

УДК 618.714-005.1-08

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD55045>

## Утеротонические препараты в профилактике и лечении акушерского кровотечения

© А.М. Зиганшин<sup>1</sup>, И.И. Бекташева<sup>1</sup>, В.А. Мудров<sup>2</sup><sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;<sup>2</sup> Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Одной из основных причин материнской смертности являются акушерские кровотечения, среди которых  $\frac{2}{3}$  случаев приходится на кровотечения в раннем послеродовом периоде. Существующие методы профилактики и остановки маточного кровотечения в послеродовом периоде не всегда позволяют добиться желаемого результата ввиду неэффективности предпринимаемых мер. Цель исследования состояла в изучении эффективности утеротонических препаратов в профилактике и лечении акушерских кровотечений. Проведен детальный систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной использованию утеротонических препаратов, рассмотрению основных показателей препаратов, применяемых для профилактики и остановки акушерского кровотечения. В исследовании использованы такие информационные базы, как eLIBRARY.RU, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, с момента создания до декабря 2020 г. Несмотря на значительное количество исследований утеротонических препаратов, в настоящее время не разработаны методы, обладающие абсолютной лечебной эффективностью, в связи с чем необходимо проведение изысканий по разработке новых лекарственных средств на основе их синтетических аналогов.

**Ключевые слова:** послеродовое кровотечение; утеротоники; окситоцин; мизопропрост; алкалоиды спорыньи; побочные эффекты.

### Как цитировать:

Зиганшин А.М., Бекташева И.И., Мудров В.А. Утеротонические препараты в профилактике и лечении акушерского кровотечения // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 1. С. 77–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD55045>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD55045>

# Uterotonic drugs in obstetric bleeding prevention and treatment

© Aydar M. Ziganshin<sup>1</sup>, Ilnara I. Bektasheva<sup>1</sup>, Viktor A. Mudrov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup> Chita State Medical Academy, Chita, Russia

One of the main causes of maternal mortality is obstetric bleeding, among which 2/3 of cases are bleeding in the early postpartum period. The existing methods of preventing and stopping uterine bleeding in the postpartum period do not always allow achieving the desired result due to the ineffectiveness of the measures taken. The aim of this study was to assess the effectiveness of existing uterotonic drugs in the obstetric bleeding prevention and treatment. We performed a detailed systematic analysis of modern domestic and foreign literature on uterotonic drugs being used to prevent and stop obstetric bleeding, with their main parameters considered. The study used such information databases as eLIBRARY.RU, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, and Cochrane Library from inception to December 2020. Despite a significant number of studies devoted to exploring the possibilities of uterotonic drugs, currently there are no methods with absolute therapeutic efficacy, which requires research to develop new drugs based on their synthetic analogues.

**Keywords:** postpartum hemorrhage; uterotonics; oxytocin; misoprostol; ergot alkaloids; side effects.

**To cite this article:**

Ziganshin AM, Bektasheva II, Mudrov VA. Uterotonic drugs in obstetric bleeding prevention and treatment. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(1):77–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD55045>

Received: 14.12.2020

Accepted: 22.01.2021

Published: 22.02.2021

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), послеродовые кровотечения (ПРК) составляют около 25 % общего количества материнских смертей по всему миру [1]. В большинстве случаев этиологическим фактором данного патологического состояния является гипо- и атония матки, возникающая в том числе в результате нерационального применения некоторых лекарственных средств (ЛС): утеротоников, седативных препаратов, анальгетиков, токолитиков, ганглиоблокаторов и т. д. [2]. Риск развития ПРК существенно возрастает у пациенток с предлежанием плаценты, задержкой плаценты или ее частей в полости матки, а также у женщин с многоплодной беременностью, макросомией плода, многоводием или после проведения акушерских операций [3, 4].

Активное ведение третьего периода родов предусматривает применение утеротонических препаратов (УТП) с целью профилактики и лечения ПРК. В третьем периоде родов специалисты ВОЗ рекомендуют использование следующих ЛС, оказывающих утеротоническое воздействие на матку: окситоцин (ОКС), карбетоцин (КБТ), аналог простагландина E<sub>1</sub> (мизопропростол — МЗП), препараты спорыньи (эргометрин, метилэргометрин), а также различные комбинации ОКС с другими утеротониками [5]. По типу воздействия на миометрий УТП можно подразделить на две группы: ЛС, повышающие тонус и сократительность миометрия (ОКС, КБТ, МЗП), и препараты, повышающие преимущественно тонус миометрия (эргометрин).

При соблюдении активной тактики ведения третьего периода родов утеротонические ЛС снижают риск возникновения акушерского кровотечения на 60 % [2, 4]. Однако вопрос о безопасности и эффективности каждого ЛС остается открытым, что связано с побочными эффектами и противопоказаниями, способными привести к осложнениям, развивающимся после их применения, за счет отсутствия четких показаний, эффективных путей введения, оптимизации доз и продолжительности введения. На сегодняшний день ученые всего мира ведут активные исследования, направленные на разработку и изучение фармакологических свойств утеротоников, определение показаний и противопоказаний к применению, поиск оптимальных путей и продолжительности введения данных препаратов.

