,3	10	5–20	10	5–22,5	0,74
I+II. DP (medián, IQR)	245	174–365	260	185–351	263	170–343	0,75
Podání – porod plodu (medián, IQR)	700	439–1 073	565	409–806	375	300–495	< 0,0001

DP – doba porodní, IQR – mezikvartilové rozpětí

Tab. 4. Výsledky – intervence a komplikace porodu dle použitého způsobu indukce porodu.

Tab. 4. Results – interventions and complications during labor according to the method used for induction of labor.

	Skupina A (misoprostol 25 µg p.o. à 2 hod)		Skupina B (misoprostol 50 µg vag. à 6 hod)		Skupina C (dinoproston 1 mg i.c. à 2 hod)		p
Podání tokolyzy (n)	6	4,50 %	12	8,30 %	13	13,00 %	0,07
Podání infuze s oxytocinem (n)	29	21,80 %	58	40,00 %	36	36,00 %	0,004
EDA (n)	69	51,90 %	93	64,10 %	66	66,00 %	0,045
KZ 500–1 000 ml (n)	18	13,50 %	27	18,60 %	18	18,00 %	0,48
KZ ≥ 1 000 ml (n)	3	2,30 %	2	1,40 %	1	1,00 %	0,73
Poranění hráze III./IV. stupně (n)	11	8,30 %	2	1,40 %	2	2,00 %	0,007
Děložní ruptura (n)	0	0 %	0	0 %	0	0 %	

EDA – epidurální analgezie, KZ – krvní ztráta, n – počet

Tab. 5. Neonatální výsledky dle použitého způsobu indukce porodu.

Tab. 5. Neonatal outcomes according to the method used for induction of labor.

	Skupina A (misoprostol 25 µg p.o. à 2 hod)		Skupina B (misoprostol 50 µg vag. à 6 hod)		Skupina C (dinoproston 1 mg i.c. à 2 hod)		p
Apgar skóre v 5. min ≤ 5 (n)	0	0,00 %	0	0,00 %	1	1,00 %	0,25
Arteria umbilicalis pH ≤ 7,15 (n)	10	7,80 %	12	8,30 %	8	8,10 %	0,98
Arteria umbilicalis pH ≤ 7,1 (n)	4	3,10 %	4	2,80 %	4	4,00 %	0,86

n – počet

indukce porodů různými typy prostaglandinů, ve které autoři poukázali na to, že z hlediska snížení počtu císařských řezů se jeví jako nejvýhodnější schéma indukce porodu s perorálním roztokem s nízkodávkovaným misoprostolem a z hlediska dosažení porodu do 24 hod vaginálně podávaným misoprostolem v dávce ≥ 50 µg [18].

Výsledky námi prezentované studie jsou v souladu se závěry metaanalýzy 20 026 porodů z Cochranovy databáze

publikované v roce 2021, kde autoři konstatují, že perorální nízkodávkované schéma s misoprostolem vede ke snížení počtu císařských řezů a oproti vaginálnímu podání dinoprostonu je asociováno s nižším výskytem děložní hyperstimulace. Na druhou stranu vede k prodloužení času od podání preparátu do porodu plodu a také ke snížení počtu vaginálních porodů do 24 hod [19].

V naší studii jsme se nezaměřovali na kritérium dokončení porodu do 24 hod

od podání indukčního preparátu, ale hodnotili jsme čas od podání první dávky indukčního preparátu do porodu plodu. Nejkratší časový interval byl pozorován u indukčního schématu s intracervikálním podáním dinoprostonu, nejdelší v případě perorálního misoprostolu. Mezi skupinami však nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v délce trvání I. či II. doby porodní. Významný rozdíl byl zaznamenán pouze v trvání doby od podání preparátu do nástupu

kontrakční činnosti, resp. začátku I. doby porodní ve prospěch intracervikálního dinoprostonu.

