

# СОВРЕМЕННЫЕ УТЕРОТОНИКИ: ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫЕ И ОПАСНЫЕ... ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Primum non nocere, seu noli nocere, seu cave ne laedas.  
Прежде всего – не навреди, или бойся, чтобы не навредить.*



**Е.Н. НОСЕНКО**

д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, г. Одесса  
ORCID: 0000-0002-7089-2476

Контакты:  
Носенко Елена Николаевна  
КНП «Родильный дом № 7»  
65080, Одесса, Космонавтов 11/13  
Тел.: +38 (050) 638 38 28  
email: nosenko.olena@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

Утеротоники широко используются в мировом и отечественном акушерстве для преиндукции и индукции родов, для профилактики и лечения послеродовых кровотечений (ПРК).

Своевременная и адекватная подготовка беременных к родам, достижение эффекта «зрелой» шейки матки, особенно при тенденции к перенашиванию беременности и экстрагенитальной патологии, позволяет рассчитывать на самостоятельное начало родовой деятельности или адекватную индукцию родов и тем самым значительно снизить акушерский и перинатальный травматизм. Для преиндукции родов в Украине используются утеротоники группы простагландинов: простагландин (ПГ) E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>) – динопростон и ПГЕ<sub>1</sub> – мизопростол.

В течение последних десятилетий в отношении все большего числа беременных во всем мире применяется индукция родов. В настоящее время с ее помощью проводится до 25% срочных родов в развитых странах, в развивающихся странах доля таких родов, как правило, ниже. Для индукции родов в Украине из утеротоников применяют ПГЕ<sub>1</sub> (мизопростол) и окситоцин.

Ежегодно во всем мире регистрируется более 10 млн случаев акушерских кровотечений, большинство из которых возникает в раннем послеродовом периоде. При абдоминальном родоразрешении частота кровотечений в 3–5 раза выше по сравнению с самопроизвольными родами. По данным ВОЗ, ежегодно во время беременности и родов умирает около 300 000 женщин, среди которых на долю маточных кровотечений в развитых странах приходится 16%, в развивающихся – 27% [35]. Основным этиологическим фактором развития ПРК является нарушение сократительной функции матки – до 70%. L.T. Nyflot et al. в 2017 г. изучили 1064 случая тяжелых ПРК, подтвердив, что ведущим фактором тяжелых ПРК является нарушение тонуса матки (63,0%), в том числе вследствие атонии матки – 60,4%, отслойки плаценты – 2,2%, выворота матки – 0,5% случаев [27].

Согласно клиническому протоколу «Акушерские кровотечения», вступившему в действие по приказу МЗ Украины № 205 от 24.03.2014 г. [3], Рекомендациям ВОЗ по профилактике и лечению послеродовых кровотечений (2012) [44] и Рекомендациям по применению транексамовой кислоты для лече-

ния послеродового кровотечения (2017) [43], для профилактики ПРК в качестве утеротонических средств используют окситоцин (ОТ), карбетоцин и мизопростол, а для лечения – ОТ, эргометрин, синтометрин и мизопростол. При соблюдении принципа активного ведения третьего периода родов профилактическое применение утеротоников на 60% снижает риск послеродовых гипотонических кровотечений [3].

По действию на миометрий все утеротоники можно разделить на две группы:

- 1) средства, повышающие как ритмические сокращения, так и тонус миометрия – препараты ОТ (ОТ, карбетоцин) и аналоги ПГЕ<sub>1</sub> (мизопростол) и ПГЕ<sub>2</sub> (динопрост);
- 2) средства, преимущественно повышающие тонус миометрия – препараты алкалоидов спорыньи (эргометрин, метилэргометрин).

## ПРЕПАРАТЫ ОКСИТОЦИНА

Поиск и анализ литературы по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, Кокрановской библиотеки, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, Российского индекса научного цитирования, а также материалам ведущих мировых организаций – ВОЗ, Американской академии семейных врачей (American Academy of Family Physicians, AAFP), Королевского колледжа акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG), Международной федерации акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), Национального колледжа гинекологов и акушеров Франции (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français), Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), Cochrane Reviews показал, что среди всех перечисленных утеротоников наиболее эффективным и широко используемым является ОТ и его производные.

ОТ представляет собой пептид, состоящий из 9 аминокислотных остатков. Ген ОТ у человека находится на хромосоме 20 (20p13) и представлен 3 экзонами и 2 интронами. Он кодирует препротеин (препрогормон), состоящий из сигнального пептида, окситоцина и нейрофизина I. С участием пептидилглицин-α-амидирующей монооксигеназы ОТ высвобождается из этого комплекса и становит-

ся активним. ОТ синтезується централизованно в магноцеллюлярних нейронах паравентрикулярних і супраоптичних ядер гіпоталамуса і высвобождается в кровоток через задній гіпофіз во время родов, лактації, дилатації матки, стресса, после сексуальної стимуляції і, можливо, во время различных типов соціальних взаємодій. ОТ також выделяється центрально в других частях мозга і синтезується периферически в матке, яичниках, плаценте, амніоне, желтом теле, семенниках, придатках яичка, предстательной железе [32]. Регуляція експресії гена ОТ здійснюється з участією естрадіола, прогестерона, тестостерона, глюкокортикоидов, три- і тетраїодтиронина і, вероятно, других гормонів, к которым в энхансерной області промотора гена ОТ існують спеціальні сайти зв'язування. Набор цих сайтів залежить від місця продукції ОТ. ОТ із окситоцин-продуцируемых нейронів (паравентрикулярні ядра, супраоптичні ядра) може выделяється путем екзоцитоза через аксоны цих нейронів (в кровоток) і через дендрити (для активації окситоциночувствительных нейронів ЦНС) [4].

В регуляції виділення ОТ важну роль іграють такі белки, як CD38/адинозиндифосфат-рибозилциклаза і CD157, з участією которых образується цикліческа адинозиндифосфат-рибоза. Она виконує роль вторичного месенджера, благодаря которому активуються кальцієві канали із семейства TRPM2-каналів. С участією даних каналів іони кальція виходять із ендоплазматического ретикулума нейрона і індують виділення ОТ. В цілому ці белки (CD38, CD158, TRPM2), определяющие інтенсивність виділення ОТ, імають пряме відношення к процесам розвитку головного мозга, нейропластичності, синаптогенеза, а їх дефіцит може бути причастен к формуванню таких состояний, як аутизм, шизофренія, тривожні стани і депресія, що підтверджують і експерименти на генномодифікованих мишах [4].

Активаторами виділення ОТ являються сам ОТ (по механізму ауторегуляції), а також естрадіол і серотонін (за счет активації 5-HT1A-рецепторів). Виділення ОТ в ЦНС інгібує глюкортикоїди, которые реалізують цей ефект негеномно, т. е. за счет воздействия на мембранні рецептори глюкортикоидів; катехоламіни при активації  $\beta$ -адренорецепторів; ацетилхолін при активації М-холінорецепторів; гистамін, оксид азота,  $\gamma$ -аміномасляна кислота і тестостерон. О тормозном впливанні тестостерона на виділення ОТ в ЦНС свідчать і дані про те, що аутизм, который, вероятно всего, обусловлен дефіцитом секреції ОТ в гіпоталамусі, наблюдается чаще среди лиц мужского пола. Независимо от природи інгібітора, дефіцит виділення ОТ во всех цих случаях підвищує агресивність тварин і людини, поскольку прекращает оказывать тормозное влияние на миндалину, выполняющую функцию центра агрессии [4].

ОТ оказує різноманітне впливання і участвує в большом количестве физиологических і патологических процесів. Ці дії включають в себе регулювання гіпоталамо-гіпофізарно-надпочечникової осі в ответ на стресс, вагітність, лютеїнову функцію, материнське поведіння, проліферацію кліток, модуляцію емоціональних відносин і сексуального поведіння, ерекційну функцію і зякуляцію, антиоцицепцію, серцево-сосудисту функцію, остеопороз і психоневрологічні розлади [15]. Тем не менше, його найбільш відомими ролями являються стимуляція скорочень матки во время родов і виділення молока во время лактації.

В 1906 г. Н.Н. Dale обнаружил, что экстракт із задньої доли гіпофіза людини має утеротонічний ефект. Фактору, который содержался в экстракте і вызывал утеростимулюючий ефект, было дано название «окситоцин» (от греч.  $\omega\kappa\upsilon\tau\omicron\varsigma$  токо $\xi$  – «швидке народження»). В 1909 г. J.G. Bell став першим акушером, который использовал экстракт гіпофіза с ОТ, известный как питуитрин, для лечения послеродового кровотечення. V. du Vigneaud в 1932 г. осуществил синтез ОТ (это был первый синтез полипептидного гормона), а в 1952 г. получил его в кристаллическом виде і установил амінокислотную последовательность. Он был награжден Нобелевской премией по химии в 1955 г. «за работу с биологически активными соединениями, і прежде всего за впервые осуществленный синтез полипептидного гормона». В 80-е годы Управление по контролю за пищевыми продуктами і лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США одобрило ОТ для індукції, усилення родової діяльності, профілактики і лечения послеродового кровотечення.

Во время вагітності ОТ продукується в амніоне, хоріоне, децидуальної оболонці і плаценті. При этом уровень виробки ОТ самый высокий в децидуальній оболонці, значительно меньше – в хоріоне і амніоне, і крайне низкий – в плаценті. Естрадіол стимулює синтез матричної РНК ОТ в цих тканих во время их інкубації в условиях *in vitro*. Естрогени діють як сильний індуктор експресії гена ОТ в матці (*in vivo*), і этот ефект зростає в 7 раз в присутствії прогестерона [5]. У жінок перед родами синтез ОТ происходит в децидуальній ткани, в амніоне і хоріоне, причем в області дна матки вище, чем в нижнем ее сегменті.

Сообщається, що в условиях внутрішньоматочної інфекції, которая, как известно, является ведущей причиной преждевременных родов, децидуальна оболонка служить основным источником производства цитокинов, например, интерлейкина типа 1 $\beta$ , которые, в свою очередь, підвищують продукцію простагландинів і ОТ в децидуальних клітках і тем самым індують швидкі і преждевременні роди [37]. В цілому вважається, що образующийся в міометрії і клітках плодних оболонок ОТ паракринно досягає с амніотическою рідиною міометрії і тем самым підвищує скоротильну діяльність матки.

ОТ – гормон, участвующий в многочисленных физиологических процесів, іграє центральну роль в механізмах родов і лактації. Он діє через свій рецептор, который принадлежит к суперсемейству рецепторів, связанных с G-белком, в то время как Gq/фосфолипаза С (PLC)/1,4,5-трифосфат инозита (InsP3) является основным путем, через который он діє в міометрії. Изменения уровней рецепторів, десенсibiliзация рецепторів і местно производимый ОТ являются факторами, которые воздействуют на влияние ОТ на скоротильную способность матки при родах. Активация рецепторів ОТ вызывает сокращение міометрії за счет увеличения внутріклітинного кальція і синтеза простагландинів [41].

Согласно Кокрановскому обзору J.A. Salati et al. (2019), профілактический ОТ по сравнению с отсутствием утеротоніков может снизить кровопотерю і необходимость дополнительных утеротоніков [34].

Эффект ОТ по сравнению с алкалоидами спорыньи неясен в отношении кровопотери, необходимости дополнительных утеротоніков і переливания крови. ОТ не влияет на повышение диастолического артериального давления > 100 мм рт. ст. і связан с более низким риском рвоты.

ОТ может увеличивать риск пролонгированной третьей стадии родов по сравнению с алкалоидами спорыньи, хотя неясно, приводит ли это к увеличению риска ручного удаления плаценты. Этот потенциальный риск должен быть сопоставлен с возможным повышенным риском побочных эффектов, связанных с алкалоидами спорыньи.

ОТ+эргометрин может снизить кровопотерю по сравнению с алкалоидами спорыньи, однако достоверность этого вывода низкая.

В Кокрановском обзоре С.М. Begley et al. (2019) [7], на основании анализа 8 исследований (данных 8892 женщин из 7 стран с высоким уровнем дохода и 1 страны с низким), показано, что активное ведение третьего периода родов снижает риск тяжелого первичного ПРК, превышающего 1000 мл на момент рождения, частоту материнской анемии (гемоглобин < 9 г/дл) после рождения. Вместе с тем были выявлены и такие неблагоприятные последствия, как послеродовая гипертензия, боль и возвращение в больницу из-за кровотечений. У женщин с низким риском чрезмерного кровотечения неясно, есть ли разница между активным и выжидательным ведением третьего периода родов для риска тяжелого ПРК или уровня материнского гемоглобина менее 9 г/дл (от 24 до 72 часов). Авторы считают, что женщинам должна быть предоставлена информация о преимуществах и вреде обоих методов для поддержки осознанного выбора. Учитывая опасения по поводу раннего пережатия пуповины и потенциальных побочных эффектов некоторых утеротоников, сегодня важно взглянуть на отдельные компоненты управления третьим периодом родов.

### **Что следует знать и помнить при клиническом применении ОТ?**

ОТ имеет короткий период полувыведения (1–6 мин), который короче в поздний период беременности и период кормления грудью. Может использоваться в качестве инфузии для поддержания сократительной активности. При внутримышечном (в/м) применении латентная фаза длится 3–7 мин, но такой путь введения обеспечивает продолжительный клинический эффект (до 60 мин). ОТ нестабилен при комнатной температуре.

Необходимое условие эффективного утеротонического действия ОТ – наличие окситоциновых рецепторов (ОТР) в матке. Повышение количества ОТР в миометрии может приводить к активации матки без изменения уровня ОТ в плазме крови. Количество ОТР в матке различается в разных ее компартментах (например, тело и шейка матки), в период беременности и родов, в разные периоды родов и послеродовом периоде, у разных женщин. Максимальная плотность рецепторов ОТ регистрируется в теле матки, наименьшая – в шейке матки [41].

Количество ОТР и их реакция на действие ОТ в большинстве случаев увеличивается по мере прогрессирования беременности и достигает максимума к концу III триместра. По сравнению с миометрием небеременных женщин, в предродовой матке число ОТР возрастает в 300 раз. В начале родов их число становится еще большим, в 2–2,5 раза выше, чем при доношенном сроке беременности. Начиная с раскрытия маточного зева на 7 см и более, а также при отсутствии эффекта от родовозбуждения выявлена низкая концентрация ОТР. Самая низкая концентрация ОТР наблюдается в начале II периода родов [11, 22]. Поэтому использование ОТ будет иметь разный эффект при применении для профилактики ПРК при elective кесаревом сечении до начала родовой деятельности и при кесаревом сечении во время родов.

ОТР также находятся в сердце, крупных сосудах, в мышечных клетках пищеварительного тракта по всей его длине [4]. Помимо утеротонического эффекта, ОТ осуществляет парасимпатическую нейромодуляцию, вызывает вазодилатацию, отрицательные инотропный и хронотропный эффекты, снижает артериальное давление [15, 24]. Метаболические эффекты ОТ опосредованы высвобождением оксида азота, предсердного и мозгового натрийуретического пептида. Клиническими проявлениями этих эффектов являются: гиперемия, тошнота, рвота, боль в груди, головная боль, тахикардия, изменения сегмента ST, ишемия миокарда, отек легких. ОТ по строению схож с антидиуретическим гормоном и также обладает антидиуретическим эффектом [26], вследствие чего длительное внутривенное (в/в) введение высоких доз препарата совместно с введением большого объема жидкости (например, при лечении ПРК) может вызвать гипергидратацию в сочетании с гипонатриемией. Возможно развитие гиперволемии с последующим формированием гемодинамической формы острого отека легких без гипонатриемии. ОТ в больших дозах способен провоцировать судороги и кому [26].

Чтобы избежать этих редких осложнений при введении высоких доз ОТ в течение длительного времени, следует соблюдать следующие правила безопасности:

- ❗ использовать растворитель, содержащий электролиты (не декстрозу);
- ❗ инфузии жидкостей следует проводить в небольших объемах (при индукции или стимуляции родовой деятельности на поздних сроках беременности допускается введение ОТ в концентрациях, превышающих рекомендуемые);
- ❗ пероральный прием жидкостей должен быть ограничен;
- ❗ необходимо вести запись баланса жидкостей;
- ❗ при подозрении на нарушение электролитного баланса показано лабораторное исследование содержания электролитов.

В клинической практике сердечно-сосудистые изменения, связанные с введением ОТ, обычно незначительны (15–20%), непродолжительны и хорошо переносятся молодыми здоровыми женщинами.

Метаболизм и инактивация ОТ осуществляются главным образом почками (40%) и печенью (около 50%). Метаболизм ОТ усиливают тиролиберин, холецистокинин, субстанция P, а подавляют его β-эндорфин и энкефалины [27]. В метаболизме ОТ важную роль играет содержащаяся в крови окситоциназа, которая предназначена для быстрого разрушения ОТ путем разрыва связи между цистеином и тирозином. От разрушающего действия окситоциназы ОТ защищает белок-носитель нейрофизин I, кодируемый одним из экзонов гена ОТ. У беременных окситоциназа вырабатывается плацентой. Активность фермента при беременности прогрессивно возрастает, а накануне и во время родов – снижается, что расценивается как доказательство участия ОТ в индукции и поддержании родовой деятельности. Окситоциназа обнаружена и в околоплодных водах, где ее активность при беременности возрастает, а перед родами снижается. Активность окситоциназы может уменьшаться под влиянием простагландинов ПГФ2α и ПГЕ2, индометацина, гипертонического раствора хлористого натрия, мочевины.

Период полувыведения ОТ составляет 10–15 мин, что ограничивает возможности его одномоментного использования и при необходимости продолжительного воздействия требует проведения инфузии [4].

В связи с большой вариабельностью чувствительности матки ее спазм в отдельных случаях может быть вызван малыми дозами ОТ. В очень редких случаях выраженный гипертонус матки может



развиться буквально с первых капель инфузии раствора ОТ. При в/в инфузии ОТ для индукции или стимуляции родов применение слишком высоких доз приводит к избыточной стимуляции матки, что может вызвать дистресс, асфиксию и смерть плода или привести к гипертонусу, тетаническим сокращениям либо разрыву матки.

Доза ОТ подбирается индивидуально, согласно показаниям, с учетом реакции матери и плода на введение препарата. Для индукции или стимуляции родовой деятельности ОТ применяют исключительно в виде в/в капельной инфузии. Обязательным условием является строгое соблюдение скорости инфузии. Для обеспечения безопасной индукции или стимуляции родовой деятельности ОТ следует вводить с помощью инфузионной помпы или другого подобного аппарата. Необходимо регулярно контролировать сократительную деятельность матки и частоту сердечных сокращений плода. При чрезмерном усилении сократительной деятельности матки инфузию ОТ следует немедленно прекратить, при этом наблюдается быстрое уменьшение избыточной мышечной активности матки.

Инфузию ОТ нельзя назначать в течение первых 6 часов после применения вагинальных простагландинов.

Согласно инструкции к ОТ (Гедон Рихтер, Венгрия), зарегистрированной в МЗ Украины, прежде чем приступить к введению препарата, следует начать введение физиологического раствора, который не содержит ОТ. В родовспомогательном учреждении для облегчения контроля за введением ОТ желательнее принять единые правила разведения препарата.

Для приготовления стандартного раствора для инфузии надо смешать в стерильных условиях 1 мл (5 МЕ) ОТ и 1000 мл негидрофильного растворителя. Полученный раствор следует тщательно перемешать вращением флакона. В результате 1 мл (20 капель) раствора будет содержать 5 мМЕ ОТ. Скорость введения начальной дозы не должна превышать 0,5–4 мМЕ/мин (2–16 капель/мин). Каждые 20–40 минут ее можно увеличивать на 1–2 мМЕ/мин (2–4 капли/мин), пока не будет достигнута желаемая степень сократительной деятельности матки. После достижения желаемой частоты маточных сокращений (соответствующей нормальной родовой деятельности) при отсутствии признаков фетального дистресса и при раскрытии зева матки на 4–6 см можно постепенно снизить скорость инфузии в темпе, подобном ее ускорению. На поздних сроках беременности проведение инфузии ОТ с высокой скоростью требует осторожности, только в редких случаях может потребоваться скорость, достигающая 8–9 мМЕ/мин (32–36 капель/мин). В случае преждевременных родов может потребоваться более высокая скорость инфузии ОТ, которая в отдельных случаях может превышать 20 мМЕ/мин (80 капель/мин).

Следует контролировать частоту сердечных сокращений плода, тонус матки в покое, а также частоту, продолжительность и силу маточных сокращений.

После отделения плаценты с целью профилактики ПРК можно ввести 5 МЕ ОТ в/м. Внутривенный болюс ОТ не рекомендуется!

Согласно инструкции к препарату, для остановки маточного кровотечения в послеродовом периоде используется в/в инфузия ОТ (капельный метод): для этого следует смешать 10–40 МЕ ОТ и 1000 мл негидрофильного растворителя. В результате 1 мл (20 капель) раствора будет содержать 10–40 мМЕ ОТ. Для профилактики маточной атонии обычно необходимо 20–40 мМЕ/мин ОТ.

Рекомендации, зарегистрированные в инструкции к ОТ, несколько отличаются от таковых в клинических протоколах МЗ Украины по ведению родов.

В соответствии с приказом МЗ Украины от 03.11.2008 № 624 «Клинический протокол по акушерской и гинекологической помощи», при активном ведении третьего периода родов в течение первой минуты после рождения ребенка следует пропальпировать матку для исключения наличия в ней второго плода, при его отсутствии – ввести 10 МЕ ОТ в/м. Если ОТ нет в наличии, можно использовать эргометрин – 0,2 мг в/м.

Согласно приказу МЗ Украины № 205 от 24.03.2014 г., при атонии матки следует начинать терапевтическое введение утеротоников – ОТ 10 МЕ/500 мл физиологического раствора со скоростью 60 капель/мин, при неэффективности применить утеротоники второй-третьей линии (эргометрин, простагландины, карбетоцин).

При развитии ПРК, сопровождающегося нестабильностью гемодинамики, использование ОТ и его производных может потенцировать усугубление ситуации. Исследования M. Jonsson et al. [22] показали, что длительная инфузия ОТ на фоне гипотонического кровотечения приводит к увеличению концентрации маркера ишемии миокарда тропонина и сопровождается депрессией сегмента ST, причем при 5 МЕ – у 7,7% женщин, при 10 МЕ – у 21,6%. В условиях нейроаксиальной анестезии из-за снижения компенсаторных рефлекторных реакций неблагоприятные гемодинамические эффекты ОТ усиливаются [5, 33].

Описана серия случаев материнской смертности от кардиоваскулярных осложнений, возникших при введении ОТ, как в условиях гиповолемии на фоне патологической кровопотери, так и без нее. Описываемые случаи летального исхода рожениц связывали именно с высокой дозой вводимого ОТ – 10 МЕ, однако, согласно инструкции к препарату, эта доза является рекомендуемой для интраоперационной профилактики и лечения гипотонии матки и даже не приближается к предельно допустимой – 40 МЕ. Вместе с тем введение даже 5 МЕ ОТ пациенткам, не имеющим соматической патологии, во время абдоминального родоразрешения вызывает снижение общего периферического сосудистого сопротивления на 60% и артериального давления на 33% [5]. При кардиальной патологии и тяжелой преэклампсии эти дозировки могут быть чрезмерными. Следовательно, при различных клинических ситуациях дозу вводимого препарата следует подбирать индивидуально.

ОТ угнетает действие холинэстеразы. В результате повышается уровень ацетилхолина и усиливается парасимпатическая стимуляция миометрия. Экзогенно вводимый ОТ угнетает выработку эндогенного, поэтому при положительном эффекте родостимуляции ОТ введение его в адекватной дозе следует продолжить до окончания родов, так как отмена может привести к ослаблению схваток. С другой стороны, длительное многочасовое введение ОТ в больших дозах может вызвать гипертензивный и антидиуретический эффект (осторожно при преэклампсии!).

Введение больших доз ОТ может вызвать изменения в системе гемостаза (гипокоагуляция). В редких случаях при фармакологической индукции родов с применением утеротонических препаратов, включая ОТ, наблюдается повышенный риск развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в послеродовом периоде. Этот риск связан непосредственно с фармакологической индукцией, а не с применением конкретного препарата. Риск прежде всего повышен у женщин, имеющих дополнительные факторы риска диссеминированного внутрисосудистого свертывания: возраст старше 35 лет, осложненное течение беременности (например, гестационный диабет, артериальная гипертензия, гипотиреоз), срок гестации более 40 недель.

ОТ не оказывает неблагоприятного влияния на здоровый плод. При дисфункции плаценты ОТ может: снижать выработку эндорфинов в мозговой ткани плода (повышать болевую чувствительность, снижать антистрессовую устойчивость); подавлять сурфактантную систему легких; усиливать гипоксию; создавать опасность внутриутробной аспирации околоплодными водами; снижать рН пуповинной крови новорожденных [2, 17]. Введение больших доз ОТ при индукции родов может приводить к гипербилирубинемии у новорожденного.

ОТ оказывает стимулирующее влияние на высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [6]. В связи с инсулиноподобным действием ОТ может вызвать гипогликемию у плода, усиливающуюся при нейроаксиальной анестезии и голодании женщины в родах.

При продолжительных родах с длительным временем инфузии ОТ с высокой скоростью у женщин с более низким весом и с более высокими периодами полувыведения ОТ из материнского кровообращения у потомства может быть повышен риск десенсибилизации ОТР и возможно развитие аутизма. Более высокие уровни десенсибилизации ОТР могут указывать на больший риск и тяжесть аутизма [14]. Возможна истинная резистентность (нечувствительность) к ОТ (встречается редко, наследственно детерминирована).

Важно помнить, что нежелательные эффекты ОТ зависят не только от дозы, но и от способа и скорости введения препарата. В сравнительных исследованиях гемодинамических эффектов различных доз ОТ и способов их введения было установлено, что при быстром болюсе 10 МЕ ОТ практически в 100% случаев возникает гипотония, переходная тахикардия, на кардиограмме можно зарегистрировать признаки ишемии миокарда. Значительное снижение среднего артериального давления происходит через 30 секунд после введения, а увеличение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса – только через 1–5 минут [5].

Было установлено, что ED90 (максимальная терапевтическая доза лекарственного средства, не достигающая минимальной токсической дозы) ОТ для предотвращения гипотонического ПРК должна быть равной 0,29 МЕ/мин, что приблизительно составляет 15 МЕ/час. Эта доза ОТ на 30% меньше указанной в современных клинических руководствах. Для эффективного сокращения матки при экстренном кесаревом сечении пациенткам, уже вступившим в роды, как правило, требуются большие дозы препарата. Это связано с уменьшением чувствительности рецепторов к ОТ в результате их десенсибилизации. Учитывая, что ED90 для ОТ является 2,99 МЕ, доза 3 МЕ может быть «ударной». Болюсное введение 3 МЕ ОТ во время операции кесарева сечения оказалось настолько же эффективным, как в/в капельное введение 30 МЕ ОТ в 500 мл солевого раствора. Однако, учитывая короткий период полураспада ОТ, при оперативном родоразрешении требуется его пролонгированное введение в виде инфузии [5].

Исходя из этого, была разработана методика, получившая название «правило троек»: 3 МЕ – «ударная доза», 3 минуты – оценка состояния, 3 МЕ – «доза спасения». Всего вводится 3 дозы – одна «ударная» и две «дозы спасения». Поддерживающая доза 3 МЕ вводится в 100 мл солевого раствора в течение часа. Трехкратное введение 3 МЕ ОТ через каждые три минуты представляется эффективным и практически не влияет на основные гемодинамические показатели [25].

Американские исследователи считают, что «правило троек» является оптимальным алгоритмом применения ОТ как при плано-

вом, так и при экстренном родоразрешении, и может быть рекомендовано в академических образовательных программах [5, 37].

При кесаревом сечении в условиях предшествующих длительных родов эффективность ОТ значительно снижается. Продолжительное воздействие ОТ на ОТР миометрия приводит к значительному снижению их способности реагировать на дальнейшие дозы ОТ вследствие десенсибилизации рецепторов. Снижение чувствительности зависит от продолжительности воздействия ОТ. Клинически значимая индуцированная ОТ десенсибилизация происходит в течение не менее 4,2 часа. Подобный эффект наблюдался у пациенток, которые получали предварительные инфузии ОТ, десенсибилизация при этом длится более 90 минут. Поэтому часто встречающаяся в клинических условиях практика увеличения дозы ОТ для более эффективной сократительной способности миометрия является ошибочной. В ситуации, когда при гипотонии матки ответ на ОТ является недостаточным, следует использовать другие группы утеротоников или их комбинацию. При низкой чувствительности ОТР более эффективна комбинация ОТ с эргометрином или карбопростом.

Недавний метаанализ I. Gallos et al. (2019) [13] 137 рандомизированных контролируемых исследований и исходов родов у 87 466 женщин показал, что эргометрин+ОТ, отдельно карбетоцин и мизопропростол+ОТ больше снижают риск кровопотери при ПРК  $\geq 500$  мл по сравнению со стандартным введением ОТ: эргометрин+ОТ – относительный риск (ОР) 0,69, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,83; карбетоцин – ОР 0,72, 95% ДИ 0,52–1,00; мизопропростол+ОТ – ОР 0,73, 95% ДИ 0,60–0,90. Каждая из этих трех стратегий имела 100% кумулятивную вероятность быть первой, второй или третьей наиболее эффективной. Отдельно вводимый ОТ занял четвертое место с почти нулевой совокупной вероятностью попадания в тройку лидеров. Введение комбинации эргометрина и ОТ было ассоциировано с высокой вероятностью возникновения тошноты (ОР 3,10; 95% ДИ 2,11–4,56) и артериальной гипертензии (ОР 1,77; 95% ДИ 0,55–5,66). Применение комбинации мизопростола и ОТ было взаимосвязано с риском резкого повышения температуры тела (ОР 3,18; 95% ДИ 2,22–4,55).

Однако следует помнить о том, что сочетанное применение ОТ с эргометрином усиливает риски развития кардиальных осложнений. В 1990 г. впервые был описан случай тотального спазма трех коронарных артерий при введении эргометрина, подтвержденный ангиографически. Полагают, что в основе этого процесса лежат структурные и биохимические изменения стенки сосудов, обусловленные избытком прогестерона, а также эозинофилия и недостаточность плазматического фактора, стимулирующего синтез простаглицина и увеличение концентрации липопротеинов [11, 20, 31].

### **Синтетический аналог окситоцина карбетоцин**

D.N. Onwochei et al. (2019) [28] проанализировали 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1962 пациенток с ПРК. Потребность в дополнительных утеротониках при плановом кесаревом сечении при использовании карбетоцина по сравнению с ОТ была снижена на 53% (ОР 0,47, 95% ДИ 0,34–0,64;  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 63,5$ ).

Карбетоцин (100 мкг) является новым синтетическим аналогом ОТ (окситоциновая активность 50 МЕ/мл) длительного действия. Молекула карбетоцина лучше защищена от воздействия некоторых пептидаз, что удлиняет период ее полужизни (период полураспада 40 мин) и уменьшает вероятность ферментативной деградации.

Благодаря измененной химической структуре препарата усиливаются его функциональные и фармакологические свойства. После в/в инъекции через 2 мин развивается устойчивое сокращение матки в течение 6 мин, а затем ритмичные сокращения в течение 60 мин. После в/м введения устойчивое сокращение матки длится около 11 мин, а ритмичные сокращения – 120 мин.

По сравнению с ОТ, который для обеспечения пролонгированного эффекта должен применяться путем длительных капельных инфузий, карбетоцин вводится болюсно однократно в/м при естественных родах и в/в при кесаревом сечении. Согласно инструкции к карбетацину, утвержденной МЗ Украины, этот препарат используется для профилактики атонии матки при кесаревом сечении, которое осуществляется с использованием спинальной и эпидуральной анестезии.

Рандомизированное двойное слепое исследование ВОЗ CHAMPION, проведенное в 23 госпиталях в 10 странах у 29 645 женщин и завершённое в 2018 г., сравнило в/м инъекции карбетоцина (в дозе 100 мкг) с ОТ (в дозе 10 МЕ), которые вводились сразу после естественных родов. Авторы пришли к выводу, что термостойкий карбетоцин был не хуже ОТ в предотвращении потери крови 500 и 1000 мл или необходимости использования дополнительных утеротоников [45].

По данным Н.А. van der Nelson et al. (2017) [40], использование карбетоцина по сравнению с ОТ для профилактики ПРК при плановом и экстренном кесаревом сечении у 1500 женщин связано с уменьшением на 30 (88 против 58) случаев ПРК (кровопотеря > 500 мл) и экономией на 27 518 фунтов стерлингов.

Совместное применение ОТ и карбетоцина приводит к ослаблению эффекта последнего из-за десенситивизации ОТР. Также было отмечено, что в условиях десенситивизации эффективность ОТ *in vitro* хоть и низка, но значимо превышает активность карбетоцина. Риск возникновения побочных эффектов карбетоцина (головной боли, тремора, гипотонии, тошноты, болей в области живота, прилива тепла, кожного зуда) сопоставим с таковым при применении ОТ. В то же время применение карбетоцина чаще сопровождается тахикардией, что может снижать адекватную перфузию органов и тканей. Выход из этой ситуации – снижение дозы до 20 мкг, которая, как показали последние исследования, является эффективной [10, 21].

В исследовании S. Tabl et al. (2019) [38] доказана равноценность доз карбетоцина 20 и 100 мкг для изменения тонуса матки через 5 мин, кровопотери и использования дополнительных утеротоников.

В октябре 2019 г. опубликовано Международное консенсусное заявление об использовании утеротоников во время кесарева сечения [16]. Согласно этому документу, существуют значительные различия между потребностями в их дозе при плановом и ургентном кесаревом сечении. Существующие стандартные рекомендуемые дозы выше, чем требуется, с потенциалом острых сердечно-сосудистых побочных эффектов.

Препаратом первой очереди по-прежнему является ОТ. Рекомендуются небольшая начальная болюсная доза ОТ с последующей титрованной инфузией (табл. 1). Рекомендуемые дозы ОТ могут быть увеличены у женщин с факторами риска атонии матки.

Карбетоцин в эквивалентных дозах с ОТ оказывает аналогичное действие, при этом позволяя избежать необходимости в непрерывной инфузии после начальной дозы и уменьшая потребность в дополнительных утеротониках (табл. 2). Как и в случае ОТ, требования к дозе карбетоцина выше для кесарева сечения при наличии родовой деятельности.

Применение препаратов второго ряда следует по возможности рассматривать заранее, если ОТ/карбетоцин не обеспечивает хорошего тонуса матки.

Женщины с сердечно-сосудистыми заболеваниями могут быть очень чувствительны к побочным эффектам ОТ и других утеротоников, и их лечение должно быть индивидуальным.

### АЛКАЛОИДЫ СПОРЫНЬИ

Закрутки, чертовы рожки, проклятый куколь, петушиные шпоры – все это названия спорыньи. Не менее «поэтичны» названия отравлений алкалоидами гриба: злые корчи, огонь святого Антония, пляска святого Витта, эрготизм, конвульсии, гангрена. Английское слово *ergot* происходит от французского *argot*, которое переводится как «петушиная шпора», а английское *spur* (шпора) также является ботаническим термином, обозначающим спорынью.

Алкалоиды спорыньи – это микотоксины, продуцируемые грибами рода *Claviceps*, типичным представителем которых является вид *Claviceps purpurea* (спорынья пурпурная), паразитирующая на колосьях злаков в период цветения.

Есть сведения о том, что спорынья как средство для ускорения родов использовалась немецким средневековым врачом и ботаником А. Lonitzer в 1582 г. В 1808 г. это лекарство вошло в академическую медицину благодаря труду американского врача J. Stearns, озаглавленному «Отчет о *Putvis Parturiens*, средстве для ускорения родов». J.Ch. Moir в 1932 г. открыл эргометрин.

К препаратам спорыньи относят метилэргометрин (синонимы: метергин, метилэргобревин); эргометрин (синонимы: панэргал, эргоновин); эрготамин (синонимы: гинофорт, корнутамин); эрготал. В Украине в настоящее время в акушерской практике применяют препарат метилэргобревин, представляющий собой метилэргометрина малеат.

Алкалоиды спорыньи являются одними из самых эффективных и опасных утеротоников, препаратами второй очереди. Они сильнее и быстрее ОТ действуют на мускулатуру матки, повышая ее тонус и увеличивая частоту сокращений. Беременная матка, особенно в конце беременности, чрезвычайно чувствительна к алкалоидам спорыньи. Низкие дозы метилэргометрина вызывают интенсивные ритмичные сокращения матки, которые сменяются периодами релаксации. Высокие дозы этого препарата вызывают сокращение вместе с повышением базального тонуса. Метилэргометрин вызывает сокращение гладких мышц кровеносных сосудов. Кровообращение через спиральные артерии снижается вследствие сокращения гладких мышц, а не из-за влияния лекарственного препарата на кровеносные сосуды матки. Это может приводить к повышению центрального венозного давления, а также к повышению артериального давления. Повышение уровня артериального давления наиболее выражено в первые 24 часа после родов. Влияние метилэргометрина на артериальное давление меньше, чем эргометрина [8].

В послеродовом периоде метилэргометрин может снижать выработку пролактина и секрецию молока.

Длительное применение лекарственного препарата вызывает эрготизм (отравления алкалоидами спорыньи).

Быстрое и длительное воздействие метилэргометрина на тонус матки сокращает третий период родов и уменьшает потерю крови. Поэтому этот полусинтетический алкалоид спорыньи одобрен FDA для рутинного ведения третьего периода родов и лечения



послеродовой атонии. Поставляется в ампулах, содержащих по 0,2 мг активного препарата в объеме 1 мл. После в/в введения терапевтическое действие метилэргометрина отмечается через 30–60 с, а после в/м введения – через 2–5 мин. Действие препарата после в/в введения продолжается до 2 ч, после в/м – более 3 ч. Связывание препарата с белками плазмы крови составляет 35%, объем распределения – 39,1–73,1 л, клиренс – 9,9–18,9 л/ч. Препарат быстро распределяется в тканях организма – период полураспределения после в/в введения составляет 1–3 мин. Препарат выделяется с грудным молоком. Инъекционный препарат должен храниться в холодильнике.

Согласно инструкции к препарату, при активном ведении второго периода родов метилэргометрин вводят в/в в дозе 0,1–0,2 мг (0,5–1 мл) после появления передней части плеча плода. Для родов в условиях общего обезболивания рекомендуется введение 1 мл метилэргометрина. При атоническом маточном кровотечении назначают 0,2 мг (1 мл) в/м или 0,1–0,2 мг (0,5–1 мл) в/в, при необходимости инъекции можно повторять с интервалом в 2 часа. При кесаревом сечении вводят после извлечения плода: в/в по 0,05–0,1 мг или в/м по 0,2 мг.

Дополнительное введение эргометрина может спровоцировать ишемию и некроз сердечной мышцы. Хотя не существует значительного увеличения риска развития острого коронарного синдрома или острого инфаркта миокарда у женщин, получавших эргометрин, по сравнению с теми, кому его не вводили, лечение этим препаратом приводит к не более чем 5 дополнительным случаям острого коронарного синдрома и 3 дополнительным случаям острого инфаркта миокарда на 100 000 пациенток, подвергшихся воздействию. S. Birch и C. Lu (2019) сообщили о случае фибрилляции предсердий при введении эргометрина во время кесарева сечения для лечения атонии матки [8].

Применение метилэргометрина должно осуществляться строго по показаниям, а точнее, только при неэффективности ОТ и при отсутствии противопоказаний к его назначению (облитерирующие заболевания периферических сосудов, заболевания сердца, артериальная гипертензия, преэклампсия) [19].

Анализ исходов лечения рефрактерной атонии матки у 1335 женщин, перенесших кесарево сечение, среди которых 870 (65,2%) в качестве утеротоников второй очереди получали эргометрин, а 465 (34,8%) – карбопрост, показал, что эргометрин ассо-

циировался со сниженным риском заболеваемости, связанной с кровотечением, во время кесарева сечения по сравнению с карбопростом. Основываясь на этих результатах, авторы исследования сделали вывод, что эргометрин может быть более эффективным утеротоником второго ряда [9].

## ПРОСТАГЛАНДИНЫ

В 1982 г. английский фармаколог J.R. Vane, шведские биохимики K.S.D. Bergström и B.I. Samuelsson получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытия, касающиеся простагландинов и близких к ним биологически активных веществ.

Простагландины синтезируются из незаменимых жирных кислот и находятся практически во всех тканях, органах и биологических жидкостях. Они являются аутокринными и паракринными липидными медиаторами, которые воздействуют на тромбоциты, эндотелий, матку, тучные клетки и другие клетки и органы. Плацента человека, плодные оболочки и децидуа продуцируют простагландины в течение всей беременности с большим увеличением при родах [29].

При этом в амнионе и хорионе образуется ПГЕ, а в децидуальной оболочке и миометрии – ПГЕ и ПГФ<sub>2α</sub>. Выработка ПГ в конце беременности обусловлена процессами старения и дегенерации структурных элементов плаценты, децидуальной оболочки и амниона, поскольку эти процессы сопряжены с активацией фосфолипаз и образованием арахидоновой кислоты, а в последующем – простагландинов. Механизм действия простагландинов основан на повышении активности клеточного фермента аденилциклазы, который увеличивает циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) в тканях. В свою очередь цАМФ способствует переходу ионов кальция через клеточную мембрану, что вызывает начало родовой деятельности. При снижении продукции простагландинов снижается сократительная способность мышцы матки [30]. Продолжительность родов связана с различными изменениями экспрессии в каждой из тканей, как с повышением, так и с понижением регуляции генов простагландина. При ускоренном накоплении простагландинов в матке или замедленной их регрессии нарушается синхронизация сокращений матки, что приводит к дискоординации родовой деятельности. По современным представлениям, простагландины играют ключевую роль в стимуляции начала и дальнейшем развитии родовой деятельности.

**Таблица 1.** Режимы введения ОТ для профилактики и лечения ПРК при кесаревом сечении согласно Международному консенсусу об использовании утеротоников во время кесарева сечения (2019) [16]

Плановое кесарево сечение	Кесарево сечение в родах
Болюс 1 МЕ ОТ; начало инфузии со скоростью 2,5–7,5 МЕ/час (0,04–0,125 МЕ/мин)	3 МЕ ОТ: за ≥ 30 сек, начало инфузии 7,5–15 МЕ/час (0,125–0,25 МЕ/мин)
При необходимости через 2 минуты следует ввести следующую дозу 3 МЕ ОТ за ≥ 30 сек.	
В случае неэффективности необходимо заранее предусмотреть введение препарата второго ряда для обеспечения поддержания тонуса матки.	
Перед отключением инфузии необходимо оценить клиническое состояние пациентки (как правило, через 2–4 часа от начала лечения).	

**Таблица 2.** Режимы введения карбетоцина для профилактики и лечения ПРК при кесаревом сечении согласно Международному консенсусу об использовании утеротоников во время кесарева сечения (2019) [16]

Плановое кесарево сечение	Кесарево сечение в родах
100 мкг за ≥ 30 сек. Может быть достаточно малых доз (вплоть до 20 мкг), в таком случае дозу при необходимости можно повторять до общей суммарной 100 мкг.	100 мкг за ≥ 30 сек.
Нельзя превышать дозу в 100 мкг.	
В случае неэффективности необходимо заранее предусмотреть введение препарата второго ряда для обеспечения поддержания тонуса матки.	
В случае необходимости следует перейти на препараты второго ряда.	

В группе простагландинов к маточным средствам, стимулирующим ритмические сокращения матки, относят аналоги ПГ2α (карбопроста трометамин) и ПГЕ – мизопростол (ПГЕ1) и динопростон (ПГЕ2). В группе простагландинов типа Е эффективность ПГЕ1 по сравнению с ПГЕ2 была тщательно изучена, и было доказано, что ПГЕ1 является более дешевой и эффективной альтернативой по сравнению с ПГЕ2 [18].

Для преиндукции родов динопростон вводится одноразовым пластиковым шприцом интравагинально. Интрацервикальное применение ПГЕ2 характеризуется повышением риска гиперстимуляции матки, страдания плода и незавершенных родов через естественные родовые пути в течение 24 часов. Метод используется только при нормальном биоценозе влагалища. Дозировка: в задний свод вводится 1 мг (3 г геля). После введения препарата женщина должна лежать на спине 10–15 мин. Если эффект на начальной дозе не достигнут, повторное введение осуществляется не ранее чем через 6 часов в дозе 0,5 мг. Максимальная кумулятивная доза в течение 24 часов не должна превышать 1,5 мг.

Мизопростол – ПГЕ1, стабилен при комнатной температуре, может быть введен несколькими путями (оральный, сублингвальный, буккальный, вагинальный и ректальный), применяется при преиндукции, индукции родов и для профилактики и off-label (вне официальных показаний) лечения ПРК. После сублингвального, орального, вагинального и ректального применения всасывается через 9–15 мин. Период полувыведения составляет около 20–40 мин. Пероральный и сублингвальный пути имеют преимущества быстрого начала действия, в то время как вагинальный и ректальный способы введения характеризуются более длительной активностью и большей биодоступностью. Хотя существуют исследования [34], которые показали, что pH влагалища не влияет на биодоступность препарата, размачивание таблетки мизопростола в воде также не приводит к увеличению его биодоступности. Эффект препарата индивидуален, что обусловлено значительными колебаниями его концентрации в плазме.

Противопоказаниями и ограничениями для применения мизопростола являются:

- ☞ гиперчувствительность к препарату, а также к другим простагландинам и аналогам;
- ☞ нарушения функции печени;
- ☞ сердечно-сосудистые или эндокринные заболевания;
- ☞ сахарный диабет;
- ☞ тяжелая форма почечной недостаточности.

Противопоказания к использованию простагландинов:

- ☞ бронхиальная астма, глаукома, артериальная гипертензия;
- ☞ воспалительные процессы в кишечнике, в том числе энтерит;
- ☞ беременность, подозрение на внематочную беременность;
- ☞ лактация (кормление грудью);
- ☞ возрастная группа до 18 лет.

Начальным и определяющим моментом сокращения миометрия при приеме мизопростола является связывание ионов кальция с кальмодулином. Комплекс кальций-кальмодулин приводит к активации специфического для гладких мышц фермента – миозин-легкоцепочечной киназы (MCLK). Миозин-легкоцепочечная киназа является ключевым ферментом сокращения миометрия [43]. Этот энзим приводит к фосфорилированию легких цепей миозина, в ответ на это миозин гидролизует аденозинтрифосфат до аденозиндифосфата и начинает связываться с актином, меня-

ется конформация миозина и происходит скольжение нитей миозина вдоль нитей актина, что приводит к сокращению миоцитов и развитию родовой деятельности.

Свое биологическое действие ПГЕ1 и ПГЕ2 реализуют через связывание со специфическими рецепторами, экспрессируемыми на клетках миометрия. Так, при связывании молекулы ПГЕ с рецепторами EP1 и EP3 открывается мембранный канал для ионов кальция, что приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и, как следствие, к сокращению миометрия. При связывании лиганда ПГЕ со специфическими рецепторами типов EP2 и EP4 происходит активация аденилатциклазной системы, увеличивается концентрация цАМФ, что приводит к расслаблению миометрия. При изучении плотности распространения рецепторов к простагландинам на клетках миометрия было показано, что «сократительные» рецепторы типов EP1 и EP3 преимущественно располагаются в дне матки, а «расслабляющие» рецепторы типов EP2 и EP4 – в нижнем сегменте матки [1].

Хотя в большинстве стран акушерское применение мизопростола является нерегулярным, множественные исследования доказали его безопасность, эффективность и дозозависимый эффект при индукции родов при доношенной беременности [18]. Его фармакологические характеристики по сравнению с ПГЕ, а также простота хранения привели к широкому применению в акушерстве. Кроме того, ВОЗ включила мизопростол в список основных лекарственных средств для акушерского использования, а медицинские организации, такие как FIGO и ACOG, рекомендовали его применение у беременных [12, 39, 42].

При вагинальном использовании мизопростола увеличивается риск гиперстимуляции матки и изменяется частота сердечных сокращений плода. Применение мизопростола *per os* для преиндукции и индукции родов по сравнению с вагинальным характеризуется снижением риска рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар и, как следствие, снижением частоты госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии. Дозировка, рекомендуемая в Украине проектом протокола по преиндукции и индукции родов (2015), следующая: таблетку 200 мкг растворяют в 200 мл воды и назначают *per os* – по 25 мл (25 мкг) в 1 прием каждые 2 ч (не более 8 раз); *per vaginum* – по 25 мкг каждые 6 ч (не более 6 раз).

Согласно рекомендациям ВОЗ 2013 года, использование мизопростола медицинскими работниками (включая непрофессионалов, обученных этой практике) считается альтернативой для профилактики ПРК (в дозе 600 мкг орально) в условиях, в которых использование ОТ невозможно [39]. Это не должно отвлекать внимание от цели сделать ОТ широко доступным.

ВОЗ считает, что есть достаточно убедительные доказательства, чтобы рекомендовать заблаговременное распределение мизопростола среди беременных в дородовом периоде для его самостоятельного применения при акушерских и гинекологических показаниях [39]. Если ОТ недоступен, или если ПРК сохраняется, несмотря на ОТ, рекомендуется применение внутривенного эргометрина, фиксированной комбинации препаратов ОТ и эргометрина (синтометрин) или препарата простагландина (мизопростол). Рекомендованная доза мизопростола в этом случае, согласно рекомендациям ВОЗ, составляет 800 мкг, предоставляющихся сублингвально.

Если проводилась профилактика ПРК с помощью мизопростола, инъекционные утеротоники недоступны, а доказательств для дальнейшего дозирования мизопростола недостаточно, следует оценить риск потенциальной токсичности препарата.



Исследование R. Savirón-Cornudella et al. (2018) [35] показало, что внедрение протокола лечения ПРК мизопростолом и введением баллона Бакри снизило частоту послеродовой анемии и в 5 раз уменьшило число послеродовых гистерэктомий вследствие атонии матки.

## ВЫВОД

В современном акушерстве утеротонические препараты широко применяются для преиндукции и индукции родов, профилактики

и лечения ПРК вследствие атонии матки. Залогом эффективности и безопасности их использования является правильный способ, доза, путь и скорость введения, учет показаний и противопоказаний, тщательный контроль за состоянием беременной, плода, роженицы и родильницы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Благодарный, Г.В. Применение синтетического аналога простагландина E1 мизопростолом с целью родовозбуждения // Г.В. Благодарный // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — № 66 (1). — С. 56–65. Blagodarnyi, G.V. "The use of a synthetic analogue of prostaglandin E1 misoprostol for the purpose of labor induction." *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 66.1 (2017): 56–65. DOI: 10.17816/JOWD66156-65
- Воскресенский, С.Л. Активация родовой деятельности окситоцином — фактор риска гипоксии плода и новорожденного / С.Л. Воскресенский, Е.В. Шилкина, Е.Н. Зеленко и др. // Медицинские новости. — 2013. — № 2. — С. 51–55. Voskresenskiy, S.L., Shilkina, E.V., Zelenko, E.N., et al. "Activation of labor by oxytocin is a risk factor for fetal and newborn hypoxia." *Medical news* 2 (2013): 51–5.
- Міністерство охорони здоров'я України. Наказ від 24.03.14 № 205 "Клінічний протокол "Акушерські кровотечі". Ministry of Health of Ukraine. Order No. 205 "Clinical Protocol "Obstetric bleeding"", dated 24.03.14.
- Циркин, В.И. Окситоцин: синтез, выделение, метаболизм и регуляция этих процессов (обзор) / В.И. Циркин, С.И. Трухина, А.Н. Трухин // Журн. мед.-биол. исследований. — 2018. — № 6 (3). — С. 270–283. Tsirkin, V.I., Trukhina, S.I., Trukhin, A.N. "Oxytocin: Synthesis, Release, Metabolism and the Regulation of These Processes (Review)." *Journal of Medical and Biological Research* 6.3 (2018): 270–83. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.270
- Шифман, Е.М. Безопасность применения утеротоников: что должен знать анестезиолог-реаниматолог? / Е.М. Шифман, А.В. Куликов, Л.В. Кругова и др. // Анестезиология и реаниматология. — 2017. — № 62 (3). — С. 220–224. Shifman, E.M., Kulikov, A.V., Krugova, L.V., et al. "The safety of the use of uterotonics: what should an anesthetist-resuscitator know?" *Anesthesiology and intensive care* 62.3 (2017): 220–4.
- Akour, A., Kasabri, V., Bulatova, N., et al. "Association of Oxytocin with Glucose Intolerance and Inflammation Biomarkers in Metabolic Syndrome Patients with and without Prediabetes." *Rev Diabet Stud* 14.4 (2018): 364–71. DOI: 10.1900/RDS.2017.14.364.83
- Begley, C.M., Gyte, G.M., Devane, D., et al. "Active versus expectant management for women in the third stage of labour." *Cochrane Database Syst Rev* 13.2 (2019): CD007412. DOI: 10.1002/14651858.CD007412.pub5
- Birch, S., Lu, C. "Ergometrine-induced atrial fibrillation at caesarean section." *BMJ Case Rep* 12.2 (2019). DOI: 10.1136/bcr-2018-226747
- Butwick, A.J., Carvalho, B., Blumenfeld, Y.J., et al. "Second-line uterotonics and the risk of hemorrhage-related morbidity." *Am J Obstet Gynecol* 212.5 (2015): 642.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.01.008
- Cole, N.M., Carvalho, J.C., Erik-Soussi, M., et al. "In vitro comparative effect of carbocetin and oxytocin in pregnant human myometrium with and without oxytocin pretreatment." *Anesth* 124.2 (2016): 378–86.
- D'Ovidio, C., Sablone, S., Carnevale, A. "Spontaneous coronary artery dissection: case report and literature review." *J Forensic Sci* 60. 3 (2015): 801–6.
- The International Federation of Gynecology and Obstetrics. Misoprostol Recommended Dosages (2012). FIGO Guideline. Available from: [https://www.figo.org/sites/default/files/uploads/project-publications/iso/Misoprostol\_Recommended%20Dosages%202012.pdf].
- Gallos, I., Williams, H., Price, M., et al. "Uterotonic drugs to prevent postpartum haemorrhage: a network meta-analysis." *Health Technol Assess* 23.9 (2019): 1–356. DOI: 10.3310/hta23090
- Gottlieb, M.M. "A Mathematical Model Relating Pitocin Use during Labor with Offspring Autism Development in terms of Oxytocin Receptor Desensitization in the Fetal Brain." *Comput Math Methods Med* 2019 (2019): 8276715. DOI: 10.1155/2019/8276715
- Gutkowska, J., Jankowski, M., Antunes-Rodrigues, J. "The role of oxytocin in cardiovascular regulation." *Braz J Med Biol Res* 47.3 (2014): 206–14.
- Heesen, M., Carvalho, B., Carvalho, J.C.A., et al. "International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section." *Anaesthesia* 74.10 (2019): 1305–19. DOI: 10.1111/anae.14757
- Hidalgo-Lopezosa, P., Hidalgo-Maestre, M., Rodriguez-Borrego, M.A. "Labor stimulation with oxytocin: effects on obstetrical and neonatal outcomes." *Rev Lat Am Enfermagem* 24 (2016): e2744. DOI: 10.1590/1518-8345.0765.2744
- Hofmeyr, G.J., Gülmezoglu, A.M., Pileggi, C. "Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour." *Cochrane Database Syst Rev* 10 (2010): CD000941.
- James, A.H., Cooper, D.L., Paldas, M.J. "Hemostatic assessment, treatment strategies, and hematology consultation in massive postpartum hemorrhage: results of a quantitative survey of obstetrician-gynecologists." *Int J Womens Hlth* 7 (2015): 873–81. DOI: 10.2147/IJWH.S89573
- Stoof, S.C., van Steenberg, H.W., Zwagemaker, A., et al. "Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey." *Haemophilia* 21.4 (2015): 505–12. DOI: 10.1111/hae.12635
- Jin, B., Du, Y., Zhang, F., et al. "Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *J Matern Fetal Neonat Med* 29.3 (2016): 400–7.
- Jonsson, M., Hanson, U., Lidell, C., Norden-Lindeberg, S. "ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomised controlled trial." *Br J Obstet Gynaecol* 117 (2010): 76–83.
- Kenyon, S., Tokumasu, H., Dowswell, T., et al. "High-dose versus low-dose oxytocin for augmentation of delayed labour." *Cochrane Database Syst Rev* 7 (2013): CD007201.
- Kjaer, B.N., Kroigaard, M., Garvey, L.H. "Oxytocin use during Caesarean sections in Denmark — are we getting the dose right?" *Acta Anaesthesiol Scand* 60 (2016): 18–25.
- Kovacheva, F.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." *Anesthesiology* 123.1 (2015): 92–9.
- Martinez-Quintana, E., Rodriguez-Gonzalez, F. "Pregnancy and coronary artery dissection." *Clin Invest Arterioscler* 27.4 (2015): 215–9.
- Nyflot, L.T., Babill Stray-Pedersen, I.S., Pettersen, S., et al. "Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study." *BMC Pregnancy Childbirth* 17 (2017): 17. DOI: 10.1186/s12884-016-1217-0
- Onwochei, D.N., Van Ross, J., Singh, P.M., et al. "Carbetocin reduces the need for additional uterotonics in elective caesarean delivery: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials." *Int J Obstet Anesth* 40 (2019): 14–23. DOI: 10.1016/j.ijoa.2019.06.007
- Phillips, R.J., Fortier, M.A., Bernal, A.L. "Prostaglandin pathway gene expression in human placenta, amnion and choriondecidua is differentially affected by preterm and term labour and by uterine inflammation." *BMC Pregnancy Childbirth* 14 (2014): 241. DOI: 10.1186/1471-2393-14-241
- Pierce, S., Bakker, R., Myers, D.A., Edwards, R.K. "Clinical Insights for Cervical Ripening and Labor Induction. Using Prostaglandins." *AJP Rep* 8.4 (2018): e307–e314.
- Pismenskiy, S.V., Pyregov, A.V., Golubeva, O.A. "Myocardial infarction after operation of caesarean section in spinal anesthesia during treatment metilegometrina and oxytocin (clinical observation)." *Tol'yattinskiy meditsinskiy konsilium* 1–2 (2016): 99–102.
- Prevost, M., Zolkowitz, P., Tulandi, T., et al. "Oxytocin in pregnancy and the postpartum: relations to labor and its management." *Front Public Health* 2 (2014): 1. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00001
- Rabow, S., Olofsson, P. "Pulse wave analysis by digital photoplethysmography to record maternal hemodynamic effects of spinal anesthesia, delivery of the baby, and intravenous oxytocin during cesarean section." *J Matern Fetal Neonat Med* 26 (2016): 1–8.
- Salati, J.A., Leathersich, S.J., Williams, M.J., et al. "Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage." *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2019): CD001808. DOI: 10.1002/14651858.CD001808.pub3
- Savirón-Cornudella, R., Esteban, L.M., Laborda-Gotor, R., et al. "Maternal morbidity after implementation of a postpartum hemorrhage protocol including use of misoprostol." *Int J Gynaecol Obstet* 140.2 (2018): 198–204. DOI: 10.1002/ijgo.12361
- Say, L., Chou, D., Gemmill, A., et al. "Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis." *Lancet Global Health* 2.6 (2014): e323–e333. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
- Su, L.L., Chong, Y.S., Samuel, M. "Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage." *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2012): CD005457.
- Tabl, S., Balki, M., Downey, K., et al. "Uterotonics in elective caesarean delivery: a randomised non-inferiority study comparing carbetocin 20 µg and 100 µg." *Anaesthesia* 74.2 (2019): 190–6. DOI: 10.1111/anae.14480
- Tang, J., Kapp, N., Dragoman, M., de Souza, J.P. "WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications." *Int J Gynaecol Obstet* 121.2 (2013): 186–9. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.12.009
- van der Nelson, H.A., Draycott, T., Siassakos, D., et al. "Carbetocin versus oxytocin for prevention of post-partum haemorrhage at caesarean section in the United Kingdom: An economic impact analysis." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 210 (2017): 286–91. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.004
- Vrachnis, N., Malamas, F.M., Sifakis, S., et al. "The oxytocin-oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents." *Int J Endocrinol* 2011 (2011): 350546. DOI: 10.1155/2011/350546
- World Health Organization. WHO Model list of essential medicines. Geneva. WHO (2015).
- World Health Organization. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. Geneva. WHO (2017).
- World Health Organization. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva. WHO (2012).
- Widmer, M., Piaggio, G., Nguyen, T.M.H., et al.; WHO CHAMPION Trial Group. "Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth." *N Engl J Med* 379.8 (2018): 743–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1805489

**СОВРЕМЕННЫЕ УТЕРОТОНИКИ: ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫЕ И ОПАСНЫЕ...****Обзор литературы**

**Е.Н. Носенко**, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ОНМедУ, г. Одесса

Утеротоники широко используются в акушерстве для преиндукции и индукции родов, профилактики и лечения послеродовых кровотечений. Для профилактики послеродовых кровотечений в качестве утеротонических средств используют окситоцин, карбетоцин и мизопропрост, а для лечения – окситоцин, эргометрин, синтометрин и мизопропрост. При соблюдении принципа активного ведения третьего периода родов профилактическое применение утеротоников на 60% снижает риск послеродовых гипотонических кровотечений.

В обзоре приведены современные данные о фармакокинетике, дозах, режимах применения и возможных осложнениях при использовании препаратов окситоцина, аналогов простагландинов E1 и E2, алкалоидов спорыньи в акушерской практике. Представлены последние рекомендации Международного консенсуса об использовании утеротоников во время кесарева сечения 2019 г. с учетом различий между потребностями в их дозе при плановом и urgentном кесаревом сечении.

Помимо утеротонического действия, окситоцин осуществляет парасимпатическую нейромодуляцию, вызывает вазодилатацию, отрицательные инотропный и хронотропный эффекты, снижает артериальное давление, однако в больших дозах и при быстром введении может оказывать негативное воздействие на плод. Автор подчеркивает, что если введение окситоцина/карбетоцина не дает хорошего тонуса матки, утеротоники второго ряда следует рассматривать по возможности раньше, при этом помня о том, что сочетанное применение окситоцина с эргометрином усиливает риски развития кардиальных осложнений.

Введение метилэргометрина может приводить к повышению центрального венозного и артериального давления, в некоторых случаях может спровоцировать ишемию и некроз сердечной мышцы.

Мизопропрост применяется при преиндукции, индукции родов, а также для профилактики и лечения послеродовых кровотечений вне официальных показаний. При использовании мизопростола увеличивается риск гиперстимуляции матки и учащения сердечных сокращений у плода, повышается температура тела матери. Поэтому залогом эффективности и безопасности применения утеротоников являются правильный способ, доза, путь и скорость введения, учет показаний и противопоказаний, тщательный контроль за состоянием беременной, плода, роженицы и родильницы, соблюдение рекомендуемых условий хранения препаратов.

**Ключевые слова:** утеротоники, преиндукция родов, индукция родов, окситоцин, карбетоцин, алкалоиды спорыньи, метилэргометрин, простагландины, мизопропрост, послеродовое кровотечение, атония матки.

**СУЧАСНІ УТЕРОТОНИКИ: ЖИТТЄВО НЕОБХІДНІ ТА НЕБЕЗПЕЧНІ...****Огляд літератури**

**О.М. Носенко**, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 ОНМедУ, м. Одеса

Утеротоніки широко використовуються в акушерстві для преіндукції та індукції пологів, профілактики та лікування післяпологових кровотеч. Для профілактики післяпологових кровотеч як утеротонічні засоби використовують окситоцин, карбетоцин і мізопропрост, а для лікування – окситоцин, ергометрин, синтометрин і мізопропрост. При дотриманні принципу активного ведення третього періоду пологів профілактичне застосування утеротоніків на 60% знижує ризик післяпологових гіпотонічних кровотеч.

В огляді наведено сучасні дані щодо фармакокінетики, доз, режимів застосування та можливих ускладнень при використанні препаратів окситоцину, аналогів простагландинів E1 і E2, алкалоїдів ріжків в акушерській практиці. Представлені останні рекомендації Міжнародного консенсусу з використання утеротоніків під час кесаревого розтину 2019 року з урахуванням відмінностей між потребами в їх дозі при плановому й urgentному кесаревому розтині.

Крім утеротонічної дії, окситоцин здійснює парасимпатичну нейромодуляцію, викликає вазодилатацію, негативні інотропний і хронотропний ефекти, знижує артеріальний тиск, у великих дозах і за швидкого введення може чинити негативний вплив на плід. Автор підкреслює, що коли введення окситоцину/карбетоцину не дає хорошого тонусу матки, утеротоніки другого ряду слід розглядати за можливості раніше, пам'ятаючи про те, що поєднане застосування окситоцину з ергометрином посилює ризики розвитку кардиальних ускладнень.

Введення метилергометрину може призводити до підвищення центрального венозного і артеріального тиску, в деяких випадках може спровокувати ішемію та некроз серцевого м'яза.

Мізопропрост застосовується при преіндукції, індукції пологів і для профілактики та лікування післяпологових кровотеч поза офіційними показаннями. При застосуванні мізопростола збільшується ризик гіперстимуляції матки і частота серцевих скорочень у плода, підвищується температура тіла матері. Тому запорукою ефективності та безпеки застосування утеротоніків є правильний спосіб, доза, шлях і швидкість введення, врахування показань і протипоказань, ретельний контроль за станом вагітної, плода, роділлі й породіллі, дотримання рекомендованих умов зберігання препаратів.

**Ключові слова:** утеротоніки, преіндукція пологів, індукція пологів, окситоцин, карбетоцин, алкалоїди ріжків, метилергометрин, простагландини, мізопропрост, післяпологова кровотеча, атонія матки.

**MODERN UTEROTONICS: VITALLY REQUIRED AND DANGEROUS...****Literature review**

**O.M. Nosenko**, MD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Odesa National Medical University, Odesa

Uterotonics are widely used in obstetrics for pre-induction and induction of labor, for prevention and treatment of postpartum hemorrhages. Oxytocin, carbetocin and misoprostol are used as uterotonic agents for prevention of postpartum hemorrhages. Oxytocin, ergometrine, syntometrin and misoprostol are used for treatment of postpartum hemorrhages. Subject to the principle of active management of the third stage of labor, prophylactic use of uterotonics reduces the postpartum hypotonic bleeding risk by 60%.

This review provides current data on the pharmacokinetics, doses, modes of use and possible complications of oxytocin drugs, prostaglandin E1 and E2 analogues, ergot alkaloids in obstetric practice. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section (2019) are presented, taking into account the differences between their dose for planned and urgent Caesarean section.

In addition to the uterotonic effect of oxytocin it has parasympathetic neuromodulation, vasodilation, negative inotropic and chronotropic effects, lowers blood pressure, and in large doses and fast administration can have a negative effect on the fetus. The author emphasizes that uterotonics of the second row should be considered as early as possible if the oxytocin/carbetocin does not give a good uterine tone, but remember that the combined use of oxytocin with ergometrine increases the risks of cardiac complications.

Methylergometrine can lead to an increase in central venous pressure, as well as an increase in blood pressure, in some cases it can provoke ischemia and necrosis of the heart muscle.

Misoprostol is used for labor pre-induction, induction and for prevention and off-label treatment of postpartum bleeding. Misoprostol increases the risk of uterine hyperstimulation and increased heart rate in fetus, and the mother's body temperature rises. Therefore the key to the effectiveness and safety of uterotonics is the correct use of the method, dose, route and administration speed, taking into account indications and contraindications, careful monitoring of the condition of pregnant woman, fetus, woman in childbirth, compliance with the recommended storage conditions for drugs.

**Keywords:** uterotonics, labor pre-induction, labor induction, oxytocin, carbetocin, ergot alkaloids, methylergometrine, prostaglandins, misoprostol, postpartum hemorrhage, uterine atony.