**Цель исследования** состояла в изучении эффективности утеротонических ЛС в профилактике и лечении акушерских кровотечений. Проведен детальный систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной использованию УТП, рассмотрению основных показателей препаратов, применяемых для профилактики и остановки акушерского кровотечения. В исследовании использованы

такие информационные базы, как eLIBRARY.RU, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, с момента создания до декабря 2020 г.

## Анализ эффективности и условий применения окситоцина

Окситоцин — один из основных ЛС, рекомендованных ВОЗ в качестве препарата для профилактики и лечения акушерского кровотечения [5]. Впервые ОКС синтезировал американский биохимик Винсент дю Вилье (Vincent du Vigneaud) в 1953 г., он установил окситоциновую аминокислотную последовательность. Экзогенный ОКС структурно идентичен эндогенному и представляет собой неонапептидный гормон, состоящий из девяти аминокислот (Cys–Tyr–Ile–Gln–Asn–Cys–Pro–Leu–Gly–NH<sub>2</sub>) с серным мостиком между двумя цистеинами. Структурно он похож на другой неонапептид — вазопрессин, который отличается от него двумя аминокислотами [6]. Синтез ОКС происходит на уровне паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, а его накопление — на уровне нейрогипофиза. В организме женщины перед родами эндогенный ОКС синтезируется также в децидуальной оболочке, амнионе, плаценте и хорионе. Из клеток этих тканей он вместе с амниотической жидкостью достигает матки, где повышает ее сократительную активность.

Окситоцин оказывает свое фармакологическое действие (утеротонический эффект) путем активации окситоциновых маточных рецепторов (ОМР) [7]. При сравнении количества ОМР установлено, что перед родами число ОМР возрастает в 300 раз в сравнении с их количеством у небеременных женщин [8]. При спонтанном начале родов на доношенном сроке беременности число рецепторов матки к ОКС увеличивается в 2–2,5 раза. В малых дозах ОКС способен увеличивать частоту и амплитуду маточных сокращений, а в больших дозах способствует повышению тонуса матки, усилению и учащению ее сокращений [9, 10]. Данный эффект реализуется тремя различными механизмами с участием семейства рецепторов родопсинового типа, ассоциированных с G-белками (в миометрии — G<sub>αq</sub>-белок). По количеству ОМР матка гетерогенна: самая высокая концентрация определяется в области дна матки, в то время как в ее теле и нижнем сегменте количество рецепторов значительно ниже. Степень экспрессии ОМР зависит от времени и периода родовой деятельности: максимальная плотность ОМР матки характерна для начала родов, а минимальная — для начала второго периода [10–12]. Данный факт важен для понимания различия эффектов ОКС при его применении для профилактики ПРК при плановом кесаревом сечении или при экстренном кесаревом сечении во время родов, в частности, когда препарат уже использовался.

Для ОКС характерен короткий период полувыведения (1–10 мин), что обуславливает необходимость его

длительной инфузии, но непрерывное, длительное его введение сопровождается развитием десенситизации ОМР, что способствует развитию различных осложнений. S. Robinson и соавт. (2003) подвергли ткань миометрия воздействию высококонцентрированного раствора ОКС, что привело к потере чувствительности 50 % клеток через 4,2 ч [13]. Подобный эффект часто наблюдается при развитии слабости родовых сил, что нередко в последующем приводит к значительному повышению риска развития ПРК [6, 10–12]. Особую опасность десенситизация ОМР представляет при экстренном кесаревом сечении непосредственно в родах, когда женщина ранее получала ОКС [13]. В литературных источниках нейропептид ОКС описан не только как медиатор сократительной активности матки, но и как фактор, играющий важную роль в социальной активности людей с разнообразными психологическими и физическими симптомами и состояниями [14]. Снижение эффективности ОКС на фоне десенситизации ОМР стало причиной проведения исследований, посвященных поиску наиболее оптимальных схем введения, которые бы не приводили к снижению чувствительности рецепторов матки. Авторы свидетельствуют, что миометрий остается более чувствительным к ОКС в случае, когда применяется прерывисто, нежели при его длительном, непрерывном воздействии, поэтому методика прерывистой инфузии более эффективна в решении проблемы ПРК. Однако вопросы дозы, продолжительности и путей доставки необходимо в дальнейшем подробно изучать [15, 11, 17].

Согласно рекомендациям ВОЗ в третьем периоде родов для профилактики ПРК следует вводить 10 МЕ ОКС внутримышечно или внутривенно [5]. Однако вопрос о том, какой из способов введения выбрать, какой самый эффективный и безопасный в данной ситуации, остается нерешенным. Считается, что внутривенное введение ОКС более эффективно уменьшает объем кровопотери и вероятность кровотечения в сравнении с внутримышечным введением. Особенностью данного пути введения является низкая частота побочных эффектов [18–21].