Na GPK LF MU a FN Brno jsou k indukci porodu využívána různá aplikační schémata. Mnohaleté zkušenosti s intracervikální aplikací tabletové formy dinoprostonu, která je spojena s relativně rychlým nástupem kontrakční činnosti, jsou důvodem, proč je tato forma na brněnském pracovišti stále preferována. Ve sledovaném souboru se medián nástupu kontrakcí od zahájení indukce ve skupině s dinoprostonem pohyboval okolo 2 hod. Oproti tomu byl časový interval mezi zahájením indukce a nástupem pravidelných kontrakcí v případě použití vaginálního misoprostolu 2,4krát delší a v případě perorálního misoprostolu dokonce 3,25krát delší. V rámci organizace činnosti na porodním sále je nutné vzít tyto zásadní časové rozdíly v úvahu. Lze očekávat, že porod indukovaný perorálním misoprostolem na začátku běžné pracovní doby proběhne v období pohotovostní služby se značnou časovou latencí. S těmito časovými souvislostmi musí být pacientka dopředu seznámena a ošetřující personál porodního sálu s nimi musí počítat. Na řadě pracovišť jsou rodičky z výše uvedeného důvodu umísťovány mimo porodní sál až do okamžiku nástupu pravidelné kontrakční činnosti.

V případě plánované indukce porodu u rodičky s nutností zvýšeného dohledu, např. s ohledem na významné mateřské komorbidity, se proto může jevit výhodnější indukční schéma s vyšší pravděpodobností dokončení porodu během běžné pracovní doby. V pracovní době je v případě potřeby k dispozici nemocniční komplement v plném rozsahu a tento postup vede mimo jiné k eliminaci nadměrné zátěže personálu během pohotovostní služby.

Velmi pozvolný nástup kontrakční činnosti v případě indukce porodu nízkodávkovaným perorálním misoprostolem může přinášet i jisté výhody. Z výsledků naší studie vyplývá nižší procento

některých porodnických intervencí: nutnost posilování děložních kontrakcí infuzí s oxytocinem a využívání epidurální analgezie. Také tokolyza byla během porodu méně často využívána, ačkoli tento rozdíl nebyl na hladině statistické významnosti. V kontradikci s našimi výsledky poukazuje metaanalýza publikovaná v roce 2023 naopak na nižší potřebu oxytocinu o 11 % ve skupině vaginálního podání misoprostolu oproti perorálnímu misoprostolu [20]. Stejná studie upozorňuje shodně s našimi výsledky na kratší časový interval mezi zahájením indukce a dokončením porodu ve prospěch vaginálně aplikovaného misoprostolu. Nicméně vaginální podání bylo zatíženo častějším výskytem děložní hyperstimulace ve srovnání s perorálním misoprostolem o 18 %. Perorální podání misoprostolu bylo v této studii spojeno s lepšími novorozeneckými výsledky stran hodnoty Apgar skóre a četnosti příjmu na novorozeneckou jednotku intenzivní péče [20].

Na příkladu dánské studie autorů Bendix et al. publikované v roce 2020 lze demonstrovat, že nízkodávkované schéma perorálně podávaného misoprostolu vede ke snížení nutnosti využití oxytocinu za porodu. Tato retrospektivní studie na souboru 816 pacientek porovnávala indukci porodu perorálním misoprostolem ve dvou dávkovacích režimech: nízkodávkovaně (25 µg) a vysokodávkovaně (50 µg). V souladu s výsledky výše citovaných metaanalýz bylo hlavním závěrem studie, že protokol s nízkodávkovaným perorálním misoprostolem vede častěji k vaginálnímu dokončení porodu v porovnání s vysokodávkovaným protokolem [21].

V našem souboru byl statisticky významně vyšší počet porodních poranění III. a IV. stupně při použití nízkodávkovaného perorálního misoprostolu u skupiny A v porovnání s ostatními dvěma indukčními schémata (8,3 vs. 1,4; resp. 2,0 %). Z jedenácti dokumentovaných závažných poranění ve skupině A se v šesti případech jednalo o stupeň IIIA, 4krát IIIB

a v jednom případě šlo o porodní poranění IV. stupně, k němuž došlo u rodičky s diabetem I. typu a hmotností novorozence 3 990 g. Dle výsledků řady studií nezvyšuje samotná indukce porodu riziko vzniku porodního poranění análního svěrače (OASIS – obstetric anal sphincter injuries) [22–24]. Při analýze možných rizikových faktorů pro vznik OASIS nebyl v naší studii mezi skupinami nalezen významný rozdíl. Z celkem 15 případů OASIS napříč skupinami bylo 14 prvoroďček, pouze u pěti rodiček byla hmotnost novorozence > 4 000 g, ve dvou případech byl porod ukončen vaginální extrakční operací, pouze dvě ženy byly starší 35 let. Dle studie případů autorů Klock et al. je rizikovým faktorem pro vznik OASIS posilování kontrakční činnosti infuzí s oxytocinem [25]. Všechny ženy s OASIS v našem souboru měly augmentaci kontrakcí infuzí s oxytocinem. U čtyř případů bylo zpětně zjištěno nedodržení doporučeného časového odstupu od poslední dávky prostaglandinu a zahájení infuze s oxytocinem, kdy hrozí zvýšené riziko synergického účinku [26].

