

Maria Manceva, I. Opalco, V. Pădure
**ANALIZA COMPARATIVĂ A UTILIZĂRII MIFEPRISTONULUI ȘI MISOPROSTOLULUI PENTRU
PREINDUCȚIA NAȘTERII PREMATURE CU RETARD DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI
(RDIUF)**

IMSP Institutul Mamei și Copilului
(Director general - dr. med. conf. univ. Ștefan Gațcan)

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE USE OF MIFEPRISTONE AND MISOPROSTOL FOR LABOR PREINDUCTION IN WOMEN WITH THE INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION (IUGR) AT PRETERM

Objective: This study was undertaken to compare the efficacy of Mifepristone and Misoprostol for labor preinduction in women with the Intrauterine Growth Retardation Syndrome (IUGRS) at 22 – 36⁺⁶ weeks' gestational age.

Study design: 224 women with (IUGRS) were divided into 2 groups: I – 60 subjects were assigned to receive Mifepristone, II- 82 subjects received Misoprostol, while 82 women from the control group were in spontaneous labor.

Results: the data of cervical ripening in the main treatment group was higher (the median Bishop score was 5,9±0,2) than in the other treatment group (the median Bishop score was 5,4±0,15), $t= 2,23$, $p<0,05$.

Caesarean sections were performed in 5% of mifepristone-treated women, in 27,17% of misoprostol-treated subjects and in 4,88% of women in spontaneous labor ($RR=0,98$, $0,41<RR<-2,37$, $p>0,05$).

Conclusion: Mifepristone is more effective for labor induction than Misoprostol and there were less caesarean births and fetal distress in the mifepristone-treated group than in the misoprostol-treated group.

РЕЗЮМЕ

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИФЕПРИСТОНА И МИЗОПРОСТОЛА ДЛЯ
ПРЕИНДУКЦИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С СЗВУРП.**

Сравнительный анализ использования мифепристона и мизопростола для преиндукции преждевременных родов у беременных с СЗВУРП.

Цель: Сравнить эффективность применения мифепристона и мизопростола для преиндукции родов у беременных с СЗВУРП (синдром задержки внутриутробного развития плода) на сроке 22 – 36⁺⁶ недель беременности.

Дизайн исследования: В исследование вошли 224 женщины с СЗВУРП, которые в зависимости от метода преиндукции были поделены на 2 группы: I – 60 пациенток которым был назначен мифепристон, II – 82 пациенток которым был назначен мизопростол, а группа контроля представлена 82 пациентками со спонтанными родами.

Результаты: показатель динамики зрелости шейки матки в основной группе был достоверно выше (5,9±0,2 баллов по шкале Бишопа), по сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения (5,4±0,15 баллов по шкале Бишопа), $t= 2,23$, $p<0,05$.

Частота операции кесарево сечение 5% - при использовании мифепристона 23,17% - мизопростола ($RR=3,48$, $1,2<RR<10,1$, $p<0,05$), 4,88% — при спонтанных родах ($RR=0,98$, $0,41<RR<2,37$, $p>0,05$).

Гипоксия плода в родах в группе мифепристона 15%, в сравнении 9,76% в контрольной группе ($RR=1,29$, $0,79<RR<2,13$, $p>0,05$), мизопростола-21,95%, в сравнении 9,76% в контрольной группе $RR=1,49$ ($1,09$, $<RR<2,04$), $p<0,05$.

Выводы: Мифепристон эффективнее чем Мизопростол готовит родовые пути к предстоящим родам, не увеличивает частоту оперативных родов в отличие от Мизопростола, не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного.

Actualitate. Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF) ocupă un loc de frunte în obstetrica modernă, deoarece determină o rată înaltă a morbidității și mortalității perinatale cu o tendință de creștere a greutății specifice. Actualmente în literatura medicală există o mulțime de publicații dedicate RDIUF, însă unele aspecte ale problemei nu sunt studiate în întregime. Astfel, până în prezent, nu a fost elaborată o tactică unică în ceea ce privește metoda de declanșare a nașterii.