T. Pantoja и соавт. (2003), изучая эффективность и безопасность ОКС для предотвращения ПРК, пришли к выводу, что эффективность его применения для предотвращения кровопотери в объеме 1000 мл сомнительна, а в объеме 500 мл — не вызывает сомнений [22]. При назначении ОКС необходимо помнить и о побочных эффектах, наиболее значимым и опасным среди которых являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) роженицы. Е.Н. Дегтярева и соавт. (2018) показали, что при введении ОКС в дозе 10 МЕ риск развития ишемии, проявляющийся в виде депрессии сегмента ST более 0,5 мм, у роженицы повышается в 36 раз по сравнению с дозой 5 МЕ [20]. Окситоцин способен вызывать пе-

риферическую вазодилатацию и повышать сердечный выброс [21]. При этом нежелательные лекарственные реакции со стороны гемодинамики усиливаются в условиях нейроаксильной анестезии, что напрямую связано со снижением компенсаторных рефлекторных реакций организма у роженицы [21]. Именно поэтому использование ОКС у женщин с сердечно-сосудистой патологией сопряжено с высоким риском, и в этой ситуации необходим индивидуальный подход.

Чрезмерность дозы 10 МЕ демонстрирует исследование, проведенное группой ученых в 2018 г. Согласно авторам внутривенное болюсное введение ОКС в дозе 3 МЕ достаточно для получения адекватных маточных сокращений [23]. Полученные результаты послужили основой для формулировки «правила трех троек», которое заключается в трехкратном введении 3 МЕ ОКС через каждые 3 мин [23]. Особенно важным данное правило представляется при оперативном родоразрешении, когда требуется длительное введение ОКС в виде инфузии. «Правило трех троек» — это введение 3 МЕ — ударная доза, 3 мин — оценка состояния и 3 МЕ — доза спасения. Таким образом, вводят три дозы: одну «ударную» и две «дозы спасения». Поддерживающую дозу 3 МЕ разводят в 100 мл солевого раствора и вводят в течение часа [24].

Американские клиницисты считают «правило трех троек» на сегодня наилучшим способом применения ОКС как при плановом, так и при экстренном оперативном родоразрешении и рекомендуют его для клинической практики [25, 26]. Важным является то обстоятельство, что использование данной методики с уменьшенной дозировкой не влияет на величину кровопотери и гемодинамические показатели роженицы.

Среди побочных эффектов ОКС следует отметить его вазопрессинподобное действие, которое представляет собой самую большую опасность в случае развития ПРК, когда параллельно вводят большой объем жидкости для восполнения кровопотери. В результате у пациентки могут развиваться гипертонические осложнения с наступлением острого отека легких [8]. Нерациональное применение ОКС с гиперстимуляцией миометрия может привести к развитию гипоксии и асфиксии плода с последующей внутриутробной гибелью [25]. На фоне применения ОКС также возможны тошнота, рвота, нарушения сердечного ритма, гипертонус матки и даже ее разрыв, дискоординированная или чрезмерно сильная родовая деятельность и различные аллергические реакции [26]. Необходимо помнить, что препараты ОКС имеют ряд акушерских противопоказаний: поперечное и косое положение плода, лицевое предлежание, наличие рубца на матке в результате оперативных вмешательств (перенесенное кесарево сечение, миомэктомия), риск разрыва матки при ее перерастяжении вследствие многоплодной беременности и многоводия, более четырех родов в анамнезе, предлежание плаценты и/или ее сосудов,

тяжелая преэклампсия/эклампсия, хроническая почечная недостаточность, инвазивная карцинома шейки матки, пролапс пуповины, дистресс плода и гиперчувствительность к ОКС [27].

Кроме акушерских противопоказаний и побочных эффектов возможны отдаленные последствия применения ОКС, среди которых наиболее часто встречается послеродовая депрессия. Симптомы ее могут манифестировать уже на 2–4-й день после родов и сохраняться от нескольких дней до нескольких месяцев. По мнению исследователей, данные симптомы могут наблюдаться приблизительно у 80 % молодых матерей, но механизм возникновения данного состояния в настоящее время до конца не изучен [27].

На эффективность ОКС в генерации маточного сокращения влияют различные внешние и внутренние факторы, среди которых немаловажным является соблюдение условий хранения. Оптимальная температура хранения составляет от 2 до 8 °С [28, 29]. Неустойчивость ОКС под воздействием высокой температуры подтверждает ряд исследований, в ходе которых доказано, что одна треть образцов при нарушении условий хранения не соответствует стандартам качества как по содержанию активного вещества, так и по эффективности, которая значительно снижается при несоблюдении холодовой цепи. В 2018 г. группа американских ученых разработала лиофилизированные таблетки для сублингвального применения, действующее вещество при этом может сохранять активность при температуре 40 °С [30, 31]. Эффект был достигнут за счет бактериостатического агента хлоробутанола, который способен оказывать стабилизирующее действие на молекулу ОКС, что придает препарату устойчивость к воздействию температуры до 80 °С, но механизмы стабилизации следует еще изучать [32]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в качестве первой линии профилактики гипотонических кровотечений во время кесарева сечения следует сочетать ОКС с другими утеротониками: ОКС + метилэргометрин (МЭМ) + МЗП (уровень доказательности А) [33].

## Анализ эффективности и условий применения карбетоцина

Недостатки ОКС привели к разработке КБТ, который представляет собой длительно действующий синтетический аналог ОКС. Более стабильная химическая форма обеспечивает ему длительный период полувыведения (40 мин), что позволяет вводить данный препарат однократно [34]. Фармакологические эффекты КБТ схожи с таковыми ОКС и опосредованы активацией ОМР миометрия. Однако есть и различия: известно, что сокращения миометрия, вызванные введением КБТ, обладают большей частотой и амплитудой по сравнению с сокращениями, вызванными введением ОКС [35]. Если же применению КБТ предшествовало

использование ОКС, то утеротонический эффект первого будет снижен, что объясняется десенсибилизацией ОМР миометрия [36].

