

Профілактика акушерської кровотечі в породілей групи ризику препаратом карбетоцин

О.В. Голяновський, В.В. Камінський, Н.М. Зелявська, А.В. Чернов, Д.В. Кульчицький

Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика
Київський центр репродуктивного здоров'я

У даній роботі представлено результати дослідження щодо ефективності нового утеротонічного препарату пролонгованої дії – карбетоцину – в послідовий та ранній післяпологовий періоди в разі пологів через природні шляхи за активного ведення III періоду пологів у групі жінок високого прогностично-го ризику розвитку акушерської кровотечі. Було доведено, що одна ін'єкція 100 мкг карбетоцину зменшує об'єм крововтрати в пологах, необхідність додаткового введення утеротоніків, масажу матки, а також сприяє більш швидкій інволюції матки в післяпологовий період, порівняно з введенням 10 МО окситоцину.

Ключові слова: акушерські кровотечі, атонія матки, гістеректомія, активне ведення третього періоду пологів, карбетоцин, окситоцин.

За останні 3 роки в структурі причин материнської смертності, за даними МОЗ України, масивні акушерські кровотечі посідають друге місце після тяжкої екстрагенітальної патології і становлять у середньому 20% від загальної кількості материнських смертей під час вагітності, пологів та післяпологового періоду [4].

Найбільш часті геморагічні ускладнення пов'язані з гіпо- та атонічними станами матки. Це зумовлено раптовістю та масивністю таких кровотеч. Кожній другій-третьій такій жінці видаляється матка [1, 2, 5–7]. Частота атонічних та гіпотонічних кровотеч становить 2–5% від загальної кількості пологів. На сьогоднішній день переважають випадки гіпотонічної кровотечі з помірною крововтратою та клінічною картиною хвилеподібного перебігу [3, 5].

Оскільки атонія/гіпотонія матки після пологів є найбільш частою причиною тяжких післяпологових кровотеч (до 75%), переважна більшість профілактичних заходів спрямована на забезпечення та підтримку ефективного скорочення матки в III періоді пологів та ранній післяпологовий період. Відомо, що в терапевтичних дозах окситоцин викликає короткочасні, ритмічні скорочення тіла і дна матки, не виявляє суттєвого впливу на тонус нижнього сегмента матки і швидко руйнується окситоциназою.

У цьому контексті актуальним є пошук найбільш ефективних медикаментозних препаратів з утеротонічною дією поряд із вже відомими окситоцином, алкалоїдами ріжків та простагландінами. Найбільш перспективним із нових, нещодавно синтезованих препаратів у попередженні післяпологової кровотечі є карбетоцин (пабал) – агоніст окситоцину. Карбетоцин – синтетичний октапептид тривалої дії з клінічними та фармакологічними властивостями, схожими до природного окситоцину. Механізм дії препарату полягає у зв'язуванні з рецепторами окситоцину в міометрії, що призводить до ритмічних скорочень міометрія, збільшує частоту скорочень та підвищує тонус матки (за утеротонічної дією в 8–10 разів сильніше за окситоцин) на досить тривалий час (до 2 год) [8, 9].

На даний час агоністи окситоцину, що використовують для профілактики післяпологової кровотечі, є предметом додаткового систематичного огляду бібліотеки Кокрана [9]. В основно-

му ці РКД стосувалися вивчення ефективності профілактичного використання карбетоцину під час кесарева розтину з епідуральною або спінальною анестезією для запобігання атонії матки. Недостатньо проведених досліджень щодо профілактичного використання карбетоцину в жінок з групи ризику розвитку післяпологової кровотечі в разі вагінальних пологів [8].

Метою нашої роботи стало дослідження ефективності застосування нового утеротонічного препарату подовженої дії карбетоцину (Пабал) у послідовий та ранній післяпологовий періоди порівняно з окситоцином за активного ведення III періоду пологів у жінок з групи високого ризику розвитку атонічної кровотечі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У групах високого прогнозованого ризику розвитку акушерської кровотечі протягом I півріччя 2010 р. порівнювали ефективність застосування карбетоцину (основна група – 41 породілля) та окситоцину (контрольна група – 50 породілей) за активного ведення III періоду пологів. Дизайн роботи відповідав критеріям дослідження «випадок–контроль» (рівень доказовості V). Обидві групи були репрезентативними за основними демографічними показниками, соматичною та гінекологічною захворюваністю.

