

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ПАБАЛ® (КАРБЕТОЦИН) И ОКСИТОЦИН

Беломестнов С.Р.¹, Галина Т.В.^{2,3}, Жилин А.В.¹, Кирбасова Н.П.⁴, Козыренко Е.М.⁵, Куликов А.В.^{1,6}, Радзинский В.Е.^{2,3}, Рымашевский А.Н.^{7,8}, Холопов А.В.^{5,9}, Шифман Е.М.¹⁰, Цхай В.Б.^{11,12}

¹ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», 620149, г. Екатеринбург; ²ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва; ³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы», 111020, г. Москва; ⁴Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; ⁵ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», 634040, г. Томск; ⁶ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург; ⁷ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону; ⁸МБУЗ «Родильный дом № 5», 344022, г. Ростов-на-Дону; ⁹Департамент здравоохранения Томской области, 634041, Томская область, г. Томск; ¹⁰ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва; ¹¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск; ¹²КБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», 660074, г. Красноярск

Для корреспонденции: Куликов Александр Вениаминович — д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПКиПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, kulikov1905@yandex.ru

В статье приведены результаты многоцентрового проспективного сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности препаратов Пабал® (карбетоцин) и окситоцин, используемых для профилактики послеродовых кровотечений при абдоминальном родоразрешении. Сравнивали объем кровопотери при использовании препаратов Пабал® (карбетоцин) (n=163) и окситоцин (n=180) при родоразрешении путем кесарева сечения у пациенток с рубцом на матке, крупным плодом, при кесаревом сечении в сочетании с консервативной миомэктомией, многоплодной беременностью (двойней), предлежанием плаценты и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Показаны высокая эффективность и безопасность препарата Пабал® (карбетоцин) и достоверное уменьшение объема кровопотери по сравнению с профилактическим применением окситоцина.

Ключевые слова: Пабал; карбетоцин; профилактика послеродовых кровотечений; многоцентровое исследование.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (1): 48—54.

SUMMING UP A MULTICENTER PROSPECTIVE COMPARATIVE RANDOMIZED STUDY OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF PABAL® (CARBETOCIN) AND OXYTOCIN

Belomestnov S.R.¹, Galina T.V.^{2,3}, Zhilin A.V.¹, Kirbasova N.P.⁴, Kozыrenko E.M.⁵, Kulikov A.V.^{1,6}, Radzinsky V.E.^{2,3}, Rymashevsky A.N.^{7,8}, Kholopov A.V.^{5,9}, Shifman E.M.¹⁰, Tskhay V.B.^{11,12}

¹Regional Children's Hospital N 1, 620149, Russian Federation, Ekaterinburg; ²Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Russian Federation, Moscow; ³City Hospital N 29 named after N.E. Bauman, 111020, Russian Federation, Moscow; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Russian Federation, Moscow; ⁵Regional Perinatal Center, 634040, Russian Federation, Tomsk; ⁶Ural State Medical University, 620028, Russian Federation, Ekaterinburg; ⁷Rostov State Medical University, 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don; ⁸Maternity Hospital N 5, 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don; ⁹Department of Health Care of Tomsk Region, 634041, Russian Federation, Tomsk; ¹⁰Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 129110, Russian Federation, Moscow; ¹¹Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk; ¹²Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, 660074, Russian Federation, Krasnoyarsk

Address for correspondence: kulikov1905@yandex.ru. Kulikov A.V.

A multicenter prospective comparative randomized study was carried out to evaluate the efficiency and safety of Pabal® (carbetocin) and oxytocin, used for prevention of the postpartum hemorrhages in abdominal delivery. The volume of blood loss in patients treated by Pabal (n=163) and oxytocin (n=180) were compared in the patients with uterine cicatrix, large fetus, in cesarean section combined with conservative myomectomy, in twin pregnancy, placental presentation, and preterm detachment of normally located placenta. Pabal proved to be highly effective and safe; blood loss was significantly lower in response to Pabal in comparison with preventive oxytocin.

Key words: Pabal; carbetocin; prevention of postpartum bleeding; multicenter study.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (1): 48—54. (in Russ.)