По результатам Кокрейновского сетевого метаанализа семи исследований, проведенного в 2018 г. с участием более 2000 пациенток, КБТ, по сравнению с ОКС, является более эффективным лекарственным препаратом именно для профилактики ПРК при кесаревом сечении [37]. Авторы отметили снижение частоты возникновения ПРК, уменьшение потребности в использовании других УТП, а также снижение частоты проведения гемотрансфузий. Результаты тройного слепого рандомизированного клинического исследования свидетельствуют, что внутривенный путь введения КБТ более действенен по отношению к профилактике ПРК при нормальных вагинальных родах с одноплодной беременностью высокого риска, чем внутривенное введение ОКС [38].

Однако, несмотря на все потенциальные преимущества синтетического аналога ОКС, согласно рекомендациям ВОЗ (2018) применение КБТ ограничивается лишь профилактикой ПРК при проведении кесарева сечения. Возможно, это связано со стоимостью, она выше стоимости ОКС примерно в 10 раз, что значительно ограничивает его применение. Помимо стоимости, важна также его безопасность, особенно в отсутствие способности существенно влиять на деятельность ССС [39, 40]. По мнению А.Г. Баблюяна и соавт. (2019), на сегодняшний день недостаточно данных, которые бы подтвердили безопасность использования КБТ во время кесарева сечения у женщин с сопутствующими заболеваниями, в том числе и с заболеваниями ССС [41].

Одно из противопоказаний к назначению КБТ — запрет на использование его непосредственно в период беременности и родов, до момента рождения или извлечения ребенка, поэтому в Российской Федерации его применяют для профилактики атонического кровотечения во время кесарева сечения под спинальной или эпидуральной анестезией. Препарат не рекомендован для лечения ПРК после вагинальных родов, что весьма ограничивает его применение [41]. КБТ вводят однократно внутривенно медленно в течение минуты в дозировке 100 мкг/мл. Противопоказанием являются эклампсия и преэклампсия, заболевания почек и печени, эпилепсия, индивидуальная непереносимость КБТ и ОКС.

Неоспоримое достоинство КБТ состоит в устойчивости его к воздействиям факторов внешней среды: препарат термостабилен, для его хранения и транспортировки не требуется соблюдения холодовой цепи [34, 42]. Устойчивость к температуре позволяет его использовать в условиях жаркого климата, а также в местах, где соблюдение холодовой цепи не представляется возможным. Вследствие этого применение КБТ в странах с подобными условиями может снизить частоту ПРК и, соответственно, уменьшить материнскую смертность.

При этом следует знать о побочных эффектах КБТ: частые нарушения со стороны системы крови (анемия), нарушения со стороны нервной системы (головные боли, головокружения, тремор), органов дыхания (боли в груди, одышка), ССС (снижение артериального давления, гиперемия), а также пищеварительной системы (металлический вкус во рту, тошнота, рвота, боли в области живота), опорно-двигательного аппарата (боли в спине), кожи и подкожных тканей (зуд) и общие расстройства организма (ощущение жара, озноб, боль в месте инъекции). Противопоказания к применению КБТ: период беременности и родов до момента рождения ребенка, нарушения функции печени и почек, серьезные нарушения со стороны ССС (нарушения ритма и проводимости), эпилепсия, повышенная чувствительность к КБТ и ОКС. Основное условие при назначении КБТ — его необходимо применять только с профилактической целью, а не как утеротоник резерва. Совместное применение ОКС и КБТ может привести к ослаблению эффекта последнего из-за десенсibilизации OMP [23, 43, 44]. Особенностью ОКС и КБТ является то, что в терапевтических концентрациях они приводят к сокращению дна и тела матки, не оказывая при этом существенного влияния на ее нижний сегмент, в отличие другого утеротоника — эргометрина, который способен вызвать продолжительное сокращение всех отделов матки, включая и ее нижний сегмент [43].

### Анализ эффективности и условий применения эргометрина

Алкалоиды спорыньи (маточные рожки, закрутки) представляют собой микотоксины покоящейся стадии гриба *Claviceps purpurea* (спорынья пурпурная), который паразитирует на растениях семейства злаковых в весенний период. К препаратам данной группы утеротоников относятся эргометрин и МЭМ. Эргометрин — наиболее известный препарат данной группы алкалоидов с историей более двух тысяч лет. МЭМ представляет собой полусинтетический аналог производного эргометрина. Данные алкалоиды реализуют свое фармакологическое действие через активацию альфа-адренергических, дофаминергических, а также 5HT-рецепторов [44]. Терапевтический эффект препаратов алкалоидов при внутривенном введении проявляется через минуту и продолжается в течение последующих 45 мин, а при внутримышечном — через 2–3 мин, сохраняясь в течение последующих 3 ч [5]. В основе механизма действия всех природных алкалоидов спорыньи лежит их способность повышать базальный тонус матки. Между тем большие дозы алкалоидов могут приводить к очень сильным и длительным сокращениям, контрактуре и тетании матки. Отличительная черта фармакологического эффекта препаратов данной группы заключается в их способности вызывать длительные (в течение 2–3 ч) нормотонические сокращения

всех сегментов матки. В результате маточные сокращения приобретают такую интенсивность, что необходимо дополнительное введение анальгетиков [45].