La momentul actual nu există nici un studiu prospectiv în care ar fi indicată metoda optimală. Studiile retrospective unice au inclus pentru inducere numai feți cu CTG, Doppler și testul la oxitocină în limitele normei. Ben Haroush et al. [1] a comparat inducerea travaliului cu utilizarea prostaglandinelor la grupul de gravide cu RDIUF comparativ cu grupul de control la termen de 34-41 săptămâni. Frecvența OC și starea nou-născuților în ambele grupuri au fost identice. Într-o altă analiză

retrospectivă [7] s-a ajuns la concluzia că inducerea nu afectează incidența morbidității nou-născuților și nu duce la creșterea OC. Unii cercetători cred că metoda potrivită este OC, pentru a exclude stresul fătului asociat cu contracțiile uterine în naștere. În același timp, alți autori consideră declanșarea nașterii prin OC nejustificată, deoarece aceasta nu reduce complicațiile perinatale asociate cu RDIUF.

Potrivit lui Makarov I.O., cezariana este indicată doar dacă există un risc real pentru viața fătului (acidoza, decelerațiile tardive spontane, fluxul diastolic zero și circulația retrogradă în arterele ombilicale), fie este vorba despre mai multe indicații. În celelalte cazuri este posibilă nașterea vaginală [9].

Inducerea nașterii este o practică utilizată pe larg în lumea întreagă. Astfel, în Olanda, la 63% de gravide cu RDIUF nașterea a fost indusă de la 33 la 36 săptămâni, după 37 săptămâni – la 23% [6]. Din 14294 de sarcini primare cu RDIUF, atestate în această țară, la 29% nașterea a fost indusă. Inducerea nașterii era legată de riscul sporit al intervențiilor chirurgicale și operației cezariene urgente, însă nu s-au înregistrat deosebiri esențiale ale stării nou-născuților [4].

Decizia în ceea ce privește declanșarea nașterii trebuie să fie bazată pe termenul de sarcină, starea fătului și a colului uterin. În cazul în care a fost confirmată acidemia fătului, este indicată nașterea prin operație cezariană [10].

Atunci **când starea fătului permite nașterea pe căi naturale** (flux prin arterele ombilicale normal sau încetinit, lipsa detresei; profil biofizic >6 puncte) este foarte importantă pregătirea căilor de naștere. Dereglarea coordonării nașterii generează diverse complicații cu urmări nefaste pentru mamă și copil. Indicele obiectiv de pregătire biologică a organismului către naștere este gradul maturizării colului uterin. La o sarcină fiziologică către sfârșitul trimestrului III în cortexul femeii apare un "focar dominant" care contribuie la pregătirea organismului către naștere. Însă în cazul nașterii premature cu RDIUF aceste modificări nu se produc. În acest caz deosebit de actuală devine pregătirea gravidei către naștere cu utilizarea tehnologiilor moderne. Ele includ diverse metode ce facilitează maturizarea colului uterin. Aplicarea lor nu întotdeauna asigură rezultatul așteptat, ceea ce determină necesitatea căutării de noi metode, efective, patogenetice pentru pregătire către naștere. În acest scop este argumentată utilizarea antigestagenelor, în special Mifepristonului [5].

Pornind de la aceste constatări, am formulat **scopul** studiului prezent: de a efectua analiza comparativă a

utilizării Mifepristonului și Mizoprostolului pentru preinducția nașterii la gravidele cu RDIUF la termen prematur de sarcină.

În vederea realizării acestui scop am efectuat un studiu prospectiv, descriptiv după volumul eșantionului, integral și selectiv. Grupul de cercetare - 224 - de cazuri l-au constituit femeile gravide la care s-a determinat RDIUF în termenele de sarcină 22-36⁺⁶s.a. și care au născut în clinica Institutului Mamei și Copilului pe parcursul perioadei anilor 2009-2014. Criteriile de includere în studiu: vârsta, mediul de trai, morbiditatea maternă, modalitatea nașterii, tipul și gradul RDIUF, complicațiile obstetricale (RPPM), complicații neonatale (greutatea mică la naștere, asfixia, prematuritatea). Din studiu au fost excluse gravidele cu patologie extragenitală severă. Astfel cazurile (N=224) au fost eșalonate în 2 grupuri de studii în funcție de metoda de preinducție a nașterii: grupul I – 60 de paciente cu RDIUF la care preinducția nașterii s-a efectuat cu mifepriston (200 mg sau 400 mg per os), grupul II de comparație – 82 de paciente cu RDIUF la care preinducția nașterii s-a efectuat cu misoprostol (25 mg sau 50 mg sublingual), iar lotul de control l-au constituit 82 de gravide cu naștere prematură spontană.