Несмотря на успехи в снижении материнской смертности, а 2013 г. знаменателен тем, что впервые в истории человечества смертность беременных женщин стала меньше 400 тыс. в год, послеродовые кровотечения остаются на первом месте в структуре материнской заболеваемости и смертности в мире (25%), а в Российской Федерации в течение 7 лет — на втором (16%), без тенденции к дальнейшему снижению. Гипо- и атонические кровотечения составляют 70–80% всех акушерских кровотечений. В связи с мировой актуальностью проблемы снижения материнской смертности — одной из приоритетных целей тысячелетия — усилия ведущих международных медицинских организаций направлены в первую очередь на профилактику и лечение именно этой причины, уносящей в год почти 80 тыс. материнских жизней.

Применение утеротоников (окситоцин, метилэргометрин) в настоящее время с максимально высоким уровнем доказательности рекомендовано в 100% родов для активного ведения третьего периода и профилактики послеродового гипотонического кровотечения.

В последние десятилетия наблюдается значительный рост числа операций кесарева сечения, что существенно увеличивает интраоперационную кровопотерю и способствует росту материнской заболеваемости и смертности. Наиболее частой причиной патологической кровопотери при кесаревом сечении являются атония и гипотония матки. Для профилактики кровотечений после кесарева сечения применяется длительное внутривенное капельное введение окситоцина как во время, так и после операции в связи с малым периодом его полураспада (10–15 мин). Обзор существующих практик профилактики послеродовых кровотечений при кесаревом сечении показал, что используемые суммарные дозы окситоцина составляют от 10 до 40 МЕ. При этом длительность инфузии может достигать 4 ч и более.

Для лечения патологического или массивного кровотечения утеротоники также являются препаратами первой линии. Однако использование в течение 50 лет почти идеального утеротоника — натурального гормона задней доли гипофиза окситоцина кардинально ситуацию не изменило. Вероятно, это обстоятельство послужило основанием для разработки новых утеротоников с минимальными побочными эффектами (например, таких как метилэргометрин), но с гораздо более выраженным воздействием на контрактильность миометрия. Публикации последних лет в мировой научной литературе отмечают как перспективный в первой четверти XXI века препарат «карбетоцин» (Пабал®). Однако отсутствие его в Российской Федерации не позволяло оценить преимущества и недостатки данного препарата в условиях отечественной системы родовспоможения. В связи с этим регистрация и появление в России утеротоника Пабал® (карбетоцин, «Ferring GmbH») вызывают большой интерес у акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и организаторов здравоохранения.

Карбетоцин является синтетическим аналогом человеческого окситоцина с модификациями его химической структуры, которые увеличивают период полувыведения окситоцина, усиливая и пролонгируя его фармакологические эффекты.

Несмотря на большое количество сравнительных исследований эффективности карбетоцина и окситоцина для профилактики послеродовых кровотечений за рубежом [1–30], в России аналогичных исследований не проводилось.

Исходя из этого, применение карбетоцина (1-деамино-1-монокарба-[2-0-метилтирозин]-окситоцин) — агониста окситоцина длительного действия для профилактики послеродовых гипотонических кровотечений представляется весьма актуальным.

Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Пабал® (карбетоцин) и окситоцина проведено в соответствии с заказом компании разработчика ООО «Ферринг Фармасетикалз» в 7 центрах по единому утвержденному протоколу.

Характеристика препарата Пабал® (карбетоцин)

Состав. Активное вещество: карбетоцин 100 мкг (окситоциновая активность около 50 МЕ окситоцина/мл). Вспомогательные вещества: натрия хлорид 9 мг, уксусная кислота ледяная до pH 3,8, вода д/и до 1 мл:

Раствор для в/в и в/м введения 100 мкг/мл — 1 ампула.

Фармакологические свойства. Пабал® (карбетоцин) (1-деамино-1-монокарба-[2-0-метилтирозин]-окситоцин) является агонистом окситоцина длительного действия.

Подобно окситоцину, Пабал® (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 Пабал® (карбетоцин) увеличивает скорость и силу спонтанных маточных сокращений. После введения карбетоцина сокращения матки учащаются, и через 2 мин наступает резкая схватка. Одной дозы Пабала® (карбетоцина) 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.