Длительное применение и передозировка алкалоидов спорыньи могут стать причиной эрготизма и появления таких симптомов, как боли высокой интенсивности, гангрена конечностей и ишемия различных органов и систем, когнитивные расстройства вследствие спазма сосудов. В клинической практике зафиксированы неоднократные случаи неблагоприятного воздействия алкалоидов спорыньи на ССС рожениц. Применение МЭМ также сопровождается повышением артериального давления, которое наиболее выражено в первые 24 ч после родов, а повторное введение препарата может спровоцировать ишемию и некроз сердечной мышцы [23, 46, 47]. Один из таких случаев описали ученые из Тайваня S. Birch и C. Lu (2019): у пациентки внезапно развилась фибрилляция предсердий на фоне внутривенного введения эргометрина для профилактики атонического кровотечения во время кесарева сечения [48]. Другой клинический случай описан в 2016 г.: у больной на фоне внутривенного введения комбинации МЭМ и ОКС развился острый инфаркт миокарда в результате спазма коронарных артерий [49]. Подобные вазоспастические эффекты описаны и ранее (1990): использование МЭМ спровоцировало тотальный спазм трех коронарных артерий [50]. Об этом необходимо помнить при оказании экстренной помощи, когда нередко во имя спасения жизни и остановки кровотечения клиницисты вводят различные комбинации УТП.

Нельзя забывать, что использование препаратов группы алкалоидов сопряжено с высоким риском развития осложнений, связанных с повышением артериального давления (в результате адренергического сосудосуживающего действия), и представляет большую опасность для пациенток с патологией ССС, в первую очередь с гипертензивными расстройствами [51]. Применение эргометрина или МЭМ в дозе 200 мкг для профилактики ПРК, согласно рекомендациям ВОЗ, целесообразно лишь в случае неэффективности ОКС и при отсутствии у пациентки патологии ССС в связи с высоким риском развития артериальной гипертензии [5]. В действующих клинических рекомендациях по профилактике ПРК указаны ограничения для применения МЭМ: преэклампсия/эклампсия и патология ССС [41]. Помимо патологии, указанной в аннотации к препарату, существуют такие противопоказания для применения алкалоидов спорыньи, как беременность, первый период родов, второй период родов до рождения головки плода, гипертиреоз, нарушения функции печени и почек, окклюзионные заболевания коронарных и периферических сосудов, тяжелый синдром Рейно и повышенная чувствительность к эргометрину [51].

При использовании препаратов данной группы возможно появление побочных эффектов: тахикардии

(в некоторых случаях отмечена и брадикардия), тошноты, рвоты, галлюцинаций, головной боли и головокружения, шума в ушах, повышенного потоотделения, диспноэ, отека легких, диареи, боли в животе, кожной сыпи [51]. Особенностью применения МЗМ в отдаленном периоде является способность снижать секрецию гормона пролактина, что приводит к снижению отделения молока в послеродовом периоде.

Из-за возможности вызывать сильные сокращения миометрия во всех отделах матки алкалоиды не назначают для усиления родовой деятельности, но они могут быть использованы для профилактики возникновения ПРК. По данным обновленного Кокрейновского обзора (2018), профилактическое применение алкалоидов спорыньи способствует уменьшению средней кровопотери, повышению уровня гемоглобина в крови матери, а также снижению потребности в других утеротониках. При назначении препаратов эргометрина следует помнить, что он неустойчив к воздействию солнечного света — под прямыми лучами быстро теряет свою активность [51].

### Анализ эффективности и условий применения мизопростола

МЗП является синтетическим аналогом эндогенного простагландина  $E_1$ , впервые синтезированным в 1993 г. Простагландины — производные эссенциальных жирных кислот, синтезируемых из арахидоновой кислоты в различных типах клеток, обладающих широким спектром активности. Природные простагландины малоустойчивы в организме и при использовании их в качестве ЛС оказывают множество побочных эффектов. Их утеротонические свойства были обнаружены совершенно случайно: когда беременным назначали МЗП с целью лечения пептической язвы, у женщин были зафиксированы выкидыши на различных сроках беременности. После этого открытия аналог простагландина в гинекологии долгое время применяли лишь для предотвращения нежелательной беременности, но со временем была доказана его эффективность в отношении гипотонического кровотечения. Свой фармакологический эффект МЗП реализует через специфические простагландиновые рецепторы в миометрии матки. Препарат при взаимодействии с рецепторами  $EP_1$  и  $EP_3$  способствует открытию мембранных кальциевых каналов, что влечет за собой повышение концентрации внутриклеточного кальция и, как следствие, сокращение мышечных волокон матки [52].