Vârsta a pacientelor cu RDIUF prematur a variat în limitele 20 – 30 ani. În 116 (51,8%) cazuri pacientele erau primigeste și în 108 (48,2%) cazuri – ≥ II geste. Cel mai des gravidele cu RDIUF au avut în anamneză câte 1 avort spontan (a/s) – 22,27% cazuri, câte 2 a/s – 5,2% cazuri și ≥ 3 a/s – 2,7% cazuri; câte 1 avort medical (a/m) – 12,2% cazuri, câte 2 a/m – 1,8% cazuri. Nașteri premature în anamneză au avut 9,47% paciente, inclusiv cu mortalitate perinatală – 4,4% paciente.

Pentru a efectua analiza evoluției sarcinii, nașterii și perioadei neonatale la gravidele incluse în studiu au fost utilizate următoarele metode de cercetare: metoda interviului, metoda de anchetă, examenul clinic, examenul obstetrical, examenul instrumental.

Indicii statistici au fost calculați utilizând Baza de date Access 2013, SPSS computer software (SPSS Version 13 for Microsoft Windows, SPSS Inc.). Datele au fost analizate prin folosirea statisticii descriptive: exprimată în termeni medii, deviație standardă, Student Test, EpiInfo7(Stat Calc) și analizați conform normelor statistice impuse de biostatistica medicală.

Caracteristicile inițiale ale pacientelor sunt prezentate în tabelul 1. Cele trei grupuri au fost similare în ceea ce privește vârsta mamei, paritatea, vârsta gestațională, complicațiile sarcinii, indicațiile pentru declanșarea nașterii, starea colului uterin.

Tabelul 1. Caracteristica demografică a loturilor de studiu

Criteriu	Lot de bază (n ₁ =60)		Lot de comparație (n ₂ =82)		Lot de control (n ₃ =82)		Semnificația (p)		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Vîrsta medie, ani	26,1±0,4		26,3±0,3		25,9±0,3		>0,05	>0,05	>0,05
Termenul de sarcina, spt	32,1±0,5		32,4±0,4		34,2±0,4		>0,05	>0,05	>0,05
Mediu rural	41	68,33	55	67,07	42	51,22	>0,05	>0,05	>0,05
Mediu urban	19	31,67	27	32,93	40	48,78	>0,05	>0,05	>0,05
Căsătorită	48	80,00	65	79,27	65	79,27	>0,05	>0,05	>0,05
Necăsătorită	12	20,00	17	20,73	17	20,73	>0,05	>0,05	>0,05
Studii primare	34	56,67	51	62,20	45	54,88	>0,05	>0,05	>0,05
Studii secundare	10	16,67	23	28,05	19	23,17	>0,05	>0,05	>0,05
Studii superioare	14	23,33	12	14,63	18	21,95	>0,05	>0,05	>0,05
Paritatea I	28	46,67	41	50,00	47	57,32	>0,05	>0,05	>0,05
Paritatea ≥II	32	53,33	41	50,00	35	42,68	>0,05	>0,05	>0,05

Luând în considerare faptul că studiul a inclus gravide cu diferite grade de maturitate al colului uterin, evaluarea eficacității metodelor de preinducție a nașterii a fost efectuată în funcție de starea inițială a colului uterin. Evaluarea a vizat maturitatea colului uterin în lotul de bază și de comparație deoarece în lotul de control căile de naștere erau biologic pregătite către naștere.