Фармакокинетика. Распределение: C_{max} в плазме достигается в течение 15 мин после введения и составляет 1035 ± 218 пг/мл в пределах 60 мин. Пабал® (карбетоцин) проникает в грудное молоко, при этом его C_{max} приблизительно в 56 раз ниже, чем в плазме крови через 120 мин.

Метаболизм. По аналогии с окситоцином карбетоцин гидролизуете протеиназами.

Выведение. Выведение Пабал® (карбетоцин) носит двухфазный характер с линейной фармакокинетикой в интервале доз 400–800 мкг. $T_{1/2}$ составляет около 40 мин. Почечный клиренс неизменной формы низ-

кий, менее 1% от введенной дозы выводится почками в неизменном виде.

Показания к применению:

- предупреждение атонии матки после извлечения ребенка при оперативном родоразрешении путем операции кесарева сечения;
- предупреждение атонии матки у рожениц с повышенным риском послеродового кровотечения после родов через естественные родовые пути.

Способ применения и дозы

Пабал® (карбетоцин) вводят 1 раз внутривенно или внутримышечно только после рождения ребенка. Не следует применять препарат повторно. Не надо смешивать Пабал® (карбетоцин) с другими препаратами в одном шприце. Не следует применять препарат, если в растворе наблюдаются нерастворимые частицы или раствор изменил цвет. Неиспользованный препарат подлежит уничтожению.

Во время операции кесарева сечения 1 дозу препарата Пабал® (карбетоцин) 100 мкг/мл вводят сразу после извлечения ребенка, желательно до отделения плаценты.

При родоразрешении через естественные родовые пути 1 дозу препарата Пабал® (карбетоцин) 100 мкг/мл вводят в верхнюю часть бедра сразу же после выделения последа.

Особенности применения

Пабал® (карбетоцин) вводят внутримышечно или внутривенно только в специализированных акушерских отделениях, соответственно оборудованных и имеющих в штате квалифицированный и опытный медперсонал.

Применение препарата Пабал® (карбетоцин) на любой стадии родов до рождения ребенка запрещено, поскольку стимулирующее действие карбетоцина на матку после однократного введения 100 мкг/мл длится несколько часов в отличие от быстрого снижения эффекта окситоцина.

В случае непрекращающегося маточного кровотечения после применения препарата Пабал® (карбетоцин) следует исключить такие причины, как неотделившиеся фрагменты плаценты и нарушения свертываемости крови.

Пабал® (карбетоцин) вводят только 1 раз. В случае гипотонии или атонии матки, сопровождающихся обильным кровотечением, следует рассмотреть возможность применения окситоцина и/или эргометрина.

Побочные действия

Характер и частота развития побочных эффектов при применении карбетоцина сопоставимы с побочными эффектами окситоцина.

В качестве препарата сравнения использовали окситоцин — раствор для внутривенного и внутримышечного введения — 1,0 (5 МЕ/мл) № 5 производства «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

Рандомизация осуществлялась методом «конвертов».

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность препарата Пабал® (карбетоцин) в сравнении с окситоцином для профилактики послеродовых кровотечений при абдоминальном родоразрешении пациенток с высоким акушерским и перинатальным риском.

Задачи исследования

1. Сравнить объем кровопотери при использовании препаратов Пабал® (карбетоцин) и окситоцин при родоразрешении путем кесарева сечения у пациенток:

- с рубцом на матке;
- крупным плодом;
- при кесаревом сечении в сочетании с консервативной миомэктомией;
- с многоплодной беременностью (двойней);
- предлежанием плаценты;
- преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

2. Изучить взаимосвязь введения препарата Пабал® (карбетоцин) и величины послеродового кровотечения.

3. Выявить осложнения и побочные эффекты при применении препаратов Пабал® (карбетоцин) и окситоцин.

Продолжительность исследования: март—июль 2014 г. В настоящее время применение препарата в повседневной клинической практике продолжается.

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Критерии включения в исследование. Пациентки с факторами риска гипо- и атонических послеродовых кровотечений (табл. 1).