Для профилактики гипотонического ПРК МЗП рекомендован для перорального приема в дозировке 200 или 400 мкг, его фармакологический эффект развивается через 9–15 мин [5]. Если рассматривать вопрос эффективности МЗП в отношении ПРК, то, по данным систематического обзора отечественных и зарубежных

исследователей, данный препарат оказался более эффективным, чем ОКС [53]. Однако побочные эффекты при применении МЗП более выражены, что связано с политропным действием простагландинов на все ткани и органы женского организма. Существуют разные мнения по оценке эффективности МЗП. Ученые из Пакистана (2016) при сравнении лечебного эффекта от перорального применения МЗП и внутримышечного введения ОКС в третьем периоде родов не выявили статистически значимых различий [52]. Сравнительное исследование других ученых показало, что использование вагинального МЗП многократно превосходит эффективность внутривенного введения ОКС при развитии ПРК у женщин с внутриутробной гибелью плода во II триместре [44].

Среди побочных эффектов, развивающихся при применении МЗП, отмечены тошнота, рвота, диарея, боли внизу живота, связанные с сокращениями миометрия, дисменорея, полименорея, аллергические реакции, изменение массы тела, астения, повышенная утомляемость и крайне редко судороги (особенно у женщин в пери- и постменопаузальном возрасте) [5, 52]. Противопоказанием к применению являются выраженные нарушения функции печени, воспалительные заболевания кишечника, беременность, период лактации, тяжелая почечная недостаточность, энтерит, детский и подростковый возраст до 18 лет и повышенная чувствительность к данному ЛС [52].

В большинстве стран МЗП не включен в регистры основных ЛС, несмотря на рекомендации ВОЗ об использовании данного препарата как средства профилактики (2011) и лечения ПРК (2015). Однако обновленные клинические рекомендации РФ (2019) допускают использование препарата при ПРК по решению врачебной комиссии [43, 53]. На сегодняшний день МЗП в мировой практике служит примером препарата, применение которого обосновано принципами доказательной медицины (EBM), но его не рекламируют ни производители, ни дистрибьюторы (ввиду низкой стоимости), хотя он способен значительно снизить частоту материнской смертности от ПРК [53]. При этом японские исследователи Y. Yajū и соавт. (2013) считают, что женщинам, получившим ОКС, дополнительное применение МЗП не приносит никакой пользы [54].

Нередко с целью предотвращения развития и остановки ПРК клиницисты прибегают к сочетанию нескольких препаратов. Специалисты ВОЗ, как отмечено выше, рекомендуют внутримышечное введение комбинации только фиксированных доз ОКС и эргометрина (5 МЕ/500 мкг) при отсутствии у роженицы артериальной гипертензии. Данная комбинация может быть назначена лишь в тех случаях, когда изолированное использование ОКС не представляется возможным или его качество вызывает большие сомнения. Метаанализ, проведенный китайскими учеными J. Tan и соавт. (2016)

и посвященный сравнительной оценке эффективности МЗП и комбинации эргометрина и ОКС в отношении профилактики ПРК с участием 4034 женщин с ПРК, показал, что уровень ПРК [7,6 % против 4,2 %; относительный риск (ОР) 1,81; 95 % доверительный интервал (ДИ) (1,40; 2,35);  $p < 0,01$ ], потребность в дополнительной утеротонической терапии [19,2 % по сравнению с 10,5 %; ОР 1,83; 95 % ДИ (1,57; 2,14);  $p < 0,01$ ] для группы пациентов, получавших МЗП, были значительно выше, чем в группе пациентов, получавших эргометрин и ОКС [55]. Однако между группами не было существенной разницы в величине кровопотери [0,5 % против 1,4 %; ОР 0,33; 95 % ДИ (0,15; 0,76);  $p < 0,01$ ]. Полученные данные позволили сделать вывод, что МЗП характеризуется большой эффективностью для профилактики ПРК, а его пероральное применение возможно лишь в условиях отсутствия квалифицированного специалиста (врача — акушера-гинеколога), который может произвести инъекцию более эффективного УТП [57].

Об ограниченных возможностях МЗП знают все оперирующие акушеры-гинекологи. Для этого приводим цитату из стандартов Британского Королевского общества акушеров-гинекологов (2009): «Мизопростол не такой эффективный, как ОКС, но когда ОКС не действует, то можно применять МЗП, в частности, при ведении домашних родов» [56, 57]. МЗП также способен терять свою фармакологическую активность при воздействии влаги [32, 33].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maswime S., Buchmann E. A systematic review of maternal near miss and mortality due to postpartum hemorrhage // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2017. Vol. 137. No. 1. P. 1–7. doi: 10.1002/ijgo.12096
2. Баяв О.Р., Давыдов А.И. Послеродовое кровотечение: акушерская тактика и интенсивная терапия // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2011. Т. 10. № 6. С. 65–69.
3. Ziganshin A.M., Mudrov V.A., Lyapunov A.K. Determination of the volume of early hypotonic hemorrhage by 3d modeling of ultrasound investigation results // *Biomedical Engineering.* 2020. Vol. 54. No. 3. P. 169–173. doi: 10.1007/s10527-020-09997-z
4. Nyflot L.T., Sandven I., Stray-Pedersen B. et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017. Vol. 17. No. 1. P. 17. doi: 10.1186/s12884-016-1217-0
5. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization, 2018 [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277276/9789241550420-eng.pdf?ua=1>
6. Яролинская М.И., Хобец В.В. Роль окситоцина в патогенезе эндометриоза: различные грани проблемы // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019. Т. 68. № 3. С. 89–98. doi: 10.17816/JOWD68389-98
7. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н., Анисимов К.Ю. Окситоциновые рецепторы (обзор литературы). Часть 1 // *Вестник*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, единственным препаратом первой линии для профилактики и лечения ПРК на сегодня остается ОКС. Несмотря на недостатки — развитие десенситизации ОМР при длительной инфузии, неустойчивость в окружающей среде и потеря эффективности при нарушении холодовой цепи, он оказывает наилучшее с точки зрения дозы, продолжительности и пути введения воздействие на миометрий в разные сроки беременности. Потребность в препаратах ОКС с заданными терапевтическими свойствами, минимальными побочными эффектами, оптимальными путями введения и условиями хранения неимоверно высока, что обуславливает проведение разработок и поиск новых ЛС на основе синтетических аналогов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Источником финансирования являются личные материальные средства авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** А.М. Зиганшин — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи. И.И. Бекташева — анализ отечественных и зарубежных литературных источников. В.А. Мудров — концепция и дизайн исследования.