V podskupině 15 rodiček s poraněním análního svěrače III. a IV. stupně z našeho souboru bylo zaznamenáno významně častější provedení epiziotomie, a to u více než poloviny (osm žen, 53,3 %). V roce 2023 byla publikovaná studie autorů Hu et al., ve které bylo provedení epiziotomie (vyjma kleštového porodu) prokázáno jako rizikový faktor pro vznik OASIS [27].

Aktuálně podíl indukovaných porodů v západních zemích narůstá a je možné, že tento trend bude pokračovat [1]. Diskuzi k tomuto kontroverznímu tématu otevřela studie ARRIVE autorů Grobman et al. z roku 2015. Z výsledků multicentrické, randomizované studie vyplynulo, že indukce porodu u nízkorizikových nullipar v období mezi 39+0 a 39+4 týdnem gestace vede k nižšímu počtu císařských řezů ve srovnání se skupinou s expektačním přístupem, přičemž novorozenecké výsledky byly u obou skupin srovnatelné [28]. Ačkoli jsou

výsledky i metodika studie mnoha autorů zpochybňovány, diskuze na toto téma pokračuje. Švédská multicentrická, randomizovaná studie SWEFIS autorů Wennerholm et al. porovnávala skupinu indukovaných porodů ve 41. týdnu gravidity se skupinou porodů indukovaných ve 42. týdnu gravidity. Studie byla předčasně ukončena pro statisticky významný rozdíl v neonatální mortalitě v neprospěch skupiny s vyčkávacím postupem do 42. týdne. Podíl operačních porodů vč. císařských řezů a mateřské a novorozenecké morbidit byl v této studii u obou skupin srovnatelný [29].

V doporučení WHO je uvedeno, že rutinní vyvolávání porodu u nízkorizikového těhotenství před 41. týdnem gravidity není doporučeno. Zároveň ale dokument uvádí, že ženy s nízkorizikovým těhotenstvím po ukončení 39. týdnu gravidity si mohou zvolit indukci porodu na základě svých preferencí, pokud jim může být nabídnuto bezpečné vedení indukovaného porodu, přičemž se dá očekávat mírné snížení rizika císařského řezu a perinatální morbidit [30].

Výsledky většiny studií podporují protokol indukce porodu perorálním nízkodávkovaným misoprostolem, protože je spojen s nejvyšší úspěšností vaginálního dokončení porodu. Současně je však poukazováno na nepříznivý časový faktor. Proto jsou hledány způsoby, jak využít předností protokolu s perorálním nízkodávkovaným misoprostolem a při tom zbytečně nezatížit rodičky i zdravotnická zařízení nadměrnou délkou hospitalizace. Jednou z možností by v budoucnu mohlo být ambulantní zahájení indukce s odložením hospitalizace až po nástupu pravidelné kontrakční činnosti. K dispozici jsou již výsledky několika studií s domácím použitím perorálního misoprostolu k indukci porodu, které u nízkorizikových rodiček nebylo spojeno s nárůstem komplikací [31–33].

Kromě ověření bezpečnosti užívání misoprostolu v domácích podmínkách jsou hledány cesty, jak nízkorizikové rodičky vhodné k ambulantnímu

zahájení indukce porodu správně vyselektovat. Andahari et al. publikovali v roce 2023 studii zaměřenou na identifikaci zvýšeného rizika hypoxie plodu a nepříznivých perinatálních výsledků na podkladě kardiokografického (CTG) záznamu v 1. hod po zahájení indukce porodu. Při zcela fyziologickém CTG záznamu byly rodičky označeny za vhodné kandidátky na ambulantní sledování a domácí užívání perorálního misoprostolu k indukci porodu [34].

Vzhledem k variabilitě příčin a klinických situací vyžadujících indukci porodu může být výhodné osvojení různých indukčních schémat a možnost výběru metody „na míru“ dané pacientce. Stav, kdy významnou roli hraje čas, mohou vyžadovat rychlejší ukončení těhotenství (hypertenze, preeklampsie, odtok plodové vody > 24 hod apod.). Naopak při stavech, kdy časový faktor není nutné zohledňovat, by měl být preferován způsob indukce, který je spojen s nejvyšší pravděpodobností úspěchu, tedy vaginálního dokončení porodu.

