

DOI 10.37800/RM2020-1-37

MPHTI 76.29.48

UTEROTONIC DRUGS IN THE PREVENTION OF POSTPARTUM HEMORRHAGES

Z.G. Khamidullina, A.Zh., Myrzabekova, A.Zh. Syzdykova.

Astana Medical University Non-Public Joint Stock Company
Kazakhstan, Nur-Sultan
City Multi-Field Hospital No.3
Kazakhstan, Nur-Sultan

ABSTRACT

In the world practice, hemorrhages in obstetrics take leading positions within the causes of maternal morbidity and mortality. 800 women die every day due to childbirth complications under the data of the World Health Organization. The majority of maternal deaths occur during the perinatal period, usually within 24 hours postpartum. It is possible to prevent most of them. Lack of adequate pre-conceptional training, uncompensated extragenital diseases increase the percentage of pathological births. Consequently, practicing obstetricians-gynecologists have to face such childbirth complications as postpartum hemorrhage with increasing frequency. Uterine atonia is the main cause of postpartum hemorrhages. Uterotonic drugs administration enables to reduce the risk of postpartum atonic hemorrhages. Particular attention should be paid to postpartum hemorrhage prevention, i.e. the use of uterotonic drugs as an integral part of the active management during the third period in natural labor and caesarean section.

Key words: *postpartum hemorrhage, atonic hemorrhage, uterotonic drugs.*

Postpartum hemorrhage is defined as a loss of at least 500 ml of blood within 24 hours postpartum, and severe PPH is defined as a loss of at least 1000 ml of blood during the same period [1]. PPH is the main cause of maternal mortality in low-income countries and the key factor of almost a quarter of all maternal deaths in the world. Most PPH-related fatalities occur within the first 24 hours postpartum; most of them can be avoided by the preventive use of uterotonics in the third period of labor and the correct childbirth management. The prolonged third period of labor is the key factor of postpartum hemorrhage worldwide and can increase the maternal mortality rate [14]. Due to the delay of umbilical cord detachment in about 2-3.3% of women during spontaneous delivery, the Republican Center for Healthcare Development of the Republic of Kazakhstan has developed and adopted the protocol named "Management of birth" that has the clause "Active management of the third stage of labor" [15]. PPH is the main cause of severe diseases and prolonged disability of maternity patients, as well as many other severe conditions of maternity patients that usually develop due to more severe blood loss, including shock and organ failure [1].

Under the data of the Department of Social and Demographic Statistics of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan for 2018, obstetric hemorrhages rank third in the structure of maternal mortality causes, amounting to 12.5%, and follow by extragenital diseases (35.8%) and hypertensive conditions during pregnancy (preeclampsia, eclampsia - 21.4%). As for 2019, obstetric hemorrhages rank second, amounting to 20%, giving place only to extragenital diseases (43.6%), other causes are in third place (18.2%) where pregnant women's septic conditions have an essential role. The increase in maternal

mortality due to extragenital diseases can also be associated with the epidemic situation in the world and the effect of coronavirus infection on pregnant women [17]. Under the report of the Obstetric, Gynaecological and Neonatal Service of the Multi-Field City Hospital No. 3 in Nur-Sultan for 2019, obstetric hemorrhages for three years (2017-2019) are at the same level, amounting to 1.0% (83-82 women per year), with a blood loss of more than 1,000 ml - 0.6% (46-47 women per year). The number of hysterectomies decreased slightly from 15 cases per year to 13 cases per year associated with an increase in the surgical hemostasis rate to stop hemorrhage (B-Lynch compression suture and O-Leary uterine arterial dressing) from 30 cases per year to 42 cases per year. The structure of the indications for hysterectomy is the atonia of the uterus - in four cases, premature detachment of normally situated placenta (Cuveler's uterus) - in four cases, and the increment of the placenta (histologically approved) - in five cases. Particular attention should be paid to the fact that there is an increase in the health index of fertile age women in Kazakhstan and the number of high-risk pregnant women in recent years. The incidence of nosology, such as placental increment, increases. If the figures for the 9 months of 2018, 2019, and 2020 (currently) are compared, the number of births as a whole remains unchanged (6225; 6240; 6454, respectively), maternal mortality remains consistently at zero points. There were 70 obstetric hemorrhages in the cases for 9 months in 2018 (of which 41 with more than 1 liter), in 2019 there were 72 (of which 43 with more than 1 liter), in 2020 there were 73 (of which 18 with more than 1 liter). In general, obstetric hemorrhages occur in 1.1% of cases over three years, including 0.6% of cases with more than 1 liter. If surgical hemostasis methods are analyzed comparatively, i.e. the application of B-Lynch and O-Leary sutures, it is

possible to identify a logical increase in indicators, as well. 62 B-Lynch sutures and 69 O-Leary sutures were put for 9 months in 2018, and 71 and 96 sutures in 2019, respectively. In 2020 surgical hemostasis was used in 108 and 151 cases, respectively. It is also important to note the tendency towards an increase in organ-resecting operations during hemorrhages: 16 cases were reported for 9 months of 2018, 14 cases in 2019, 18 cases - 2020 (an increase from 0.2% to 0.3%). These indicators prompt us to think about more effective preventive measures to avoid adverse effects on the reproductive function of women with risk factors.