Таблица 1. **Распределение женщин в соответствии с критериями включения в исследование**

Условие включения (основное)	Контрольная группа		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%
1. Рубец на матке после операции кесарева сечения (O82)*	109	60,5	69	42,3
2. Многоплодная беременность (O84.2)	9	5	27	16,5
3. Предлежание плаценты (O44)	9	5	23	14,3
4. Крупный плод (O33.5)	17	9,4	22	13,5
5. Кесарево сечение с консервативной миомэктомией (O82, D25)	18	10	8	4,9
6. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (O45)	9	5	7	4,3
7. Гипотоническое кровотечение (O72)	9	5	7	4,3
Всего...	180	100	163	100

* В скобках — код по МКБ-10.

Критерии исключения из исследования:

- пациентки с планируемой гистерэктомией во время родоразрешения (вращание плаценты);
- коагулопатическое кровотечение при приобретенных или врожденных дефектах системы гемостаза;
- другие причины послеродовых кровотечений, кроме гипо- и атонии матки;
- декомпенсированные заболевания печени и почек;
- артериальная гипертензия (преэклампсия и эклампсия);
- беременность и роды;
- повышенная чувствительность к карбетоцину, окситоцину или к одному из компонентов препарата;
- эпилепсия;

Определение конечных критериев эффективности:

- объем кровопотери до и после введения утеротонических препаратов;
- необходимость гистерэктомии при неэффективности методов поэтапного хирургического и консервативного гемостаза;
- осложнения при применении препаратов.

В исследование включены 163 пациентки, соответствующие критериям включения (основная группа), получившие препарат Пабал® (карбетоцин).

Контрольную группу составили 180 женщин, у которых использовался окситоцин. Все пациентки родоразрешены путем операции кесарева сечения.

В рамках проведенного исследования 10 пациенткам выполнена гистерэктомия (5 в основной группе и 5 в контрольной). Причины гистерэктомии указаны в табл. 4.

Плановые операции кесарева сечения были выполнены в 66,1% случаев.

В контрольной группе среди пациенток с рубцом на матке срок родоразрешения составил 38–39 нед. У 58 (77,3%) пациенток имелось 2 и более рубца от кесарева сечения, в основной группе — у 31 (73,8%).

Среди пациенток с предлежанием плаценты в контрольной группе у 5 (55,55%) имелось полное предлежание, в основной группе данный тип предлежания выявлен у 18 (78,3%) женщин. В остальных случаях выявлено неполное предлежание. Срок родоразрешения в контрольной группе составил $36,22 \pm 0,83$ нед, в основной — $35,9 \pm 0,82$ нед. Показанием к экстренному родоразрешению в обеих группах стало кровотечение.

При родоразрешении пациенток с данной акушерской патологией в основной группе после введения препарата Пабал® (карбетоцин) отмечено снижение кровоточивости плацентарной площадки в области нижнего сегмента, что позволило в ряде случаев отказаться от превентивного применения управляемой баллонной тампонады и наложения компрессионных швов на область нижнего сегмента.

Среди пациенток с многоплодной беременностью в контрольной группе у всех женщин имелась дихориальная двойня, срок родоразрешения составил $36,4 \pm 0,88$ нед. В основной группе срок родоразрешения составил

$36,1 \pm 0,89$ нед. В 2 (7,4%) случаях имелась монохориальная двойня. В обеих группах показанием для родоразрешения в плановом порядке явилось неправильное членорасположение плодов. Показанием к экстренному родоразрешению стало преждевременное излитие околоплодных вод при неправильном членорасположении плодов.

В одном случае препарат Пабал® (карбетоцин) применен при родоразрешении пациентки с тройней в сроке 34 нед. Матка после извлечения детей и введения препарата сократилась хорошо. Общая кровопотеря составила 800 мл. Дополнительные методы профилактики кровотечения не применялись.

Среди пациенток с консервативной миомэктомией при кесаревом сечении в основной группе отмечено снижение кровоточивости ложа узлов, отсутствие необходимости дополнительного гемостаза.

Преждевременная отслойка плаценты в контрольной группе в 3 случаях произошла в первом периоде родов, у 3 пациенток с рубцами на матке, в одном случае — при многоплодной беременности, у 2 пациенток в сроке преждевременных родов 33 и 35 нед соответственно.

В основной группе преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты произошла у 2 пациенток с рубцами на матке, у 2 женщин с многоплодной беременностью, в 2 случаях в первом периоде родов, в одном при проведении родовозбуждения амниотомией в сроке 41 нед, в связи с формированием крупного плода.