- Уральской медицинской академической науки. 2018. Т. 15. № 3. С. 470–475. doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487
8. Kimura T., Takemura M., Nomura S. et al. Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium // *Endocrinology.* 1996. Vol. 137. No. 2. P. 780–785. doi: 10.1210/endo.137.2.8593830
9. Fuchs A.R., Fuchs F., Husslein P. et al. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984. Vol. 150. No. 6. P. 734–741. doi: 10.1016/0002-9378(84)90677-x
10. Yulia A., Johnson M.R. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways // *Minerva Ginecol.* 2014. Vol. 66. No. 3. P. 267–280.
11. Robinson C., Schumann R., Zhang P., Young R.C. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 188. No. 2. P. 497–502. doi: 10.1067/mob.2003.22
12. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н., Анисимов К.Ю. Окситоциновые рецепторы. (Обзор литературы). Часть 2 // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2018. Т. 15. № 4. С. 625–640. doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-625-640
13. Heesen M., Carvalho B., Carvalho J.C.A. et al. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section // *Anaesthesia.* 2019. Vol. 74. No. 10. P. 1305–1319. doi: 10.1111/anae.14757
14. Seng J. Posttraumatic oxytocin dysregulation: Is it a link among posttraumatic self disorders, posttraumatic stress disorder,