The cause of postpartum hemorrhages is uterine atonia in the early postpartum period in 80% of cases [2] caused in its turn by the following factors: the uterus overdistention (in pluripara women, women with hydramnios, polycesis, macrosomia), prolonged labor, rapid labor, labor induction, placenta attachment abnormalities, chronic inflammatory process of the uterine cavity. It should be noted that the postpartum hemorrhage risk increases by 3-5 times during caesarean section in comparison with vaginal delivery [2]. However, atonic hemorrhage can occur in a woman without any risk factors.

The use of uterotonics in the third period of labor is recommended for all births to prevent PPH under the WHO recommendations for postpartum hemorrhage prevention and treatment. Oxytocin (10 IU, i.v. or i.m.) is a recommended uterotonic drug to prevent PPH. If there is no oxytocin, it is recommended to use other injection uterotonics (i.e. oxytocin derivatives (carbetocin), ergometrin/methylergometrin, or a fixed combination of oxytocin and ergometrin) or ergot alkaloids and prostaglandin analogs - misoprostol by mouth (600 µg) [1].

Under the literature review of databases: Scopus, Med Line, The Cochrane Library, EMBASE, RSCI, materials of such organizations as the World Health Organization, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews oxytocin is the most common uterotonic drug.

The oxytocin receptor system has a key role in many physiological processes. Transcription and expression of oxytocin receptors are tightly regulated in reproductive, cardiovascular, and neural tissues. The potent uterotonic action of oxytocin in the uterus is mediated by receptors via G-protein activation to stimulate phospholipase C. The activated receptor increases the frequency of contractions and increases strength by sensitizing the myocyte contractile apparatus to calcium [3].

As oxytocin receptors are not only in the unstriated muscle of the uterus but also in the heart and large vessels, cardiovascular effects in women who have undergone caesarean section include tachycardia, hypotension, reduced cardiac output, myocardial ischemia. It may be sufficient to cause serious damage to high-risk patients [4]. Other clinical manifestations of metabolic effects of oxytocin are hyperemia, nausea, vomiting, chest pain, headache, pulmonary edema [5]. Recent studies show that the effective dose of oxytocin used to prevent uterine atonia during caesarean section is significantly lower than the 5-10 IU historically used by

anesthesiologists. Slow administration of small bolus doses of oxytocin minimizes a mother's hemodynamic disorders. Continuous oxytocin infusions are recommended to maintain uterine tone after bolus administration, although ideal infusion rates have yet to be found [6].

The "rule of triples" method was developed due to the little half-life of oxytocin based on the administration of oxytocin three times at a dose of 3IU. It means that the first dose is the loading dose, the rest two doses are salvage doses with 3 minutes' interval administration. A randomized double-blind trial of this algorithm in comparison with continuous administration of oxytocin during a planned caesarean section showed that intravenous bolus administration of small doses of OT (0.5-3 IU) results in satisfactory uterine contraction without increased blood loss, and it is not accompanied by pronounced cardiovascular side effects [7]. At the same time, a community of doctors from Rutgers's Medical School in New Jersey performed a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials for pharmacological intervention to treat retained placenta which proved that oxytocin contributes to placental expulsion compared to placebo but one of the largest studies gave negative results. Oxytocin was inferior to carbetocin (risk ratio [RR] 1.61; 95% confidence interval [CI] 1.03-2.52) and prostaglandins (RR 2.63; 95% CI 1.18-5.86) by the main result. It is interesting that oxytocin was associated with a higher risk of requiring manual afterbirth removal compared to carbetocin (RR 1.44; 95% CI 1.03-2.02) and prostaglandins (RR 1.48; 95% CI 1.13-1.93) [16].

Recently, a long-acting oxytocin agonist named carbetocin is of increasing interest for this reason. Carbetocin is not inferior to oxytocin in the prevention of postpartum hemorrhages after a natural delivery and significantly exceeds oxytocin after operative delivery [16]. Carbetocin selectively binds to oxytocin receptors in the unstriated muscle of the uterus, stimulates rhythmic contractions of the uterus, increases the frequency of contractions, and increases the tone of uterine muscles. Carbetocin increases the speed and strength of spontaneous uterine contractions in the postpartum uterus. Uterine contractions increase after the carbetocin administration, and a sharp contraction occurs in 2 minutes. A single dose of 100 µg is sufficient to maintain adequate uterine contractions preventing uterine atonia and abundant hemorrhages that can be compared with continuous administration of oxytocin for several hours since the half-life of carbetocin is approximately 4-10 times greater than that of oxytocin.