În urma analizei efectuate s-a observat că la majoritatea pacientelor, atât în lotul de bază (100%), cât și în lotul de control (91,46%), în momentul inițierii

pregătirii pentru naștere colul uterin era «imatur» (1-5 puncte). Col uterin insuficient de marur (6-7 puncte) a fost observat la 7 (8,54%) gravide în lotul de comparație. Astfel, valoarea medie a scorului Bishop în grupul de bază a fost de 2,7 ± 0,1 puncte, iar în grupul de comparație, această cifră a fost ușor mai ridicată - 2,98 ± 0,1 puncte. Aceste diferențe nu au fost însă confirmate statistic (p>0,05). Mai detaliat determinarea maturității colului uterin (scorul Bishop) până la administrarea preparatelor este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2. Determinarea maturității colului uterin (scorul Bishop) până la administrarea preparatelor analizate

Gradul maturizării colului uterin	Lot de bază (n ₁ =60)		Lot de comparație (n ₂ =82)		Riscul Relativ (RR)	Semnificația (t, p)	
	abs.	%	abs.	%		RR	t
Col imatur	60	100	75	91,46	0,55	2,76	p<0,01
1 punct	9	15	18	21,95	1,19	1,07	p>0,05
2 puncte	15	25	17	20,73	0,89	0,59	p>0,05
3 puncte	25	41,67	20	24,39	1,53	2,1	p<0,05
4 puncte	6	10	12	14,63	1,18	0,84	p>0,05
5 puncte	5	8,33	8	9,76	1,07	0,29	p>0,05
Col insuficient matur	-	-	7	8,54	1,8	2,76	p<0,01
6 puncte	-	-	5	6,10	1,77	2,3	p<0,05
7 puncte	-	-	2	2,44	1,75	1,4	p>0,05
Valoare medie scorului Bișop	2,71±0,1		2,98±0,1			1,9	p>0,05
Lungimea colului, mm (USG)	36,6±0,6		35,6±0,4			1,38	p>0,05

Lungimea medie a colului uterin la examenul ultrasonografic înainte de administrarea preparatelor a fost de $36,6 \pm 0,6$ mm în lotul de control și de $35,6 \pm 0,4$ mm în lotul de comparație, ceea ce confirmă imaturitatea colului uterin în ambele loturi.

Scorul Bishop și dinamica de maturizare a colului uterin după administrarea primei doze de mifepriston pentru pregătire către naștere a gravidelor din lotul de bază au fost semnificativ mai mari comparativ cu cele din lotul de comparație ($7,5 \pm 0,1$ vs $7,1 \pm 0,1$ puncte $t=2,84$, $p<0,01$) (tab. 3).

Tabelul 3. Evaluarea gradului maturizării colului uterin înainte și după administrarea preparatelor analizate

Loturile	Indice Bishop inițial (puncte)	Indice Bishop de control după I doza (puncte)	Indice Bishop de control după II doza (puncte)	Dinamica indicelui Bishop (puncte)
Lot de bază ($n_1=60$)	$2,7 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,1$	$8,6 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,2$
Lot de comparație ($n_2=82$)	$2,98 \pm 0,1$	$7,1 \pm 0,1$	$8,4 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,1$
Semnificație (t, p)	$t=0,94$ $p > 0,05$	$t=2,84$ $p < 0,01$	$t=0,63$ $p > 0,05$	$t=2,23$ $p < 0,05$

Eficacitatea preinducției nașterii în lotul de bază a fost de 86,67%, în lotul de comparație – 67,07% ($RR=2.13$, $1.12 < RR < 4.03$), $p < 0,05$). Eșecul de la pregătirea colului uterin a fost determinat într-un singur caz în lotul de bază (1,67%), pe când în lotul de comparație – în 12

cazuri (6,1%) ($RR=1.7$, $1.36 < RR < 2.13$), $p < 0,05$). Colul insuficient de matur s-a determinat în 7 cazuri (8,33%) din lotul de bază și în 15 cazuri (18,29%) din lotul de comparație (tab. 4).