Výhodou nízkodávkovaného schématu perorálního PGE1 je možnost současné kombinace s mechanickými metodami preindukce/indukce porodu, které mohou vést ke zkrácení časového intervalu do nástupu porodu a snížení celkové dávky podaného prostaglandinu [35].

Nevýhodou námi prezentované studie je především malý soubor, který není dostatečně robustní na průkaz méně častých, ale významných komplikací, jako je například hypoxie plodu. Nejednalo se o randomizovanou studii. Jednalo se o retrospektivní observační studii. Na druhou stranu lze na vlastních datech dokumentovat jednoznačné trendy, které jsou shodné s výsledky rozsáhlejších zahraničních studií. Vzhledem k široké škále používaných indukčních schémat, která se mezi jednotlivými pracovišti často významně liší, jsou v tomto ohledu vlastní data velmi cenná a mohou posloužit jako podklad pro případnou změnu strategie indukce porodu a současně mohou být využita

k větší individualizaci při plánování indukce u konkrétních rodiček.

Závěr

Nejvyšší úspěšnost s ohledem na vaginální dokončení porodu byla dosažena při využití nízkodávkovaného perorálního misoprostolu. Nevýhodou této metody indukce porodu je významné prodloužení času od zahájení indukce do porodu plodu. Mezi jednotlivými metodami indukce porodu nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve výskytu závažných perinatálních komplikací s výjimkou rozdílné četnosti poranění hráze III. a IV. stupně. Vzhledem k heterogenitě rodiček podstupujících indukci porodu a zjevným výhodám a nevýhodám jednotlivých metod indukce by měla být prosazována snaha o individualizaci při výběru vhodné metody indukce.

Literatura

1. Migliorelli F, De Oliveira SS, Martínez de Tejada B. The ARRIVE Trial: towards a universal recommendation of induction of labour at 39 weeks? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 244: 192–195. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.034.
2. ÚZIS ČR. Vybrané ukazatele zdravotní péče v porodnicích ČR. 2025 [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=8429>.
3. Vlk R, Drochýtek V. Indukce porodu. *Ceska Gynekol* 2016; 81(2): 104–111.
4. Wood EM, Hornaday KK, Slater DM. Prostaglandins in biofluids in pregnancy and labour: a systematic review. *PLoS One* 2021; 16(11): e0260115. doi: 10.1371/journal.pone.0260115.
5. Sanchez-Ramos L, Levine LD, Sciscione AC et al. Methods for the induction of labor: efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2024; 230(3S): S669–S695. doi: 10.1016/j.ajog.2023.02.009.
6. Pierce S, Bakker R, Myers DA et al. Clinical insights for cervical ripening and labor induction using prostaglandins. *AJP Rep* 2018; 8(4): e307–e314. doi: 10.1055/s-0038-1675351.
7. Yount SM, Lassiter N. The pharmacology of prostaglandins for induction of labor. *J Midwifery Womens Health* 2013; 58(2): 133–144. doi: 10.1111/jmwh.12022.
8. Tang J, Kapp N, Dragoman M et al. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 121(2): 186–189. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.12.009.
9. Morris JL, Winikoff B, Dabash R et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol

used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 138(3): 363–366. doi: 10.1002/ijgo.12181.

10. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR et al. Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 84. doi: 10.1186/1471-2393-11-84.

11. Taliento C, Manservigi M, Tormen M et al. Safety of misoprostol vs dinoprostone for induction of labor: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023; 289: 108–128. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.08.382.

12. Bofill JA, Darby MM, Castillo J et al. Tachysystole following cervical ripening and induction of labor is not associated with adverse outcomes. *Gynecol Obstet Invest* 2017; 82(5): 487–493. doi: 10.1159/000452666.

13. Sichiitiu J, Vial Y, Panchaud A et al. Tachysystole and risk of cesarean section after labor induction using misoprostol: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 249: 54–58. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.026.

14. Stewart RD, Bleich AT, Lo JY et al. Defining uterine tachysystole: how much is too much? *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4): 290.e1–290.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.07.032.

15. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Alfirevic Z. Misoprostol for induction of labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(8): 798–803. doi: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08400.x.

16. Stephenson ML, Wing DA. Misoprostol for induction of labor. *Semin Perinatol* 2015; 39(6): 459–462. doi: 10.1053/j.semperi.2015.07.008.