Информированное согласие. Информированное согласие пациентки на применение препарата Пабал® (карбетоцин), как и на все прочие препараты, включено в общее информированное согласие на медицинское вмешательство данного ЛПУ.

Рецензия этического комитета. Препарат Пабал® (карбетоцин) используется в соответствии с инструкцией к препарату, он включен в стандарты оказания медицинской помощи и может быть применен для профилактики послеродовых гипо- и атонических кровотечений.

Таблица 2. **Дополнительные методы остановки кровотечения в группах женщин, включенных в исследование**

Метод	Контрольная группа		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%
Управляемая баллонная тампонада	36	20	24	14,7
Компрессионные швы на матку	10	5,6	5	3,1
Перевязка маточных сосудов	15	8,3	8	4,9
Ректальное введение простагландинов E ₁	15	8,3	10	5,6
Перевязка внутренних подвздошных артерий	1	0,55	2	1,2

Примечание. Указан % от общего количества пациенток.

Таблица 3. Оценка величины кровопотери (в мл) у женщин, включенных в исследование

Критерии включения	Контрольная группа (окситоцин) ($M \pm m$)	Основная группа (Пабал® (карбетоцин) ($M \pm m$))	Тест Манна–Уитни
1. Рубец на матке после операции кесарева сечения (O82)*	677,6 ± 68,9	591,6 ± 45,6	$p = 0,026$
2. Многоплодная беременность (O84.2)	877,8 ± 93,9	686,5 ± 40,9	$p = 0,02$
3. Предлежание плаценты (O44)	1361,1 ± 223,8	836,8 ± 70,1	$p = 0,0076$
4. Крупный плод (O33.5)	694,11 ± 57,6	558,9 ± 40,3	$p = 0,016$
5. Кесарево сечение с консервативной миомэктомией (O82, D25)	972,2 ± 77,4	1125,0 ± 92,0	$p = 0,25$
6. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (O45)	1477,7 ± 256,4	1757,1 ± 370,2	$p = 0,53$
7. Гипотоническое кровотечение (O72)	1777,7 ± 250,9	1757,1 ± 216,9	$p = 0,95$

* В скобках — код по МКБ-10.

Способ применения и дозы. Препарат Пабал® (карбетоцин) вводили внутривенно после извлечения плода до отделения плаценты в соответствии с инструкцией для профилактики послеродовых кровотечений.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 10.0 («StatSoft») с расчетом средней величины и ошибки средней ($M \pm m$), оценку достоверности различий между группами — при помощи теста Манна–Уитни, а корреляционный анализ — с использованием коэффициента R Спирмена.

Результаты и обсуждение

Проведенное сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов Пабал® (карбетоцин) и окситоцин показало, что препарат Пабал® (карбетоцин) обладает более выраженным и продолжительным, по сравнению с окситоцином утеротоническим действием и соответственно большей клинической эффективностью для профилактики кровотечения, связанного с нарушением тонуса матки. Клиническая оценка эффекта препарата Пабал® (карбетоцин) показала, что через 1–2 мин после введения развивались тетанические сокращения матки. Интраоперационно это представляло картину резкого нарушения микроциркуляции. Матка приобретала «мраморный» вид. Обычная окраска миометрия восстанавливалась через 2–3 мин. Тонус матки сохранялся до 40 мин.

При родоразрешении пациенток с предлежанием плаценты во всех случаях отмечено снижение кровотока плацентарной площадки в области нижнего сегмента.

В группе женщин с крупным плодом ($n = 22$) после введения препарата Пабал® (карбетоцин) и контрольной группе ($n = 17$) дополнительного введения утеротонических препаратов не потребовалось.

Дополнительные меры по профилактике и лечению послеродовых кровотечений в контрольной и основной группах представлены в табл. 2.

Средние величины объема кровопотери в контрольной группе (окситоцин) и основной группе (Пабал® (карбетоцин)) представлены в табл. 3. В группах с до-

статочным количеством наблюдений — с рубцом на матке после операции кесарева сечения, многоплодной беременностью, крупным плодом и предлежанием плаценты при использовании препарата Пабал® (карбетоцин) объем кровопотери был достоверно меньше, чем при использовании окситоцина (на 86, 191,3, 145,2 и 524,3 мл соответственно).