Порівнювали ефект дії 100 мкг карбетоцину та 10 МО окситоцину, які вводили відразу після перетину пуповини, за активного ведення III періоду пологів. Перелік предикторів, за якими прогностично відносили вагітних та роділей до груп ризику розвитку акушерської кровотечі, представлено в табл. 1. Віднесення до групи ризику було можливим за наявності хоча б одного прогностичного фактора розвитку атонічної кровотечі (згідно з модифікованою таблицею «4Т», що стосувалося тільки порушень тономоторної функції матки). Аналізували тільки групи жінок з пологами через природні пологові шляхи. В обох групах II та III періоди пологів вели «з катетером у вені» (G 16–18).

За проведеними клінічними дослідженнями визначали час відділення плаценти та відділення посліду, об'єм крововтрати в послідовий та ранній післяпологовий періоди.

Вивчали необхідність додаткового внутрішньовенного введення утеротонічних засобів та масажу матки в ранній післяпологовий період у групах дослідження. Також порівнювали безпечність та ефективність кожної з методик підтримувати нормальний тонус матки та знижувати частоту та тяжкість післяпологової кровотечі в жінок з підвищеним розвитком цього ускладнення.

Об'єм крововтрати в пологах визначали кількісно шляхом збирання втраченої крові в спеціально розроблений та апробований нами мірний приймач (патент України на корисну модель № 51979 від 10.08.2010 р.), гравіметричним методом Лібова, а також за клінічними даними (показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень) – шоківий індекс Альговера.

На 3-тю добу післяпологового періоду визначали інволюцію матки шляхом ультразвукового сканування органів малого таза з визначенням основних розмірів та об'єму матки на апараті

Таблиця 1

Прогностичні фактори ризику акушерської кровотечі

Клінічні фактори ризику	Кількість	%
Великий плід	35	38,5
Багатоводдя	19	20,9
Аномалії пологової діяльності	17	18,6
Післяпологова кровотеча в анамнезі	7	7,7
Паритет (3 пологів і більше)	5	5,5
Аномалії розвитку матки	4	4,4
Багатопліддя	4	4,4

SSA-660A («Toshiba Xario», 2008 р.). Трансабдомінальне сканування проводили конвексним датчиком з частотою 2–5 МГц.

Варіаційно-статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою програми «Statistica 6.0» з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (χ^2). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерія Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

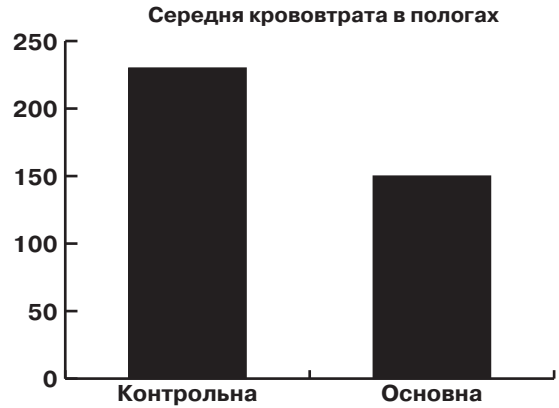
Середній вік жінок в обох групах дослідження достовірно не відрізнявся. Так, середній вік в основній групі становив 29 ± 1 рік, а в контрольній – $30,5 \pm 1,4$ року. В обох групах переважали жінки, які народжували вперше: відповідно 70,7% проти 68% в контрольній групі ($p > 0,05$).

Середній гестаційний термін при народженні в обох групах становив 39,3 тиж.

Після внутрішньовенного введення 100 мкг карбетоцину відділення плаценти та виділення посліду відбувалося на 2-й хвилині (95 ± 12 с), а в разі застосування окситоцину за активного ведення III періоду пологів його тривалість становила 4 хв і більше (277 ± 19 с; $p < 0,05$).

Також було встановлено, що в разі активного ведення III періоду пологів середня кровотрата становила в основній групі 150 ± 15 мл проти 230 ± 20 мл у контрольній групі (малюнок), тобто в разі застосування карбетоцину середня кровотрата після пологів була на 80 мл меншою, ніж після введення окситоцину ($p < 0,05$).

У процесі клінічного дослідження в групах були встановлені ускладнення в послідовий та ранній післяпологовий періоди, які представлені в табл. 2. Як видно з даних табл. 2, достовірно рідше виникали клінічні ускладнення в основній групі, де з метою профілактики кровотечі використовували карбетоцин. За необхідності проведення додаткової утеротонічної терапії застосовували внутрішньовенне крапельне введення 20 МО окситоцину в 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду зі швидкістю інфузії 200 мл/год. Унаслідок підвищеної кровотрати в контрольній групі необхідність у додатковому введенні



Середня кровотрата в пологах у досліджуваних групах

окситоцину та проведенні додаткового зовнішнього масажу матки в ранній післяпологовий період у цій групі була достовірно вищою порівняно з основною групою (відповідно 14% проти 2,43% та 4,87% в основній групі дослідження; $p < 0,05$).

Крім того, за даними нашого дослідження, застосування карбетоцину попереджувало розвиток акушерських кровотеч та необхідність проведення хірургічного гемостазу в результаті відсутності випадків масивних акушерських кровотеч. А в післяпологовий період значно рідше спостерігали випадки субінволюції матки в основній групі (відповідно 2,43% проти 10% в контрольній групі; $p < 0,05$).

Нами також проаналізовані побічні дії карбетоцину та окситоцину за активного введення III періоду пологів, пов'язаних з фармакологічною складовою препаратів. Побічні реакції на введення препаратів в обох групах були схожими, але достовірної різниці в кількості цих ускладнень не виявлено ($p > 0,05$).

Найбільш часті побічні ефекти окситоцину та карбетоцину були пов'язані з порушенням функції травного тракту (нудота та блювання, металевий присмак у роті) та судинними розладами (гіпотонія та запаморочення). Такі ускладнення дії препаратів були не довготривалими та швидко минали після проведення симптоматичної терапії. Після застосування карбетоцину 25 породілей (60,1%) відзначали короточасний спастичний біль униз живота, що ми пов'язували з більш вираженим утеротонічним ефектом даного препарату порівняно з окситоцином, у разі застосування якого таких симптомів у жінок нами не виявлено.

Результати проведеного ультразвукового дослідження інволюції матки на 3-тю добу післяпологового періоду представлені в табл. 3. Як видно з даних табл. 3, біометричні показники інволюції матки в основній групі були достовірно нижчими, тобто інволюція матки на 3-тю добу після пологів відбувалася швидше в групі жінок, яким в послідовий період вводили карбетоцин. За нашими даними, необхідності в додатковому призначенні утеротонічних засобів в основній групі в післяпологовий період не було.

Таблиця 2

Клінічні ускладнення в групах дослідження

Ускладнення	Основна група		Контрольна група	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Затримка плацентарної тканини в матці	3	7,3	8	16
Додаткове введення утеротоніків	1	2,43	7	14
Додатковий зовнішній масаж матки	2	4,87	7	14
Акушерські кровотечі	1	2,43	3	6
Масивні акушерські кровотечі	–	–	1	2
Хірургічний гемостаз у разі АК	–	–	2	1
Субінволюція матки	1	2,43	5	10

Показники інволюції матки на 3-тю добу післяпологового періоду в групах дослідження (Мм)

Групи дослідження	Біометричні показники			
	Довжина, см	Ширина, см	П.-задній розмір, см	Об'єм, см ³
Основна група (n1=41)	11,5±0,12	10,35±0,14	8,51±0,17	506,4±22,1
Контрольна група (n2=50)	12,4±0,11	11,27±0,15	9,45±0,19	664,1±25,3
p1,2	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Після публікації результатів першого систематичного огляду щодо порівняльного аналізу активної та очікувальної тактики в 1988 р., активне ведення III періоду пологів отримало загальну підтримку акушерської спільноти. Проте й до сьогодні існують різні підходи до застосування утеротонічних препаратів, їх дозування, відсутні дані щодо використання найбільш ефективних препаратів у жінок із групи ризику розвитку післяпологової кровотечі.

L.L. Su та співавтори (2007) провели мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) ефективності нового агоністу окситоцину (карбетоцину) для профілактики атонічної кровотечі під час та після операції кесарева розтину [9]. Порівняно з окситоцином карбетоцин зменшував потребу в додатковому введенні утеротонічних препаратів та проведенні масажу матки після операції кесарева розтину, проте достовірно не знижував інтраопераційну крововтрату.

Об'єднаними даними рандомізованих досліджень також було встановлено відносно незначну частоту та кількість побічних ефектів даного препарату порівняно з окситоцином.

Такі дані, що отримані шляхом проведених РКД, корелюють з результатами нашого дослідження щодо профілактичного введення 100 мкг карбетоцину за активного ведення III періоду пологів у жінок групи ризику, які народжували через природні родові шляхи, та переваг від застосування даного препарату порівняно з введенням окситоцину.