Tabelul 4. Determinarea maturității colului uterin (scorul Bishop) după administrarea preparatelor analizate

Gradul maturizării colului uterin	Lot de bază ($n_1=60$)		Lot de comparație ($n_2=82$)		Riscul Relativ (RR)	Semnificația (t, p)	
	abs.	%	abs.	%		t	p
Col imatur	1	1,67	12	14,73	1,70	3,07	$p < 0,01$
1 punct	0	0	2	2,44	1,75	1,4	$p > 0,05$
2 puncte	0	0	4	4,48	1,77	1,96	$p < 0,05$
3 puncte	0	0	3	3,66	1,76	1,76	$p > 0,05$
4 puncte	1	1,67	3	3,66	1,31	1,76	$p > 0,05$
5 puncte	-	-	-	-	-	-	-
Col insuf matur	7	11,67	15	18,29	1,22	1,11	$p > 0,05$
6 puncte	2	3,33	5	6,10	1,25	0,79	$p > 0,05$
7 puncte	5	8,33	10	12,2	1,18	0,76	$p > 0,05$
Col matur	52	86,67	55	67,07	2,12	2,88	$p < 0,05$
8 puncte	13	21,67	14	17,07	1,17	0,68	$p > 0,05$
9 puncte	7	11,67	6	7,32	1,3	0,86	$p > 0,05$
10 puncte	14	23,33	14	17,07	1,2	0,91	$p > 0,05$
>10 puncte	18	30,00	21	25,61	1,13	0,57	$p > 0,05$

Cea mai frecventă complicație maternă care a servit drept indicație pentru preinducția nașterii a fost ruperea prematură de membrane în 37 de cazuri (61,67%) în lotul de bază și în 52 de cazuri (63,41%) în lotul de comparație, în lotul de control această complicație a fost atestată în 52,44% cazuri.

După preinducția nașterii a gravidelor cu RDIUF apariția activității de naștere a avut loc la 22 (68,8%)

paciente. Amniotomia s-a efectuat la 7 (11,7%) femei în lotul de bază, după ce s-a ajuns la maturitatea colului uterin (o medie de $2,6 \pm 0,4$ zile de la începutul pregătirii către naștere) vs 27 (32,9%) femei în lotul de comparație și 9,76% în lotul de control.

Insuficiența forțelor de contracție a fost diagnosticată în 3,3% din cazurile lotului de bază, în 8,5% din cazurile lotului de comparație și în 3,7% din cazurile lotului de control ($p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$).

Incidența anomaliilor forțelor de contracție în toate 3 loturi a fost statistic nesemnificativă. Nașterea a avut loc vaginal la 57 (95,0%) paciente în lotul de bază vs 78 (95,12%) în lotul de control (RR=0.98(0.409, 2.37) $p>0,05$), vs 63 (76,83%) din lotul de comparație (RR 3.483 (1.197, 10.14), $p<0.05$).

S-a efectuat operație cezariană în mod urgent la 3 (5,0%) gravide din lotul de bază vs 19 (23,1%) din lotul

de comparație (RR 1.645 (1.297, 2.087), $p<0,05$).

În lotul de comparație semnificativ mai înaltă a fost determinată incidența hipoxiei intrauterine acute a fătului în naștere – 18 (21,95%) cazuri vs 8 (9,76%) cazuri în lotul de control (RR 1.298 (0.7906, 2.13) $p<0,01$), în legătură cu care fapt ce în 3 (3,66%) cazuri s-a efectuat operație cezariană în mod urgent în naștere.

Tabelul 5. Evoluție și complicații în naștere

Criteriu	Lot de bază (n ₁ =60)	Lot de comparație (n ₂ =82)	Lot de control (n ₃ =82)	Riscul relativ (RR)			Semnificația (p)		
				RR ₁₋₂	RR ₁₋₃	RR ₂₋₃	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	%	%	%						
RPMA	61,67	63,41	52,44	1,03	1,247	1,259	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Amniotomie	11,67	32,93	9,76	1,55	1,136	1,837	$p<0.05$	$p>0.05$	$p<0.001$
An. epidurală	5,00	14,63	9,76	1,45	1,287	1,23	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Insuf. contr. uterine	3,33	8,54	3,66	1,37	0,945	1,44	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
primară	3,33	0	2,44	-	1,19	-	-	$p>0.05$	-
secundară	0	0,00	1,22	-	-	-	-	-	-
Activarea cu oxitocină	3,33	8,54	3,66	1,37	1,041	1,44	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Insuf. scremetelor	0	3,66	3,66	-	-	1	-	-	$p>0.05$
Activarea cu oxitocină	0	3,66	3,66	-	-	1	-	-	$p>0.05$
Discoordonarea contr. uterine	0	4,88	2,44	-	-	1,35	-	-	$p>0.05$
Hiperstimulare	0	9,76	0	-	-	-	-	-	-
Hemoragie patologică	0	4,88	0	-	-	-	-	-	-
Hipoxia fătului	15	21,95	9,76	1,19	1,298	1,49	$p>0.05$	$p>0.05$	$p<0.05$
Conduita PVN	95	76,83	95,12	3,48	0,985	3,18	$p<0.05$	$p>0.05$	$p<0.001$
o/c urgentă	5	19,51	0,00	1,56			$p=0.05$	-	
o/c urgentă în naștere	0	3,66	4,88	-	-	1,15	-	-	$p>0.05$
Epiziotomie	0	3,66	13,41	-	-	1,66	-	-	$p<0.05$
Ruptura perneului	3,33	3,66	9,76	0,94	1,427	1,5	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Ruptura vaginului	13,33	17,07	20,73	1,12	1,224	1,12	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Ruptura colului	5	10,98	18,29	1,33	1,542	1,31	$p>0.05$	$p<0.05$	$p>0.05$
Hemoragie în naștere	268,27 ±4,7	301,6 ±4,71	253,2 ±3,25	-	-	-	$p<0,001$	t=2,6, $p<0,01$	$p>0.05$
Hemoragie după o/c	566,66 ±188,8	710,53 ±37,39	700 ±175	-	-	-	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$

Durata totală a nașterii la pacientele din grupul de bază a fost, în medie, de 6,49 ± 0,1 h (tabelul 6). Durata medie a perioadei I de naștere a fost de 5,93 ± 0,1 h. Durata perioadei II de naștere a fost de 21,02 ± 04 min. Perioada a III-a în toate cazurile a fost fără complicații.

În urma analizei efectuate se observă micșorarea statistic semnificativă a duratei totale de naștere în ambele loturi cu pregătirea căilor de naștere în comparație cu lotul de control (tabelul 6).

Tabelul 6. Durata travaliului în loturile de comparație

Параметры	Lot de bază (n ₁ =60)	Lot de comparație (n ₂ =82)	Lot de control (n ₃ =82)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Durata nașterii totală, ore	6,49±0,1	6,4±0,1	10,1±0,6	>0,05	<0,001	<0,001
Durata per. I, ore	5,93±0,1	5,89±0,1	9,6±0,6	>0,05	<0,001	<0,001
Durata per. II, min	21,02±0,4	19,35±0,3	20,0±0,7	>0,05	>0,05	>0,05
Durata per.III, min	12,6±0,2	11,35±0,2	7,5±0,5	>0,05	<0,001	<0,001

În lotul de bază - 20 (33,3%) de copii s-au născut într-o stare satisfăcătoare: scorul Apgar la 1 minut a fost 7-8 puncte, 33 copii (55,5%) s-au născut într-o stare de asfixie ușoară cu scoruri Apgar de 6-7 puncte. Greutatea medie a copiilor la naștere a fost 1604,35±26,7g. La copii au fost observate următoarele complicații în perioada neonatală precoce: sepsis, pneumonie, boala hemolitică

a nou-născutului (tab. 7). În lotul de comparație în stare de asfixie medie s-au născut mai mulți copii – 11 (13,41%) vs lotul de bază 2 (3,33%) (RR 1,537(1,163, 2,033), p<0,05), în timp ce diferența semnificativă între lotul de bază și lotul de control lipsește (RR 0.94(0.31, 2.81), p>0,05).