Carbetocin is indicated for use to prevent uterine atonia in a caesarean section and women giving birth with an increased risk of hemorrhage in the postpartum period after spontaneous delivery. Carbetocin is administered once intravenously or intramuscularly immediately after childbirth.

Data from three randomized controlled trials of caesarean section and meta-analysis show that carbetocin significantly reduces the need for additional uterotonics or uterine massage to prevent excessive hemorrhage compared to placebo or oxytocin. The risk of headache, tremor, hypotension, hot flashes, nausea, abdominal pain, itching, and heat sensation was the same in women who received carbetocin or oxytocin [8].

A large randomized trial was conducted in Canada that showed that a single intravenous administration of 100 µg carbetocin (pabal) was more effective to prevent uterine atonia compared to 5 IU of oxytocin administered intravenously by bolus followed by intravenous infusion thereof at a dose of 20 IU for 8 hours. Moreover, the need for additional administration of oxytocin to eliminate uterine atonia was significantly less in the pabal group (I B) administration [9].

The second randomized trial also conducted in Canada compared the efficacy of carbetocin and oxytocin. As a result, it was found that a single intravenous administration of 100 µg of pabal immediately after childbirth was as effective as a 16-hour administration of 32.5 IU of oxytocin as for intraoperative blood loss reduction. There were significantly fewer women (53%) in the carbetocin (pabal) group who had a blood loss volume of ≥ 200 ml than in the oxytocin group (79%) ($p=0,041$) [13].

Some authors have noted the function of carbetocin to lower blood pressure having a positive effect on the complex therapy of patients with postpartum pre-eclampsia [10–12].

A meta-analysis made by a group of scientists from New Jersey showed that carbetocin and prostaglandins presented better results than oxytocin in the direct comparative trials. Carbetocin has an additional advantage of thermal stability for transportation and safe storage under a lack of resource conditions [16].

A prospective study was made based on the Multi-Field City Hospital No. 3 in Nur-Sultan to compare the effectiveness of two uterotonic drugs (oxytocin, carbetocin). The number of women under examination was $n = 254$, period - 2019. The enrollment conditions were at least one risk factor for postpartum hemorrhage, planned, or emergency caesarean section management.

Atonic hemorrhage risk groups were identified among all maternity patients under the statistics of “Multi-Field City Hospital” No. 3. The following states were categorized as absolute risk factors:

- Obstetric complications of pregnancy (placental previa, polycythesis, high parity, evident hydramnios, two or more scars on the uterus, multiple organ failure in pregnant women).
- Hemostasis system change (Willebrandt disease, thrombocytopenia (less than 80 thousand or less), thrombocytopeny, thrombophilia with a high risk of thrombosis)
- Extragenital pathology of pregnant women (severe anemia, oncological diseases of the blood and other organs and systems).
- Severe preeclampsia, premature detachment of the normally located placenta with blood loss of 300 ml or more.

We classified the following as relative risk factors:

- Situations resulting in uterus overextension, including twins, big fetus.
- Uterus scar.
- Thrombocytopenia (from 80 to 100 thousand)

Group No. 1 ($n = 127$) received the prophylactic carbetocin in the form of a single 100 µg intravenous bolus, Group No. 2 ($n = 127$) received prophylactic oxytocin in the form of 10 IU intravenous infusion for 2 hours. Less than 500 ml was observed in the carbetocin group in 103 cases, and in 69 cases in the oxytocin group under the results of the blood loss study. Blood loss of more than 500 ml in the carbetocin group was observed in 24 cases, and in 58 cases in the oxytocin group. The need for additional uterotonic preparations was 13% (16 cases) in Group No. 1, 72% (91 cases) in Group No. 2.

CONCLUSIONS

Obstetric hemorrhage is a cause that results in high rates of morbidity, disability, and mortality among women to the present day. Obstetrician-gynecologists and anesthesiologists-resuscitators should use an arsenal of all possible and accessible means, knowledge, and skills against obstetric hemorrhage. And first of all, we must pay attention to the prevention of obstetric hemorrhage that means correct management of the third period of labor, both in natural and in operative delivery.

Due to the localization of oxytocin receptors in the cardiovascular system involving a high risk of side effects development, one should carefully administer oxytocin by bolus in risk group women. It is required to perform the studies to identify an ideal, possibly individually selected dosage and administration rate for oxytocin to avoid the development of numerous side effects because the use of conventional dosages 5-10 IU is both excessive and even dangerous for a certain group of women. Dosage reduction and slow bolus administration can minimize the hemodynamic effects of oxytocin.