- and pelvic visceral dysregulation conditions in women? // *J. Trauma Dissociation*. 2010. Vol. 11. No. 4. P. 387–406. doi: 10.1080/15299732.2010.496075
15. Alotaibi M.F. Effects of intermittent and continuous oxytocin exposure on myometrial contractile activity in term-pregnant rats *in vitro* // *Reprod. Sci.* 2020. Vol. 27. No. 4. P. 1024–1029. doi: 10.1007/s43032-019-00104-6
16. Talati C., Carvalho J.C.A., Luca A., Balki M. The effect of intermittent oxytocin pretreatment on oxytocin-induced contractility of human myometrium *in vitro* // *Anesth. Analg.* 2019. Vol. 128. No. 4. P. 671–678. doi: 10.1213/ANE.0000000000002834
17. Balki M., Ramachandran N., Lee S., Talati C. The recovery time of myometrial responsiveness after oxytocin-induced desensitization in human myometrium *in vitro* // *Anesth. Analg.* 2016. Vol. 122. No. 5. P. 1508–1515. doi: 10.1213/ANE.0000000000001268
18. Wu Y., Wang H., Wu Q.Y. et al. A meta-analysis of the effects of intramuscular and intravenous injection of oxytocin on the third stage of labor // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020. Vol. 301. No. 3. P. 643–653. doi: 10.1007/s00404-020-05467-9
19. Adnan N., Conlan-Trant R., McCormick C. et al. Intramuscular versus intravenous oxytocin to prevent postpartum haemorrhage at vaginal delivery: randomised controlled trial // *BMJ*. 2018. No. 362. P. k3546. doi: 10.1136/bmj.k3546
20. Дегтярев Е.Н., Шифман Е.М., Тихова Г.П. и др. Окситоцин как фактор риска развития ишемии миокарда // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018. Т. 17. № 4. С. 5–10. doi: 10.20953/1726-1678-2018-4-5-10
21. 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 Neonatal. Med.* 2017. Vol. 30. No. 7. P. 759–766. doi: 10.1080/14767058.2016.1186162
22. Pantoja T., Abalos E., Chapman E. et al. Oxytocin for preventing postpartum haemorrhage (PPH) in non-facility birth settings // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. No. 4. P. CD011491. doi: 10.1002/14651858.CD011491.pub2
23. Rabow S., Hjorth U., Schönbeck S., Olofsson P. Effects of oxytocin and anaesthesia on vascular tone in pregnant women: a randomised double-blind placebo-controlled study using non-invasive pulse wave analysis // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018. Vol. 18. No. 1. P. 453. doi: 10.1186/s12884-018-2029-1
24. Kovacheva V.P., Soens M.A., Tsen L.C. A randomized, double-blinded trial of a “Rule of Threes” algorithm versus continuous infusion of oxytocin during elective cesarean delivery // *Anesthesiology*. 2015. Vol. 123. No. 1. P. 92–100. doi: 10.1097/ALN.0000000000000682
25. Воскресенский С.Л., Шилкина Е.В., Зеленко Е.Н., Федосеева Н.А. Гиперстимуляция маточной активности — фактор риска гипоксии плода и новорожденного // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2012. Т. 23. № 5. С. 255–258.
26. Шифман Е.М., Куликов А.В., Кругова Л.В. и др. Безопасность применения утеротоников: что должен знать анестезиолог-реаниматолог? // *Анестезиология и реаниматология*. 2017. Т. 62. № 3. С. 220–224. doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-3-220-224
27. Cardaillac C., Rua C., Simon E.G., El-Hage W. L'ocytocine et la dépression du post-partum [Oxytocin and postpartum depression] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2016. Vol. 45. No. 8. P. 786–795. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.05.002
28. De Winter S., Vanbrabant P., Vi N.T. et al. Impact of temperature exposure on stability of drugs in a real-world out-of-hospital setting // *Ann. Emerg. Med.* 2013. Vol. 62. No. 4. P. 380–387. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.04.018
29. World Health Organization. Oxytocin: adopted text for the international pharmacopoeia: final text for addition to the international pharmacopoeia (June 2010). 4<sup>th</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 2010 [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: <https://docplayer.net/23855577-Oxytocin-adopted-text-for-the-international-pharmacopoeia-final-text-for-addition-to-the-international-pharmacopoeia-june-2010.html>
30. Torloni M.R., Gomes Freitas C., Kartoglu U.H. et al. Quality of oxytocin available in low- and middle-income countries: a systematic review of the literature // *BJOG*. 2016. Vol. 123. No. 13. P. 2076–2086. doi: 10.1111/1471-0528.13998
31. Zhu C., Estrada M., White J., Lal M. Heat-stable sublingual oxytocin tablets as a potential needle-free approach for preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings // *Drug Deliv. Transl. Res.* 2018. Vol. 8. No. 3. P. 853–856. doi: 10.1007/s13346-017-0471-7
32. Hagen N., Bizimana T., Kayumba P.C. et al. Stability of oxytocin preparations in Malawi and Rwanda: stabilizing effect of chlorbutanol // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020. Vol. 103. No. 5. P. 2129–2141. doi: 10.4269/ajtmh.20-0255
33. World Health Organisation. Quality of misoprostol products // *WHO Drug Inf.* 2016. Vol. 30. No. 1. P. 35–39 [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: [https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO\\_DI\\_30-1\\_Quality.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_30-1_Quality.pdf?ua=1)
34. Malm M., Madsen I., Kjellström J. Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries // *J. Pept. Sci.* 2018. Vol. 24. No. 6. P. e3082. doi: 10.1002/psc.3082
35. Muggleton E. Oxytocin study raises concerns about carbetocin use // *Anesthesia and Analgesia*. 2018. Vol. 126. No. 4. P. 1423. doi: 10.1213/ANE.0000000000002710
36. Cole N.M., Carvalho J.C., Erik-Soussi M. et al. In vitro comparative effect of carbetocin and oxytocin in pregnant human myometrium with and without oxytocin pretreatment // *Anesthesiology*. 2016. Vol. 124. No. 2. P. 378–386. doi: 10.1097/ALN.0000000000000940
37. Voon H.Y., Suharjo H.N., Shafie A.A., Bujang M.A. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 57. No. 3. P. 332–339. doi: 10.1016/j.tjog.2018.04.002
38. Amornpetchakul P., Lertbunnaphong T., Boriboonhiransarn D. et al. Intravenous carbetocin versus intravenous oxytocin for preventing atonic postpartum hemorrhage after normal vaginal delivery in high-risk singleton pregnancies: a triple-blind randomized controlled trial // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018. Vol. 298. No. 2. P. 319–327. doi: 10.1007/s00404-018-4806-5
39. Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В. Препараты на пути рутинного применения карбетоцина // *Вестник акушерской анестезиологии*. 2020. № 6(32). С. 14–15 [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: [https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2020/07/32\\_06\\_2020.pdf](https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2020/07/32_06_2020.pdf). doi: 10.24411/2686-8032-2020-00017
40. 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.* 2018. Vol. 379. No. 8. P. 743–752. doi: 10.1056/NEJMoa1805489

41. Баблюян А.Г., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю. и др. Профилактика акушерских кровотечений у пациенток групп высокого риска. Современная лечебная тактика // *Проблемы репродукции.* 2019. Т. 25. № 5. С. 100–109. doi: 10.17116/repro201925051

42. James A.H., Cooper D.L., Paidas M.J. Hemostatic assessment, treatment strategies, and hematology consultation in massive postpartum hemorrhage: results of a quantitative survey of obstetrician-gynecologists // *Int. J. Womens Health.* 2015. Vol. 7. P. 873–881. doi: 10.2147/IJWH.S89573

43. Клинические рекомендации (протокол лечения) № 15-4/10/2-2535 «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях», утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации 26 марта 2019 г. [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72186142/>

44. Gallos I.D., Coomarasamy A. Carbetocin: worth the extra expense? // *Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol.* 2019. Vol. 61. P. 55–65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.04.001

45. