

F. Borruto, A. Treisser, C. Comparetto

# Применение препарата Пабал для профилактики послеродовых кровотечений после кесарева сечения: рандомизированное клиническое испытание

**Проблема ведения третьего периода родов была и остается предметом обсуждения в последние два десятилетия. Несмотря на множество разработанных стратегий и различные подходы к лечению, за последнее время в промышленно развитых странах не было достигнуто значительного последовательного сокращения частоты послеродовых кровотечений (ПРК).**

**Несмотря на доказательства того, что активное ведение третьего периода родов снижает частоту ПРК, определяемого как потеря крови  $\geq 500$  мл и/или потребность в переливании крови в течение 24 ч после родов, по-прежнему широко практикуется выжидательная тактика. Эта ситуация обусловлена рядом факторов, в частности стремлением к более естественному течению родов, точкой зрения, что активное ведение родов не является необходимым у женщин из группы низкого риска, и желанием избежать побочных реакций традиционных утеротоников.**

Атония матки является ведущей причиной кровотечения во время родов. Можно сказать, что профилактика и лечение кровотечений являются одной из основных проблем здравоохранения. ПРК в случае родоразрешения посредством кесарева сечения (КС) имеют серьезные ощутимые последствия. По данным статистики, ПРК – одна из основных причин материнской смертности. Таким образом, в настоящее время потребность в снижении частоты ПРК является актуальной задачей для всех акушерских стационаров.

Для ее решения используются такие инструменты, как совершенствование мониторинга, выработка стратегии, основанной на стандартизированных протоколах, и профилактическое применение средств, оказывающих сокращающее действие на матку.

Карбетоцин (1-дезамино-1-монокарбо-2-(О метил)-тирозин-окситоцин) – аналог окситоцина длительного действия (рис. 1), который применяется для предупреждения атонии матки, возникающей после родоразрешения путем КС под перидуральной или спинномозговой анестезией.

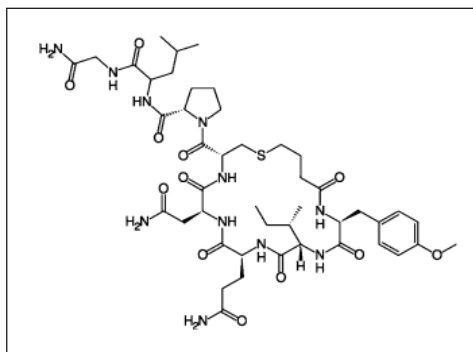


Рис. 1. Химическая формула карбетоцина

Было проведено рандомизированное исследование с целью сравнения эффективности в профилактике атонии матки после КС однократного внутривенного применения препарата Пабал (карбетоцин) и стандартной внутривенной инфузии окситоцина с учетом интраоперационной кровопотери. Также сравнивалась безопасность и способность каждой методики поддерживать адекватный тонус матки и снижать частоту и тяжесть ПРК у женщин с повышенным риском этого осложнения.

## Материалы и методы

В период с 1 сентября 2007 г. по 5 января 2008 г. в проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 104 больных, по крайней мере, с одним фактором риска возникновения ПРК после КС. Пациентки были разделены на две группы и не знали о том, какая методика будет применяться у них.

В исследовании сравнивали эффекты однократного внутривенного введения 100 мкг препарата Пабал и стандартной внутривенной инфузии 10 МЕ окситоцина. Первичной конечной точкой являлось количество пациенток, нуждающихся в дополнительном применении окситоцина для устранения атонии матки.

Обе группы были сопоставимы по демографическим характеристикам. В исследовании были включены пациентки только с одноплодной беременностью на сроке больше 36 недель. Токсикоз, эклампсия и эпилепсия служили критериями исключения.

Основные предикторы ПРК представлены в таблице 1.

КС было как плановым, так и по неотложным показаниям. Среди причин проведения

КС (табл. 2): предыдущее родоразрешение посредством КС (28 случаев, 26,9%), аномальное предлежание плода – преимущественно ягодичное (24, 23,1%), дискоординация родовой деятельности (18, 17,4%), нарушение частоты сердечных сокращений плода (16, 15,5%), другие причины (выпадение пуповины, несоответствие между размерами головки плода и таза матери, задержка внутриутробного развития, мегалосомия плода, отслойка плаценты, предлежание плаценты, заболевания матери (например, тяжелая офтальмопатия), слабость родовой деятельности и желание матери – по 2 случая, 1,9%).

Исследуемый препарат вводили женщинам путем внутривенной инъекции во время КС после отделения плаценты. Забор крови производился до зашивания брюшной полости. Объем интраоперационной кровопотери рассчитывался с помощью чувствительного колориметрического метода. Позиция, тонус дна матки, а также жизненно важные показатели оценивали на протяжении 24 ч после операции. Фиксировалась потребность в дополнительном применении утеротоников.

Пятьдесят две женщины получили внутривенно Пабал в дозе 100 мкг сразу после отделения плаценты, 52 женщинам проводили внутривенную инфузию 10 МЕ окситоцина. Развернутый анализ крови проводили при

Таблица 1. Факторы риска ПРК

Факторы риска ПРК	Количество случаев	%
Сопутствующая артериальная гипертензия	26	25
Хроническая анемия	18	17,3
Низкое социально-экономическое положение	16	15,4
ПРК в анамнезе	12	11,5
Предыдущее родоразрешение посредством КС	10	9,6
Продолжительный промежуток между родами (> 60 месяцев)	8	7,7
Большая длительность второго периода родов	8	7,7
Проведение родов без использования утеротоников	6	5,8

Таблица 2. Показания к КС

Показания к КС	Количество случаев	%
Предыдущее родоразрешение посредством КС	28	26,9
Аномальное предлежание плода	24	23,1
Дискоординация родовой деятельности	18	17,4
Нарушение частоты сердечных сокращений плода	16	15,5
Выпадение пуповины	2	1,9
Несоответствие между размерами головки плода и таза матери	2	1,9
Задержка внутриутробного развития	2	1,9
Мегалосомия плода	2	1,9
Отслойка плаценты	2	1,9
Предлежание плаценты	2	1,9
Болезни матери	2	1,9
Безуспешная стимуляция родов	2	1,9
Желание матери	2	1,9

Таблица 3. Побочные эффекты препарата Пабал и окситоцина

Побочные эффекты (классификация по системам органов)	Пабал (n, %)	Окситоцин (n, %)
Нарушения со стороны кровяной и лимфатической системы	Анемия (12/52, 23)	
Сердечно-сосудистые заболевания		Нарушения ритма сердца (аритмии) (15/52, 28,8)
Желудочно-кишечные расстройства	Боль в животе (21/52, 40,3) Тошнота (14/52, 26,9) Рвота (4/52, 7,6) Металлический привкус во рту (3/52, 5,7)	Тошнота и рвота (20/52, 38,4) Боль в животе (20/52, 38,4)
Расстройства общего состояния и нарушения в месте введения	Ощущение жара (10/52, 19,2) Боль (2 / 52, 3,8)	Потеря аппетита (5/52, 9,6)
Скелетно-мышечные нарушения	Боль в спине (2/52, 3,8)	
Расстройства нервной системы	Головная боль (7/52, 13,4) Тремор (6/52, 11,5) Головокружение (2/52, 3,8)	Головная боль (15/52, 28,8)
Дыхательные, торакальные и медиастинальные расстройства	Одышка (5/52, 9,6) Боль в груди (2/52, 3,8)	Затруднение дыхания (4 / 52, 7,6)
Патология кожи и подкожной клетчатки	Зуд (5/52, 9,6)	Кожные высыпания (10/52, 19,2)
Сосудистые расстройства	Приливы (13/52, 25) Гипотония (11/52, 21,1)	Падение кровяного давления (приводящее к головокружению, предобморочным состояниям, ощущению слабости) (12/52, 23)

поступлении и через 24 ч после родов. Все показатели конечной точки, включая потребность в дополнительном применении утеротоников или массаже матки, объем кровопотери, были проанализированы с использованием критериев хи-квадрат, Фишера и Стьюдента. Различия были достоверными при значении  $p < 0,05$ .

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Оно было одобрено внутренним этическим комитетом больницы и проводилось в соответствии с Этическим кодексом Хельсинкской декларации.

## Результаты

Средний гестационный возраст составил 39,1 недели. Возраст беременных колебался от 22 до 41 года. Средний возраст пациенток составил 32,2 года.

Средний временной интервал от лапаротомического разреза до рождения ребенка составил 3,28 мин, объем кровопотери – 600 мл.

Внутривенное введение 100 мкг препарата Пабал вызывало через 3 мин тетаническое

Продолжение на стр. 52.

F. Borruto, A. Treisser, C. Comparetto

## Применение препарата Пабал для профилактики послеродовых кровотечений после кесарева сечения: рандомизированное клиническое испытание

Продолжение. Начало на стр. 51.

сокращение матки длительностью около 5 мин, после которого наступало ритмическое сокращение в течение 50±20 мин. Побочные эффекты лечения существенно не отличались между двумя группами. Оба препарата обуславливали снижение артериального давления, тошноту и рвоту, Пабал вызывал слабую спастическую боль внизу живота у 21 пациентки (40,3%) и сильную – у 1 (1,9%).

Об этих симптомах женщины сообщали после прекращения действия перидуральной анестезии. Примерно у половины пациенток в обеих группах исследования также отмечали приливы и ощущение жара (табл. 3).

Однократное внутривенное введение препарата Пабал в дозе 100 мкг было столь же эффективно в снижении интраоперационной кровопотери после отделения плаценты, как непрерывная 2-часовая внутривенная инфузия окситоцина. Средний объем кровопотери после применения препарата Пабал был на 30 мл меньше, чем после окситоцина (p=0,5). На долю пациенток с кровопотерей ≤500 мл при применении препарата Пабал пришлось большее число случаев (81% vs 55%, p=0,05). Пабал ускорял раннюю послеродовую инволюцию матки. Через 0, 2, 6 ч и 24 ч дно матки ниже пупка было у большинства женщин, получавших Пабал (p<0,05). Не отмечали достоверных различий в тоне матки и типе или количестве лохий. Жизненные и гематологические показатели были сопоставимы в каждой группе, что свидетельствовало о сходном профиле безопасности.

Демографические характеристики и профиль факторов риска ПРК между группами был сопоставим. Однако в группе препарата Пабал 20 из 52 женщин (38,4%) было необходимо проведение как минимум одного массажа матки по сравнению с 30 из 52 женщин (57,7%) в группе окситоцина (p<0,01). Среднее время от введения препарата до первого массажа составляло 50 мин (отсутствие различий между двумя препаратами).

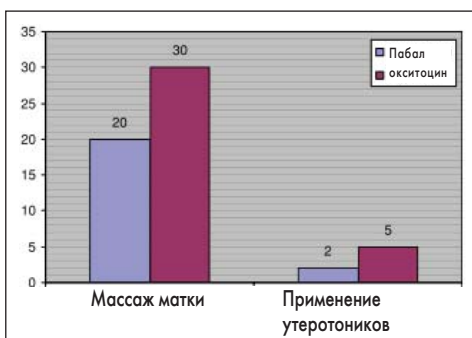


Рис. 2. Доля пациенток, которым необходимо проведение массажа матки и применение утеротонических средств

В качестве основного средства, используемого при необходимости в дополнительном утеротоническом эффекте, выступал окситоцин (20 МЕ в 500 мл физиологического раствора при скорости инфузии 200 мл/ч). Дополнительная инфузия окситоцина потребовалась семи пациенткам (6,7%) при ПРК или стойкой атонии матки. В целом утеротонические вмешательства были показаны двум женщинам (3,8%), получившим Пабал, по сравнению с пятью пациентками (9,6%), у которых применяли внутривенную инфузию окситоцина (p<0,01) (рис. 2, табл. 4). Средний интервал от введения исследуемого препарата до дополнительного применения утеротоника в обеих группах составлял 60 мин. Также не были установлены различия между лабораторными индикаторами ПРК в сравниваемых группах.

Относительный риск (ОР) неэффективности терапии, обуславливающей дополнительное применение окситоцина, в группе окситоцина по сравнению с группой препарата Пабал составил 1,83 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,9-2,6).

### Обсуждение

ПРК является одной из основных причин материнской смертности во всем мире. Было показано, что активное ведение третьего периода родов эффективно в предотвращении ПРК.

После публикации первого систематического обзора, посвященного сравнению активной и выжидательной тактики в 1988 году, активное ведение третьего периода родов с использованием утеротоников получило всеобщее одобрение. Недавно проведенные исследования, однако, показывают, что все еще существуют значительные различия в подходах в разных странах мира.

Описаны отдельные случаи дискоординации родовой деятельности в зоопарках у животных (цебешский карликовый буйвол, жираф, горная коза, саблерогая антилопа, двугорбый верблюд, тигр, маргышка диана), которым вводили соответствующие препараты (глюкокортикоиды, кленбутерол, денаверин, карбетоцин). Эти процедуры были эффективны и безопасны для животных.

Su et al. провели обзор рандомизированных контролируемых исследований, чтобы определить, было ли использование агониста окситоцина столь же эффективно в предупреждении ПРК, как традиционных утеротоников, а также оценить их оптимальные пути введения и дозы [6]. Четыре исследования (1037 женщин) были включены в этот мета-анализ (3 исследования при КС и 1 при вагинальных родах). Применение препарата Пабал ассоциировалось с уменьшением потребности в массаже матки как при КС

(ОР=0,38, 95% ДИ 0,18-0,80), так и при вагинальных родах (ОР=0,70, 95% ДИ 0,51-0,94). Однако эта конечная точка использовалась только в одном исследовании при КС и в одном – при вагинальных родах. Объединенные данные исследований не выявили статистически значимых различий в профиле безопасности препарата Пабал и окситоцина. По сравнению с окситоцином Пабал снижал потребность в дополнительном применении утеротоников, а также в массаже матки.

Утеротоники широко используются для профилактики и лечения ПРК. Синтометрин – эффективное утеротоническое средство, используемое для предупреждения первичного ПРК, однако при его применении возникает целый ряд побочных реакций, в частности тошнота, рвота, артериальная гипертония и спазм коронарных артерий. Leung et al. в проспективном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном на базе университетской акушерской клиники, сравнили эффективность и безопасность внутримышечного применения препарата Пабал и синтометрина в предупреждении первичного ПРК после родов через естественные родовые пути у женщин с одноплодной беременностью на сроке более 34 недель. Внутримышечное введение препарата Пабал было столь же эффективно, как и синтометрина, в предупреждении первичного ПРК. Значительно реже возникала артериальная гипертония и другие побочные реакции. Таким образом, Пабал следует рассматривать как хорошую альтернативу традиционным утеротоническим средствам, используемым в ведении третьего периода родов.

Пабал оказался эффективнее длительной инфузии окситоцина при сопоставимом профиле безопасности. Эффект однократной внутривенной инъекции 100 мкг препарата Пабал в поддержании адекватного тонуса матки и предупреждения избыточной интраоперационной кровопотери во время КС после отделения плаценты был сходным, но в то же время более предсказуемым, чем при стандартной непрерывной инфузии окситоцина. Это позволяет предотвратить чрезмерное кровотечение, которое усиливается в случае недостаточного тонуса матки. Эффект препарата Пабал проявляется быстро, через 2-3 мин отмечают полноценные сокращения матки. Период действия этого препарата длительнее (около 5 ч), чем окситоцина (1 ч 30 мин). У пациенток, получающих Пабал, снижается потребность в дополнительных вмешательствах. Препарат хорошо переносится больными.

Первые 24 ч после родов классически называют «четвертым периодом родов». Он имеет критическое значение, так как характеризуется высоким риском кровотечений. В периоперативном периоде легко вручную контролировать тонус матки, а также визуально оценить кровопотерю. В связи с этим по итогам доклада о конфиденциальном исследовании причин материнской смертности, в котором сообщается в среднем о двух случаях материнской смерти от ПРК в Великобритании ежегодно, была определена точность визуальной оценки кровопотери. На основании данных обсервационного исследования Vose et al. по определению расхода между фактической и расчетной кровопотерей были разработаны пиктографические и письменные алгоритмы диагностики и лечения массивных акушерских кровотечений. Исследователи пришли к выводу, что точная визуальная оценка кровопотери способствует своевременной реанимации, сводя к минимуму риск диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), и снижению тяжести геморрагического шока. Письменные и пиктографические алгоритмы могут помочь в работе всему медицинскому персоналу послеродовых отделений.

Конечно, потеря крови должна оцениваться с учетом сопутствующих состояний женщины. 500 мл является незначительной кровопотерей для здоровой пациентки, но может стать массивным кровотечением для женщины с хронической анемией. Его общепринятым определением в настоящее время является такое: любая кровопотеря, обуславливающая возникновение признаков и симптомов нарушения гемодинамики, или кровотечение, которое вызывает гемодинамическую нестабильность при неадекватной терапии.

По результатам нашего исследования, посвященного сравнению эффективности препарата Пабал и окситоцина у пациенток после КС, качество сокращений матки при применении препарата Пабал было расценено как хорошее. Группы были сопоставимы по степени обезболивания и гемодинамической стабильности, что позволило провести полноценное сравнение двух препаратов.

Одним из критериев, используемых в данном исследовании для оценки эффективности препарата Пабал по сравнению с окситоцином (референтным препаратом), было расположение дна матки по отношению к пупку после введения препарата. При помощи этого критерия показано, что количество пациенток с расположением дна матки ниже пупка после введения препарата было достоверно выше в группе препарата Пабал, чем окситоцина. Этот результат является хорошим клиническим подтверждением эффекта карбетоцина на сократительную функцию матки.

Пабал хорошо переносится. Мониторинг в течение 24 ч после его введения свидетельствует о достижении лучших гемодинамических показателей, чем при применении окситоцина. Побочные эффекты были сопоставимы с таковыми окситоцина по частоте и характеру. Несколько чаще по сравнению с окситоцином наблюдали повышенную потливость – известный эффект, обусловленный резким выбросом крови в общий кровоток во время родов. Также может возникать спастическая боль в животе в связи с сокращением матки, но для врача это, скорее, признак того, что препарат оказывает эффект на тонус матки и достигается необходимая цель.

По нашим сведениям, не было проведено специальных исследований межлекарственных взаимодействий препарата Пабал. Тем не менее мы не наблюдали его фармакологических взаимодействий с препаратами, используемыми в периоперационном периоде анестезиологами, или лекарственными средствами, применяемыми в послеродовом периоде.

До начала использования препарата Пабал применялась различная тактика ведения пациенток в отдельных клиниках и странах. Длительность перфузии и дозы окситоцина, а также послеоперационный мониторинг значительно различались. Внедрение препарата Пабал в практику способствовало ее стандартизации. С этого момента стало возможным ограничиться однократной инъекцией препарата Пабал в операционном зале, а мониторинг послеоперационного периода значительно упростился.

### Заключение

При применении однократной внутривенной инъекции препарата Пабал в пери- и послеоперационном периоде после КС удается достичь эффекта в поддержании тонуса матки и ограничении кровопотери эквивалентного таковому окситоцина. Кроме того, переносимость обоих препаратов сопоставима. Это нашло подтверждение и в нашем исследовании, мы отметили практически идентичные побочные реакции с аналогичной частотой в обеих группах.

Таким образом, эффективность препарата Пабал обусловлена большим периодом полураспада, возможностью однократного применения, в то время как окситоцин требует повторных инъекций или перфузии в течение нескольких часов, при этом дозы препарата приходится подбирать.

Длительность действия и простота применения препарата Пабал позволяет стандартизировать процедуры, что в настоящее время считается обязательным условием. Это способствует выработке простых, воспроизводимых и применимых во всех центрах протоколов, цель которых – улучшить профилактику атонии матки и ее осложнений.

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время предметом исследований является применение препарата Пабал по новым показаниям, в частности при родоразрешении через естественные родовые пути. На сегодня сферой применения препарата Пабал является профилактика маточной атонии, накопленный опыт позволяет утверждать, что Пабал – достойная альтернатива окситоцину при КС.

Arch Gynecol Obstet (2009) 280:707-712

Перевод с англ. **Олега Мазуренко**



Показатели	Пабал	Окситоцин	p
<b>Дополнительное применение утеротоников</b>			
n (%) женщин, которым потребовалось введение утеротонических средств	2/52 (3,8)	5/52 (9,6)	<0,01
n (%) женщин, у которых возникла необходимость в массаже матки	20/52 (38,4)	30/52 (57,7)	<0,01
<b>Кровопотеря</b>			
Средняя кровопотеря (мл)	370,1	400,5	0,5
Кровопотеря ≤500 мл (n, %)	40/52, 81	29/52, 55	0,05
<b>Послеродовая инволюция матки (количество больных, у которых дно матки ниже пупка, %)</b>			
0 ч	9	6	Нд
2 ч	12	10	Нд
6 ч	24	16	Нд
24 ч	48	36	<0,05

Примечание: Нд – недостаточно.