Special attention should be paid to the preventive use of carbetocin to prevent atonic hemorrhage in women from the isolated risk group due to the advantages of carbetocin (single administration, prolonged action, the advantage over oxytocin in preventing blood loss less than 500 ml, reduced need for additional uterotonic activities, low incidence of side effects, economic benefits: thermal stability for transportation and safe storage) since carbetocin is not inferior to oxytocin in the prevention of postpartum hemorrhage after a natural delivery, and it is significantly superior of oxytocin after operative delivery.

REFERENCES

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage. 1. Postpartum hemorrhage – prevention and control. 2. Postpartum hemorrhage – therapy. 3. Obstetric labor complications. 4. Guideline. I. World Health Organization. ISBN 978 92 4 454850 9 (NLM classification: WQ 330)
2. Bateman B.T., Berman M.F., Riley L.E., Leffert L.R. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 1368–73.
3. Blanks A.M., Shmygol A., Thornton S. Regulation of oxytocin receptors and oxytocin receptor signaling. *Semin. Reprod. Med.* 2007; 25: 52–9.
4. Thomas J.S., Koh S.H., Copper G.M. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98: 116–9.
5. Archer T.L., Knape K., Liles D., Wheeler A.S., Carter B. The hemodynamics of oxytocin and other vasoactive agents during neuraxial anesthesia for cesarean delivery: findings in six cases. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2008; 17 (3): 247–54.
6. Robert A Dyer 1, Alexander J Butwick, Brendan Carvalho Oxytocin for labor and caesarean delivery: implications for the anesthesiologist *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011 Jun;24(3):255-61.
7. Kovacheva V.P., Soens M. A., Tsen L.C. A randomized, double-blinded trial of a “rule of threes” algorithm versus continuous infusion of oxytocin during elective cesarean delivery. *Anesth.* 2015; 123: 92–100.
8. Prevention of postpartum hemorrhage with the oxytocin analog carbetocin, Werner Rath, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009 ноябрь; 147 (1): 15-20.
9. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomized trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 2011;118:11:1349-1356.
10. Shakurova E. Yu., Ivshin A.A., Yatsukhno L.V., Yakovleva I.E., Yakovleva A.I., Kolybina P.V. International experience with pabal (carbetocin) for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]*. 2016; 16 (4): 44–8. (in Russian)
11. Amsalem H., Aldrich C.J., Oskamp M., Windrim R., et al. Postpartum uterine response to oxytocin and carbetocin. *J Reprod Med.* 2014;59 (3–4): 167–73.
12. Ortiz-Gomez JR, Morillas-Ramirez F, Fornet-Ruiz I, Palacio-Abizanda FJ, Bermejo-Albares L. Clinical and pharmacological study of the efficacy of carbetocin in elective caesareans compared to low and usual doses of oxytocin. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2013;60(January (1)):7–15.
13. De Bonis M, Torricelli M, Leoni L, Berti P, Ciani V, Puzuttiello R. Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with a high risk of postpartum hemorrhage. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2012;25:6: 732-735.
14. Samantha A., Roy S.G., Mistry P.K. et al. Efficacy of intraperitoneal injection of oxytocin in delaying placental detachment: a randomized controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2013; 39(1):75-82.
15. Protocol No. 19 Clinical Protocol of Diagnosis and Treatment of "Management of birth [Vedenierodov]," of the Ministry of Health and Social Development dated December 10, 2015.
16. Pharmacologic intervention for the management of retained placenta: a systematic review and meta-analysis of randomized trials Author links open overlay panel Haylea S. Patrick, Anjali Mitra, Todd Rosen Cande V. Ananth, Meike Schuster. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Volume 223, Issue 3, September 2020, Pages 447.e1-447.e19 September 2020, Pages 447.e1-447.e19
17. Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan. https://gender.stat.gov.kz/page/frontend/detail?id=118&slug=-94&cat_id=3&lang=ru

УТЕРОТОНИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

З.Г. Хамидуллина, А.Ж. Мырзабекова, А.Ж. Сыздыкова

НАО «Медицинский университет Астана».
Казахстан, Нур-Султан
Многопрофильная городская больница №3
Казахстан, Нур-Султан

Кровотечения в акушерстве в мировой практике занимают лидирующие позиции в структуре причин материнской заболеваемости и смертности. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения ежедневно 800 женщин умирают от осложнений при родах. Основное количество случаев смерти матерей происходят в перинатальный период, обычно в течение 24 часов после родов. Большинство из них можно предотвратить. Отсутствие адекватной предгравидарной подготовки, некомпенсированные экстрагенитальные заболевания увеличивают процент патологических родов. Как следствие, практикующим акушерам-гинекологами всё чаще приходится сталкиваться с таким осложнением родов, как послеродовое кровотечение. Основные причины послеродовых кровотечений – атония матки. Снизить риск послеродового атонического кровотечения позволяет введение утеротонических препаратов. Особое внимание следует уделить профилактике послеродовых кровотечений, а именно применению утеротонических препаратов как неотъемлемой части активного ведения третьего периода при естественном родоразрешении и при проведении кесарева сечения.

Ключевые слова: послеродовое кровотечение, атоническое кровотечение, утеротонические препараты.

Послеродовое кровотечение определяется как потеря минимум 500 мл крови в течение 24 часов после родов, а тяжелое ПРК определяется как потеря минимум 1000 мл крови за тот же период [1]. ПРК является основной причиной смертности родильниц в странах с низким уровнем дохода и первоочередной причиной почти четверти всех случаев материнской смертности в мире. Большинство летальных исходов, обусловленных ПРК, происходят в течение первых 24 часов после родов; большинства из них можно избежать за счет профилактического применения утеротоников в третьем периоде родов и правильного ведения родов. Затянувшийся третий период родов является ведущей причиной послеродовых кровотечений во всем мире и может привести к увеличению показателя материнской смертности [14]. В связи с возникновением задержки отделения последа примерно у 2-3.3% женщин при самопроизвольном родоразрешении, в РЦРЗ РК разработан и принят протокол «Ведение родов», в котором прописан пункт «Активное ведение третьего периода» [15]. ПРК составляет главную причину тяжелых заболеваний и длительной инвалидизации родильниц, а также ряда других тяжелых состояний родильниц, как правило, развивающихся вследствие более выраженной кровопотери, включая шок и органную недостаточность [1].

Согласно данным Управления социальной и демографической статистики и Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан акушерские кровотечения занимают третье место в структуре причин материнской смертности, составляя 12,5%, и следуют после экстрагенитальных заболеваний (35,8%) и гипертензионных состояний во время беременности (преэклампсия, эклампсия – 21,4%). Согласно отчету акушерско-гинекологической и неонатальной службы многопрофильной городской больницы №3 г.Нур-Султан за 2019 год акушерские кровотечения на протяжении

трех лет (2017-2019гг) остается на одном уровне, составляя 1,0% (83-82 женщины в год), с потерей крови более 1000мл - 0,6% (46-47 женщин в год). Количество гистероэктомий несколько снизилось с 15 случаев в год до 13 случаев в год. Увеличивается показатель хирургического гемостаза для остановки кровотечения (наложение компрессионного шва по Б-Линчу и перевязка маточных артерий по О-Лири) с 30 случаев в год до 42 случаев в год. Структура показаний к гистероэктомии – атония матки в четырех случаях, ПОНРП (матка Кювелера) в четырех случаях, и в пяти случаях – это приращение плаценты (гистологически подтвержденное). Если сравнивать показатели за 9 месяцев 2018, 2019 и 2020 года (на текущий момент) количество родов в целом остается неизменным (6225; 6240; 6454 соответственно), случаи материнской смертности неизменно остаются на нулевой отметке. Акушерские кровотечения в случаях на 9 месяцев 2018 года составили 70 (из них свыше 1 литра 41), 2019 года составили 72 (из них свыше 1 литра 43), 2020 года 73 (из них свыше 1 литра 18). В целом акушерские кровотечения на протяжении трех лет происходят в 1,1% случаев, в том числе свыше 1 литра в 0,6% случаев. Если проводить сравнительный анализ методов хирургического гемостаза – наложение швов по Б-Линчу и О-Лири можно также выявить закономерный рост показателей. За 9 месяцев 2018 года было наложено 62 шва по Б-Линчу, 69 швов по О-Лири, в 2019 году 71 и 96 швов соответственно, в 2020 году в 108 и 151 случаях соответственно был наложен хирургический гемостаз. Важно также отметить тенденцию к росту органуносящих операций при кровотечениях: на 9 месяцев 2018 года зарегистрировано 16 случаев, 2019 года 14 случаев, 2020 года 18 случаев (рост с 0,2% до 0,3%). Эти показатели позволяют задуматься о более эффективных профилактических мероприятиях с целью избегания неблагоприятных последствий для ре-

продуктивной функции женщин с факторами риска.

В 80% случаев причиной послеродового кровотечения является атония матки в раннем послеродовом периоде [2], которая в свою очередь вызвана следующими факторами: перерастяжение матки (у многорожавших женщин, при многоводии, многоплодии, макросомии), затяжные роды, стремительные роды, индукция родов, аномалии прикрепления плаценты, хронический воспалительный процесс полости матки. Следует отметить, что риск развития послеродового кровотечения возрастает в 3-5 раз при проведении кесарева сечения в сравнении с вагинальными родами [2]. Однако атоническое кровотечение может возникнуть у женщины без каких-либо факторов риска.

По рекомендациям ВОЗ для профилактики и лечения послеродовых кровотечений применение утеротоников в третьем периоде родов для профилактики ПРК рекомендуется при всех родах. Окситоцин (10 МЕ, в/в или в/м) является рекомендованным утеротоническим препаратом для профилактики ПРК. При отсутствии окситоцина рекомендуется применять другие инъекционные утеротоники (т.е. производные окситоцина (карбетоцин), эргометрин/метилэргометрин или фиксированную комбинацию окситоцина и эргометрина) либо алкалоиды спорыньи и аналоги простагландинов - мизопростол перорально (600 мкг) [1].

Согласно литературному обзору по базам данных Scopus, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, РИНЦ, материалам организаций: World Health Organization, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews наиболее распространенным утеротоническим препаратом является окситоцин.

Система рецепторов окситоцина играет ключевую роль во многих физиологических процессах. Транскрипция и экспрессия окситоциновых рецепторов жестко регулируются в репродуктивных, сердечно-сосудистых и нейронных тканях. В матке мощное утеротоническое действие окситоцина опосредуется рецепторами через активацию G-белка для стимуляции активности фосфолипазы С. Активированный рецептор увеличивает частоту сокращений и увеличивает силу за счет сенсibilизации сократительного аппарата миоцитов к кальцию [3].

Поскольку окситоциновые рецепторы находятся не только в гладкой мускулатуре матки, но и в сердце и крупных сосудах, сердечно-сосудистые эффекты у женщин, перенесших кесарево сечение, включают тахикардию, гипотензию, снижение сердечного выброса, ишемию миокарда. Этого может быть достаточно, чтобы нанести серьезный ущерб пациентам из группы высокого риска [4]. Другими клиническими проявлениями метаболических эффектов окситоцина являются гиперемия, тошнота, рвота, боль в груди, головная боль, отек легких [5]. Недавние исследования показывают, что эффективная доза окситоцина для профилактики атонии матки во время кесарева сечения значительно ниже, чем 5-10 МЕ, исторически использовавшиеся анестезиологами. Медленное введение малых болюсных доз окситоцина сво-

дит к минимуму гемодинамические нарушения у матери. Рекомендуются непрерывные инфузии окситоцина для поддержания тонуса матки после болюсного введения, хотя идеальные скорости инфузии еще предстоит установить [6].

В связи с коротким периодом полураспада окситоцина была разработана методика «правило троек», которая основывается на трехкратном введении окситоцина в дозе 3МЕ, из которых первая доза – ударная, две – дозы спасения с интервалом введения – 3 минуты. Рандомизированное двойное слепое испытание данного алгоритма в сравнении с непрерывным введением окситоцина во время планового кесарева сечения показало, внутривенное болюсное введение небольших доз ОТ (0,5–3 МЕ) приводит к удовлетворительному сокращению матки без увеличения величины кровопотери и не сопровождается выраженными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы [7]. В тоже время сообщество докторов их медицинской школы Рутгерса в Нью-Джерси провели систематический обзор и мета-анализ РКИ по поводу фармакологического вмешательства для лечения задержки отделения плаценты, согласно которому доказано, что окситоцин способствует изгнанию плаценты в сравнении с плацебо, однако одно из самых крупных исследований дало отрицательные результаты. Окситоцин уступал карбетоцину (отношение рисков [ОР] 1,61; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,03–2,52) и простагландинам (ОР 2,63; 95% ДИ 1,18–5,86) по основному исходу. Интересен тот факт, что окситоцин был связан с более высоким риском необходимости ручного отделения плаценты по сравнению с карбетоцином (ОР 1,44; 95% ДИ 1,03–2,02) и простагландинами (ОР 1,48; 95% ДИ 1,13–1,93) [16].

По этой причине в последнее время агонист окситоцина длительного действия – карбетоцин представляет все больший интерес. Карбетоцин не уступает окситоцину в профилактике послеродовых кровотечений после родов через естественные пути, и значительно превосходит окситоцин после оперативного родоразрешения [16]. Карбетоцин избирательно связывается с рецепторами окситоцина в гладкой мускулатуре матки, стимулирует ритмичные сокращения матки, увеличивает частоту схваток и повышает тонус маточной мускулатуры. В послеродовой матке карбетоцин увеличивает скорость и силу спонтанных маточных сокращений. После введения карбетоцина сокращения матки учащаются и через 2 минуты наступает резкая схватка. Одной дозы 100 мкг достаточно для того, чтобы сохранялись адекватные сокращения матки, предупреждающие маточную атонию и обильное кровотечение, что можно сравнить с непрерывным введением окситоцина в течение нескольких часов, поскольку период полувыведения карбетоцина приблизительно в 4-10 раз больше, чем у окситоцина.

Карбетоцин показан к применению для предупреждения атонии матки при кесаревом сечении и у рожениц с повышенным риском кровотечения в послеродовом периоде после самопроизвольных родов. Карбетоцин вводится однократно внутривенно или внутримышечно сразу после рождения ребенка.

Данные трех рандомизированных контролируемых

исследований кесарева сечения и метаанализа показывают, что карбетоцин значительно снижает потребность в дополнительных утеротониках или массаже матки для предотвращения чрезмерного кровотечения по сравнению с плацебо или окситоцином. Риск головной боли, тремора, гипотонии, приливов, тошноты, боли в животе, зуда и ощущения тепла был одинаковым у женщин, получавших карбетоцин или окситоцин [8].

В Канаде было проведено крупное рандомизированное исследование, по результатам которого было отмечено, что однократное внутривенное введение 100 мкг карбетоцина (пабал) было более эффективным в предупреждении атонии матки по сравнению с 5 МЕ окситоцина, введенного внутривенно болюсно с последующей внутривенной инфузией его в дозе 20 МЕ в течение 8 ч. Кроме того, потребность в дополнительном введении окситоцина для устранения атонии матки была существенно меньше в группе пациенток, рандомизированных на введение пабала (I B)[9].

Второе рандомизированное исследование, проведенное также в Канаде, сравнивало эффективность карбетоцина и окситоцина. В результате было установлено, что однократное внутривенное введение 100 мкг пабала сразу после рождения ребенка было столь же эффективным, как 16-часовое введение 32,5 МЕ окситоцина в снижении уровня интраоперационной кровопотери. В группе пациенток, рандомизированных на введение карбетоцина (пабал), было значительно меньше женщин (53%), у которых объем кровопотери составил ≥ 200 мл, чем в группе с применением окситоцина (79%) ($p=0,041$) [13].

Ряд авторов отмечают роль карбетоцина в снижении артериального давления, что благоприятно влияет на комплексную терапию пациенток с послеродовой преэклампсией [10–12].

Метаанализ группы ученых из Нью Джерси показал, что Карбетоцин и простагландины показали лучшие результаты, чем окситоцин в ходе прямых сравнительных испытаний. Карбетоцин обладает дополнительным преимуществом термостабильности для транспортировки и безопасного хранения в условиях нехватки ресурсов [16].

Для сравнения эффективности двух утеротонических препаратов (окситоцин, карбетоцин) нами было проведено проспективное исследование на базе многопрофильной городской больницы №3 города Нур-Султан. Количество женщин $n=254$, период – 2019 год. Условиями включения являлись наличие как минимум одного фактора риска развития послеродового кровотечения, проведение планового или экстренного кесарева сечения.

Среди всех родильниц согласно статистическим данным «Многопрофильной городской больницы №3» мы выделили группы риска по развитию атонического кровотечения. К абсолютным факторам риска были отнесены следующие состояния:

- Акушерские осложнения беременности (предлежание плаценты, многоплодная беременность, высокий паритет родов, выраженное многоводие, два рубца на матке и более, полиорганная недостаточность у беременных).
- Изменение системы гемостаза (болезнь Виллебранда, тромбоцитопения (менее 80 тысяч и менее),

тромбоцитопатия, тромбофилия с высоким риском тромбозов)

- Экстрагенитальная патология беременных (анемия тяжелой степени, онкологические заболевания крови и других органов и систем).

К относительным факторам риска мы отнесли следующие:

- Преэклампсия тяжелой степени, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с кровопотерей 300 мл и более.

- Ситуации, приводящие к перерастяжению матки – двойня, крупный плод.

- Рубец на матке.

- Тромбоцитопения (от 80 до 100 тысяч)

Группа № 1 ($n = 127$) получала профилактическое применение карбетоцина в виде однократного 100 мкг внутривенного болюса, группа № 2 ($n = 127$) профилактическое применение окситоцина в виде 10 М.Е. внутривенной инфузии в течение 2 часов. По результатам исследования кровопотеря менее 500 мл наблюдалась в группе карбетоцина в 103 случаях, в группе окситоцина в 69 случаях. Кровопотеря более 500 мл в группе карбетоцина наблюдалась в 24 случаях, в группе окситоцина в 58 случаях. Потребность в дополнительных утеротонических препаратах в группе №1 составила 13% (16 случаев), в группе №2 72% (91 случай).

ВЫВОДЫ

Акушерские кровотечения являются причиной, которая по сей день приводит к высокому показателю заболеваемости, инвалидизации и смертности женщин. На борьбу с акушерскими кровотечениями должен быть брошен арсенал всех возможных и доступных акушер-гинекологам и анестезиологам-реаниматологам средств, знаний и умений. И в первую очередь мы должны уделять внимание именно профилактике акушерских кровотечений, которая заключается в правильном ведении третьего периода родов как при естественном, так и при оперативном родоразрешении.

Учитывая локализацию окситоциновых рецепторов в сердечно-сосудистой системе, что сопряжено с высоким риском развития побочных эффектов, следует с осторожностью относиться к болюсному введению окситоцина у женщин в группе риска. Следует провести исследования на предмет идеальной, возможно индивидуально подобранной дозировки и скорости введения окситоцина во избежание развития многочисленных побочных эффектов, так как использование привычных дозировок в 5-10МЕ является и чрезмерной и даже опасной для определенной группы женщин. Снижение дозировки а так же медленное болюсное введение могут минимизировать гемодинамические эффекты окситоцина

Учитывая преимущества карбетоцина (однократное введение, длительное действие, превосходство над окситоцином в предупреждении кровопотери менее 500 мл, снижение потребности в дополнительных утеротонических мероприятиях, низкая частота побочных эффектов, экономические преимущества: термостабильности для транспортировки и безопасного хранения) следует уделять внимание профилактическому приему карбетоцина

для предупреждения атонических кровотечений у женщин из выделенной группы риска, так как карбетоцин не уступает окситоцину в профилактике послеродовых

кровотечений после родов через естественные пути, и значительно превосходит окситоцин после оперативного родоразрешения.

ТҮЙІНДЕМЕ

БОСАНУДАН КЕЙІНГІ ҚАН КЕТУДІҢ АЛДЫН АЛУДА ҚОЛДАНЫЛАТЫН УТЕРОТОНИЯЛЫҚ ПРЕПАРАТТАР

З.Г. Хамидуллина, А.Ж. Мырзабекова, А.Ж. Сыздыкова

«Астана медицина университеті» КеАҚ
Қазақстан, Нұр-Сұлтан
№3 қалалық көпбейінді аурухана
Қазақстан, Нұр-Сұлтан

Акушерлік қан кету осы күнге дейін әйелдердің ауру, мүгедектік болып қалуы және қайтыс болуының жоғары көрсеткішіне әкелетін себеп болып саналады. Акушерлік қан кетумен күресу үшін акушер-гинекологтар мен анестезиолог-реаниматологтардың білімі мен біліктіліктері, сондай-ақ оларға қолжетімді болатын барлық құралдар толық деңгейде қолданылуы тиіс. Және ең алдымен, біз акушерлік қан кетудің алдын алу мәселесіне барынша көңіл бөлуіміз қажет, ол өз кезегінде табиғи жолмен босану, сондай-ақ жедел босандыру жағдайларында босанудың үшінші кезеңін дұрыс енгізуді қарастырады.

Жүрек-қан тамыры жүйесінде окситоциндік рецепторлардың окшаулануын және оның жағымсыз әсерлерді дамытудың жоғары қаупіне ие екендігін ескере отырып, қауіп тобындағы әйелдерге окситоцинді болыстық жолмен енгізген уақытта абай болған жөн. Көптеген жағымсыз әсерлерді болдырмау үшін окситоцинді ең дұрыс, мүмкін дербес түрде таңдалған мөлшерлемесіне және енгізу жылдамдығына қатысты зерттеу жүргізу керек, себебі 5-10 МЕ болатын қалыпты мөлшерлемені қолдану әйелдердің белгілі бір тобы үшін тым артық әрі тіпті қауіпті де болып табылады. Мөлшерлемені азайту, сондай-ақ баяу түрде болыстық жолмен енгізу окситоцинді гемодинамикалық әсерлерін төмендетеді.

Карбетоцинді артықшылықтары (бір рет енгізу, ұзақ уақыттық әсер, қан жоғалтудың алдын алуда окситоциннен артықшылығы 500 мл төмен, қосымша утеротониялық іс-шараларға қажеттілікті төмендету, жағымсыз әсерлердің төмен жиілігі, экономикалық артықшылықтары: тасымалдау мен қауіпсіз сақтау үшін термотұрақтылығы) ескере келе, бөлінген қауіп тобындағы әйелдердің атониялық қан кетудің алдын алу үшін карбетоцинді профилактика мақсатында қабылдауына назар аудару қажет, себебі карбетоцин табиғи жолмен босанудан соң босанудан кейінгі қан кетудің алдын алуда окситоциннен кем түспейді және жедел босандырудан кейін окситоциннен біршама басым түседі.

Түйін сөздер: босанудан кейінгі қан кету, атониялық қан кету, утеротониялық препараттар.

Conflict of interest

The authors do not have any conflict of interest.

About the authors:

Khamidullina Zaituna Gadilovna is an obstetrician-gynecologist of the highest qualification category, head of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Ph.D. in Medical Sciences, Doctor of Philosophy (Ph.D.) in “Medicine”.

Myrzabekova Aigul Zheksenbaevna is a Ph.D. in Medical Sciences, head of the educational part of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Associate Professor.

Syzdykova Adel Zhanatovna is a resident physician in the third year of training, an obstetrician-gynecologist.