По показаниям во всех группах женщин, включенных в исследование, проводился поэтапный хирургический гемостаз (баллонная тампонада матки, компрессионные швы на матку, перевязка маточных и внутренних подвздошных артерий), но частота этих методов в большей степени зависела от принятой в клинике технологии и характера патологии.

Таблица 4. Коэффициент корреляции Спирмена между объемом кровопотери и введением препарата Пабал® (карбетоцин) у женщин, включенных в исследование

Введение препарата Пабал® (карбетоцин)	Объем кровопотери	
	корреляция r Спирмена	достоверность, p
Многоплодная беременность	-0,35	0,03
Предлежание плаценты	-0,52	0,004
Рубец на матке после операции кесарева сечения	0,26	0,026

Таблица 5. Причины удаления матки в группах женщин, включенных в исследование

Показание	Удаление матки	
	Пабал® (карбетоцин)	окситоцин
Гипотонические кровотечения	—	2
Предлежание + вращение плаценты	4	2
Отслойка плаценты (матка Кювелера)	1	1
Всего...	5	5

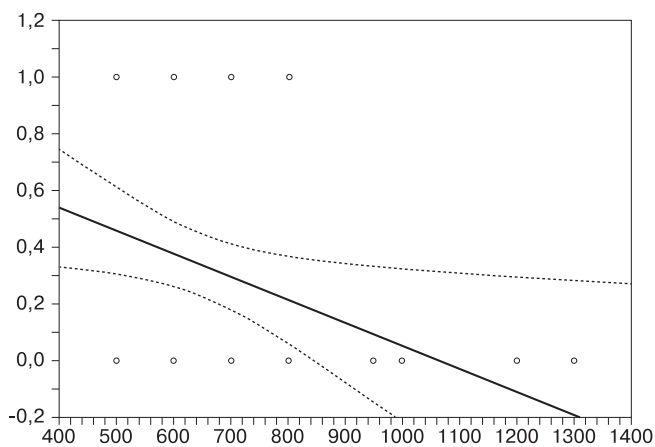


Рис. 1. График корреляционного поля объема кровопотери и применения препарата Пабал® (карбетоцин) в группе женщин с рубцом на матке после операции кесарева сечения.

Несмотря на весьма слабую обратную корреляционную связь между введением препарата Пабал® (карбетоцин) и объемом кровопотери, она была достоверной у женщин с многоплодной беременностью, предлежанием плаценты и рубцом на матке после операции кесарева сечения (табл. 4, рис. 1–3). Возможно, такая слабая корреляционная связь обусловлена малым количеством наблюдений.

В табл. 5 приведены причины гистерэктомий, выполненных у пациенток, которым применяли препараты Пабал® (карбетоцин) и окситоцин.

Массивное кровотечение развилось у 5 женщин в каждой из групп (см. табл. 5). Как видно из табл. 4, ни одной из пациенток, которым применялся Пабал® (карбетоцин), не потребовалось удаление матки в связи с развитием гипотонического кровотечения. В контрольной группе (окситоцин) удаление матки в связи с гипотоническим кровотечением выполнено 2 пациенткам. В остальных случаях удаление матки было связано с абсолютными показаниями и введение утеротоников не могло оказать положительного влияния.

Побочных и нежелательных эффектов при применении препаратов Пабал® (карбетоцин) и окситоцин в рамках проведенного исследования не наблюдалось.

Выводы

1. Препарат Пабал® (карбетоцин) является эффективным утеротоническим средством, применение которого достоверно снижает объем кровопотери при абдоминальном родоразрешении по сравнению с окситоцином у пациенток с рубцом на матке, крупным плодом, многоплодной беременностью.

2. При профилактике кровотечения препаратом Пабал® (карбетоцин) значимо реже требуются дополнительные методы остановки кровотечения.

3. Однократность применения и продолжительный эффект препарата Пабал® (карбетоцин) создают преимущества для эффективной профилактики послеродовых кровотечений, связанных с нарушением тонуса матки по сравнению с инфузией окситоцина.

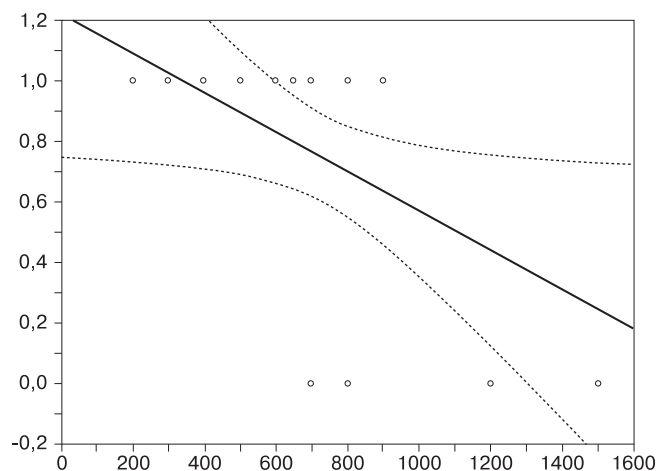


Рис. 2. График корреляционного поля объема кровопотери и применения препарата Пабал® (карбетоцин) в группе женщин с двойней.

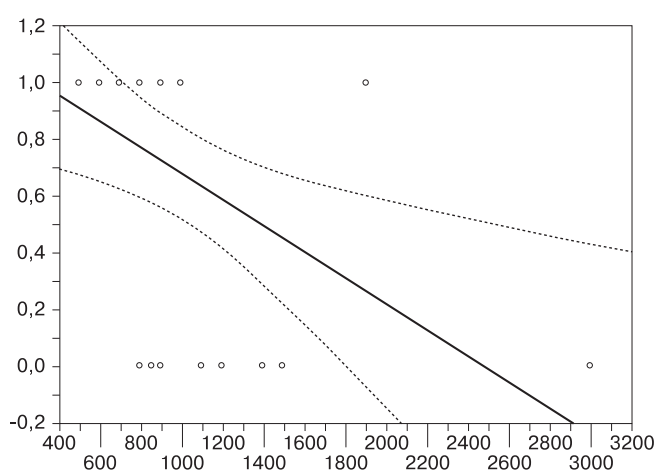


Рис. 3. График корреляционного поля объема кровопотери и применения препарата Пабал® (карбетоцин) в группе женщин с предлежанием плаценты.

4. Применение препарата Пабал® (карбетоцин) способствует снижению частоты экстирпаций матки, обусловленных гипотоническим кровотечением.

5. Сложные клинические ситуации, сочетающие предлежание и вращение плаценты, отслойку нормально или аномально расположенной плаценты, когда кровотечение обусловлено комплексом причин и нарушение тонуса матки не является ведущей, не служат прямым показанием для применения препарата Пабал® (карбетоцин); его применение при органосохраняющих операциях позволяет обеспечить надежный гемостаз и уменьшить объем кровопотери.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Amsalem H., Aldrich C.J., Oskamp M., Windrim R., Farine D. Postpartum uterine response to oxytocin and carbetocin. *J. Reprod. Med.* 2014; 59 (3–4): 167–73.
2. Askar A.A., Ismail M.T., El-Ezz A.A., Rabie N.H. Carbetocin versus syntometrine in the management of third stage of labor following vaginal delivery. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284 (6): 1359–65.
3. Attilakos G., Psaroudakis D., Ash J., Buchanan R., Winter C., Donald F. et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomized trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2010; 117 (8): 929–36.