17. Hostinská E, Šinská A, Ľubušký M et al. Comparison of dinoprostone, misoprostol and amniotomy in labor induction. *Ceska Gynekol* 2021; 86(6): 368–373. doi: 10.48095/cccg2021.368.

18. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h217. doi: 10.1136/bmj.h217.

19. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ et al. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 6(6): CD014484. doi: 10.1002/14651858.CD014484.

20. Rahimi M, Haghighi L, Baradaran HR et al. Comparison of the effect of oral and vaginal misoprostol on labor induction: updating a systematic review and meta-analysis of interven-

tional studies. *Eur J Med Res* 2023; 28(1): 51. doi: 10.1186/s40001-023-01007-8.

21. Bendix JM, Friis Petersen J, Andersen BR et al. Induction of labor with high- or low-dose oral misoprostol – a Danish descriptive retrospective cohort study 2015–2016. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(2): 222–230. doi: 10.1111/aogs.13739.

22. D'Souza JC, Monga A, Tincello DG. Risk factors for perineal trauma in the primiparous population during non-operative vaginal delivery. *Int Urogynecol J* 2020; 31(3): 621–625. doi: 10.1007/s00192-019-03944-7.

23. Barba M, Bernasconi DP, Manodoro S et al. Risk factors for obstetric anal sphincter injury recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2022; 158(1): 27–34. doi: 10.1002/ijgo.13950.

24. André K, Stuart A, Källén K. Obstetric anal sphincter injuries – maternal, fetal and sociodemographic risk factors: a retrospective register-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022; 101(11): 1262–1268. doi: 10.1111/aogs.14425.

25. Klok R, Bakken KS, Markestad T et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for obstetric anal sphincter injury in a Norwegian Region: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22(1): 277. doi: 10.1186/s12884-022-04621-2.

26. Robinson D, Campbell K, Hobson SR et al. Guideline no. 432c: induction of labour. *J Obstet Gynaecol Can* 2023; 45(1): 70.e3–77.e3. doi: 10.1016/j.jogc.2022.11.009.

27. Hu Y, Lu H, Huang Q et al. Risk factors for severe perineal lacerations during childbirth: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Clin Nurs* 2023; 32(13–14): 3248–3265. doi: 10.1111/jocn.16438.

28. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal – Fetal Medicine Units Network. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med* 2018; 379(6): 513–523. doi: 10.1056/NEJMoa1800566.

29. Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWedish Post-term Induction Study, SWEPIIS): multicentre, open-label, randomized, superiority trial. *BMJ* 2019; 367: l6131. doi: 10.1136/bmj.l6131. Erratum in: *BMJ* 2021; 375: n3072. doi: 10.1136/bmj.n3072.

30. WHO recommendations on induction of labour, at or beyond term. Geneva: World Health Organization 2022.

31. Hallén N, Amini M, Wide-Svensson D et al. Outpatient vs inpatient induction of labor with oral misoprostol: a retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023; 102(5): 605–611. doi: 10.1111/aogs.14550.

32. Dong S, Khan M, Hashimi F et al. Inpatient versus outpatient induction of labour: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20(1): 382. doi: 10.1186/s12884-020-03060-1. Erratum in: *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20(1): 403. doi: 10.1186/s12884-020-03098-1.

33. Vogel JP, Osoti AO, Kelly AJ et al. Pharmacological and mechanical interventions for labour induction in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9(9): CD007701. doi: 10.1002/14651858.CD007701.pub3.

34. Kandahari N, Tucker LY, Schneider AN et al. Fetal heart rate patterns and the incidence of adverse events after oral misoprostol administration for cervical ripening among low-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2023; 36(1): 2199344. doi: 10.1080/14767058.2023.2199344.

35. Elpo JA, Araújo BA, Volpato LK. Foley catheter plus misoprostol versus misoprostol alone for labor induction. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2023; 69(1): 119–123. doi: 10.1590/1806-9282.20220897.

ORCID autorů

P. Szekeresová 0009-0004-6472-3571

L. Hruban 0000-0001-8594-2678

A. Jouzová 0000-0002-1229-4283

P. Janků 0000-0002-6306-8294

R. Gerychová 0000-0003-4150-2472

M. Huptych 0000-0001-8422-9694

Doručeno/Submitted: 24. 10. 2024

Přijato/Accepted: 6. 1. 2025

doc. MUDr. Lukáš Hruban, Ph.D., MBA

Gynekologicko-porodnická klinika

LF MU a FN Brno

Obilní trh 11

625 00 Brno

hruban.lukas@fnbrno.cz

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.