Tabelul 7. Starea nou-născutului

Criteriu	Lot de bază (n ₁ =60)		Lot de comparație (n ₂ =82)		Lot de control (n ₃ =82)		Riscul relativ (RR)		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	RR ₁₋₂	RR ₁₋₃	RR ₂₋₃
Masa la naștere	1604,35±26,7	-	1636,51±19,9	-	1873,9±22,8	-	-	-	-
Talia	40,8±0,7	-	41,66±0,5	-	43,7±0,5	-	-	-	-
Sex masculin	27	45,00	36	43,90	41	50,00	1,02	1,08	1,13
Sex feminin	33	55,00	46	56,10	41	50,00	0,97	0,91	0,88
Apgar 1min.medie	6,2±0,1		5,96±0,1		6,74±0,1	-	-	-	-
1-3 puncte	5	8,33	8	9,76	4	4,88	1.02	1.38	1.36
4-5 puncte	2	3,33	11	13,41	3	3,66	1.53*	0.94	1.66*
6-7 puncte	33	55,00	51	62,20	55	67,07	1.13	1.25	1.11
≥7 puncte	20	33,33	12	14,63	20	24,39	1.71*	1.33	1.27
Apgar 5 min medie	7,06±0,1	-	6,63±0,1	-	7,32±0,1	-	-	-	-
1-3 puncte	5	-	6	-	2	2,44	1.08	1.75	1.53
4-5 puncte	0	0,00	3	3,66	3	3,66			1
6-7 puncte	13	21,67	37	45,12	27	32,93	1.51*	1.25	1.28
≥7 puncte	42	70,00	36	43,90	50	60,98	1.91*	1.26	1.41*
RDIUF simetric	32	53,33	32	39,02	33	40,24	1.39*	1.35	0.97
RDIUF asimetric	28	46,67	50	60,98	49	59,76	1.28*	1.25	0.97
RDIUF I	32	53,33	44	53,66	38	46,34	0.99	1.17	1.16
RDIUF II	17	28,33	23	28,05	31	37,80	1	1.19	1.23
RDIUF III	11	18,33	15	18,29	13	15,85	1	1.1	1.08
Asfixie	7	11,67	19	23,17	7	8,54	1.34*	1.2	1.6*
Hipoglicemie	2	3,33	4	4,88	4	4,88	0.78	0.78	1
Hiperbilirubinemie	19	31,67	30	36,59	34	41,46	1.09	1.18	1.10
Anemie	4	6,67	7	8,54	4	4,88	1.11	1.19	1.29
SDR	9	15,00	18	21,95	8	9,76	1.19	1.29	1.49*
Pneumonie	7	11,67	13	15,85	8	9,76	1.14	1.11	1.28
Sepsis	0	0	4	4,88	1	1,22			1.75
Infecție uterină	6	10,00	14	17,07	7	8,54	1.25	1.10	1.4
Dereglări neurologice	10	16,67	13	15,85	12	14,63	1.03	1.09	1.04
Dereglări congenit. și cromosomiale	20	33,33	11	13,41	14	17,07	1.79*	1.58	1.14*

*-p<0,05

Post-partum majoritatea femeilor - 39 (65,0%) - a fost fără complicații. În 4 (6,7%) cazuri la examenul cu ultrasunete la a 3-a zi după naștere au fost găsite resturi

placentare. În acest caz s-a efectuat aspirație a uterului cu un efect pozitiv. Complicații după declanșarea operativă în acest grup nu au fost.

Tabelul 8. Evoluția perioadei de lăuzie

Criteriu	Lot de bază (n1=60)	Lot de compar. (n2=82)	Lot de control (n3=82)	Riscul Relativ (RR)			Semnificația		
	%	%	%	RR ₁₋₂	RR ₁₋₃	RR ₂₋₃	p1-2	p1-3	p2-3
Compl.septice	0,00	1,22	3,66	-	-	0,49	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Hipertermie	23,33	28,05	20,73	0,86	1,08	1,20	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Hemoragie uterină	0,00	6,10	0,00	-	-	2,06	p<0.05	-	p<0.05
Resturi placentare	6,67	32,93	13,41	0,25	0,6	1,62	p<0.001	p>0.05	p<0.01
Subinvol. uterului	5,00	10,98	2,44	0,57	1,44	1,71	p>0.05	p>0.05	p<0.05
Acutiz.pat. extragenit.	0,00	6,10	3,66	0	0	1,26	p<0.05	p>0.05	p>0.05

După utilizarea mifepristonului în perioada post-partum s-au determinat mai puține resturi placentare decât în grupul de comparație – 4 (6,67%) vs 27 (32,93%) (RR 1,75 (1,39 – 2,22), p<0,001).

Concluzii:

1. Mifepristonul este mai eficace decât Misoprostolul sub aspectul pregătirii colului uterin către naștere, astfel încât tendința de maturitate a colului uterin în grupul de bază a fost semnificativ mai mare ($5,9 \pm 0,2$), comparativ cu pacientele din grupul de comparație ($5,4 \pm 0,15$), $t = 2,23$, $p < 0,05$.
2. Utilizarea mifepristonului pentru preinducție contribuie la micșorarea duratei totale a nașterii ($6,49 \pm 0,1$ h vs $10,1 \pm 0,6$ h în nașterea spontană).
3. Utilizarea mifepristonului nu crește incidența de intervenții operative (5% – utilizarea de mifepriston, 4,88% – la nașterea spontană), în comparație cu utilizarea misoprostolului -23,17%.
4. După utilizarea mifepristonului s-au determinat mai puține leziuni ale canalului de naștere (5% față de 11% în grupul de comparație și de 18% în grupul de control, RR=1,542 ($1,19 < RR < 2,0$), $p < 0,05$).
5. Utilizarea mifepristonului nu afectează în mod negativ fătul și nou-născutul în comparație cu lotul de control (15% vs 9,76%, RR=1,29 ($0,79 < RR < 2,13$), $p > 0,05$), dar misoprostolul crește riscul de suferință fetală la naștere –21,95% față de 9,76% în grupul de control (RR=1,5 ($1,1 < RR < 2,04$), $p < 0,05$).
6. După utilizarea mifepristonului în perioada postpartum s-au determinat mai puține resturi placentare decât în grupul de comparație (6,67% – în principal, și 32,93% – în grupul de comparație).

Bibliografie

1. Ben-Haroush A, Yogev Y, Glickman H, Kaplan B, Hod M, Bar J. Mode of delivery in pregnancies with suspected fetal growth restriction following induction of labor with vaginal prostaglandin E2. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(1):52–7.12

2. Deborah A. Wing, MD, Cristiane Guberman, MD, Michael Fassett, MD A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond36 weeks' gestation *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2005) 192, 445-51
3. Guacalone P.L., et al. The effects of mifepristone on uterine sensivity to oxytocin and fetal heart rate patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97(1): 30-4.
4. Kim E. Boers, MD; Linda van Wyk, MD; Joris A. M. van der Post, MD, PhD; Anneke Kwee, MD, PhD Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT . *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, april 2012 22
5. Krasnopolskiy VI, Radzinskiy VE. Podgotovka sheyki matki k programirovanyam rodam. *Meditinskaya tehnologiya. Moskva Mediabyuro StatusPraesens*,2010-16s.
6. Larsen T, Larsen JF, Petersen S, Greisen G: Detection ofsmall-forgestational- age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. *Br J Obstet Gynecol* 1992, 99(6):469-74 23
7. Manning FA. Intrauterine growth retardation.In: Manning FA, ed. *Fetal Medicine: Principles and Practice*. Norwalk,CT: Appleton and Lange; 1995.26
8. McGill J, Shetty A. Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Feb;96(2):80-4.
9. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. *Врачебная тактика МЕДпресс-информ* 2014, 56 с.
10. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Кравчук Н.В. Выбор метода родоразрешения при задержке внутриутробного развития плода. *Журнал Актуальные вопросы акушерства и гинекологии* Том 1. Выпуск 1 2001-2002г.г.