Крім того, нами встановлено більшу ефективність карбетоцину порівняно з окситоцином щодо зменшення об'єму крововтрати в пологах, кращого і тривалішого утеротонічного ефекту та швидшої інволюції матки в післяпологовий період. Отже, ефективність препарату карбетоцин зумовлена тривалим періодом напіврозпаду, можливістю одноразового введення, у той час як використання окситоцину потребує повторних ін'єкцій або проведення внутрішньовенної інфузії протягом кількох годин.

ВИСНОВКИ

Проведене нами дослідження в групі ризику розвитку післяпологової атонічної кровотечі в жінок, які народжували через природні родові шляхи, довело високу ефективність карбетоцину щодо зменшення об'єму крововтрати за активного ведення III періоду пологів, відсутності потреби в проведенні додаткового введення утеротонічних препаратів і масажу матки, а також більш швидку інволюцію матки в післяпологовий період, ніж у разі застосування окситоцину.

Хороша переносимість препарату, простота одноразового введення та виражена довготривала утеротонічна дія дає змогу рекомендувати ширше застосовувати цей медикаментозний засіб для профілактики післяпологових кровотеч. На наш погляд, доцільно розширити показання до застосування даного препарату в разі пологів через природні шляхи в групі жінок високого ризику розвитку атонічних післяпологових кровотеч і рекомендувати внести карбетоцин до переліку утеротонічних препаратів у рамках діючого клінічного протоколу.

Необхідно продовжити перспективні дослідження ефективності застосування даного препарату не тільки з метою профілактики, але й для лікування гіпотонічних та атонічних акушерських кровотеч.

Профілактика акушерського кровотечення у родильниць групи високого ризику препаратом карбетоцин

О.В. Голяновский, В.В. Каминский, Н.М. Зелявская, А.В. Чернов, Д.В. Кульчицкий

В данной работе представлены результаты исследования, относительно эффективности нового утеротонического препарата пролонгированного действия – карбетоцина – в послеродовой и ранний послеродовой периоды, активном ведении III периода родов у женщин из группы высокого риска развития атонических кровотечений при вагинальных родах в сравнении с окситоцином. Доказано, что введение 100 мкг карбетоцина уменьшает объем кровопотери, необходимость дополнительного пролонгированного введения утеротонических препаратов, массажа матки, а также вызывает более быструю инволюцию матки в послеродовой период, чем применение 10 МЕ окситоцина.

Ключевые слова: акушерские кровотечения, атония матки, гистерэктомия, активное ведение третьего периода родов, карбетоцин, окситоцин.

Carbetocin prophylaxis of obstetrical bleedings in the risks group puerperant

O.V. Golyanovskyy, V.V. Kaminsky, N.M. Zelyavska, A.V. Chernov, D.V. Kulchickyy

In the given work results of research, concerning efficiency new uterotonic drugs of the prolonged action – carbetocin – after vaginal delivery at the active management of third stage of labor in women with high risk of atonic bleedings to compare with oxytocin are presented. We proved, that 100 mg IV injection carbetocin reduced the volume of blood loss, the need for additional uterotonic drugs with prolonged administration, massage the uterus and also causes more rapid uterine involution in the postpartum period than the use of 10 IU oxytocin.

Key words: obstetrical bleedings, uterine insufficiency, hysterectomy, active management the third stage of labor, carbetocin, oxytocin.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для мед. вузов. – 5-е изд., доп. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 527 с.
2. Акушерство: Підручник для лікарів-інтернів / В.С. Артамонов, М.Г. Богдаскін, Б.М. Венцовський [та ін.]. – Харків: Основа, 2000. – 606 с.
3. Барковский Д.Е. Послеродовое гипотоническое кровотечение: рекомендации ВОЗ по оказанию медицинской помощи // Патология. – 2005. – № 3. – С. 8–11.
4. Каминский В.В., Голяновский О.В. Массивные акушерские кровотечения: дифференциальный подход до хирургического гемостаза // Здоровье женщины. – 2009. – № 3 – С. 27–30.
5. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абу-бакирова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 3–5.
6. Bakshi S. Indications for and outcomes of emergency peripartum hysterectomy. A five-year review / S. Bakshi, B.A. Meyer // J. Reprod. Med. – 2000. – Vol. 45, N 9. – P. 733–737.
7. Chew S. Caesarean and postpartum hysterectomy / S. Chew, A. Biswas // Singapore Med. J. – 1998. – Vol. 39, N 1. – P. 9–13.
8. Hunter D.J., Shulz P., Wassenaar W. Effects of carbetocin, a long acting oxytocin analog on the postpartum uterus // Clin. Pharm. Therapy. – 1992. V. 52. – P. 60–7.
9. Su L.L., Chong I.S., Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum hemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. Issue 3.