4. Borruto F., Treisser A., Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009; 280 (5): 707–12.
5. Bruyere M., Ait Hamou N., Benhamou D., Chousterman B., Boulard V., Charbit B. QT interval prolongation following carbetocin in prevention of post-cesarean delivery hemorrhage. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2014; 23 (1): 88–9.
6. Carbetocin: a synthetic oxytocin analogue with no clear advantages. *Prescrire Int.* 2008; 17 (96): 150.
7. Cordovani D., Balki M., Farine D., Seaward G., Carvalho J.C. Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can. J. Anaesth.* 2012; 59 (8): 751–7.
8. De Bonis M., Torricelli M., Leoni L., Berti P., Ciani V., Puzziello R. et al. Carbetocin versus oxytocin after cesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2012; 25 (6): 732–5.
9. Demetz J., Clouqueur E., D'Haveloose A., Staelen P., Ducloy A.S., Subtil D. Systematic use of carbetocin during cesarean delivery of multiple pregnancies: a before-and-after study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 287 (5): 875–80.
10. Elgafor el Sharkwy I.A. Carbetocin versus sublingual misoprostol plus oxytocin infusion for prevention of postpartum hemorrhage at cesarean section in patients with risk factors: a randomized, open trail study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 288 (6): 1231–6.
11. Feifel D., Shilling P.D., Belcher A.M. The effects of oxytocin and its analog, carbetocin, on genetic deficits in sensorimotor gating. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012; 22 (5): 374–8.
12. Gamboa-López Gde J., Bolado-García P.B., Alvarez-Nemegyei J. Biochemical markers of cardiac damage increased after carbetocin infusion during cesarean section. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2012; 50 (5): 477–80.
13. Gizzo S., Patrelli T.S., Gangi S.D., Carrozzini M., Saccardi C., Zambon A. et al. Which uterotonic is better to prevent the postpartum hemorrhage? Latest news in terms of clinical efficacy, side effects, and contraindications: a systematic review. *Reprod. Sci.* 2013; 20 (9): 1011–9.
14. Higgins L., Mechery J., Tomlinson A.J. Does carbetocin for prevention of postpartum haemorrhage at caesarean section provide clinical or financial benefit compared with oxytocin? *J. Obstet. Gynaecol.* 2011; 31 (8): 732–9.
15. Hollebom C.A., van Eyck J., Koenen S.V., Kreuwel I.A., Bergwerff F., Creutzberg E.C., Bruinse H.W. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 287 (6): 1111–7.
16. Kalinka J., Lipińska M., Sosnowski D., Wiliński W., Skoczylas M., Serafin M. et al. Evaluation of carbetocin (pabal) efficacy in the prevention of the postpartum hemorrhage in women after cesarean section—preliminary report. *Ginek. Pol.* 2009; 80 (7): 512–7.
17. Karpenko I.A., Kreder R., Valencia C., Villa P., Mendre C., Mouillac B. et al. Red fluorescent turn-on ligands for imaging and quantifying G protein-coupled receptors in living cells. *ChemBioChem.* 2014; 15 (3): 359–63.
18. Larciprete G., Montagnoli C., Frigo M., Panetta V., Todde C., Zuppani B. et al. Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage. *J. Prenat. Med.* 2013; 7 (1): 12–8.
19. Moertl M.G., 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): 1349–56.
20. Nirmala K., Zainuddin A.A., Ghani N.A., Zulkifli S., Jamil M.A. Carbetocin versus syntometrine in prevention of post-partum hemorrhage following vaginal delivery. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009; 35 (1): 48–54.
21. Ortiz-Gómez J.R., Morillas-Ramírez F., Fornet-Ruiz I., Palacio-Abizanda F.J., 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 (1): 7–15.
22. Posadas Robledo F.J. Carbetocin use to prevent obstetric hemorrhage. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2011; 79 (7): 419–27.
23. Rath W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 147 (1): 15–20.
24. Reyes O.A., Gonzalez G.M. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2011; 33 (11): 1099–104.
25. Rosseland L.A., Hauge T.H., Grindheim G., Stubhaug A., Lange-saeter E. Changes in lood pressure and cardiac output during cesarean delivery: the effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo. *Anesthesiology.* 2013; 119 (3): 541–51.
26. Steckler D., Naidoo V., Gerber D., Kähn W. Ex vivo influence of carbetocin on equine myometrial muscles and comparison with oxytocin. *Theriogenology.* 2012; 78 (3): 502–9.
27. Su L.L., Chong Y.S., Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD005457.
28. Su L.L., Chong Y.S., Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD005457.
29. Su L.L., Rauff M., Chan Y.H., Mohamad Suphan N., Lau T.P., Biswas A., Chong Y.S. Carbetocin versus syntometrine for the third stage of labour following vaginal delivery – a double-blind randomised controlled trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2009; 116 (11): 1461–6.
30. Triopon G., Goron A., Agenor J., Aya G.A., Chaillou A.L., Begler-Fonnie J. et al. Use of carbetocin in prevention of uterine atony during cesarean section. Comparison with oxytocin. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2010; 38 (12): 729–34.

Поступила 02.10.14

Received 02.10.14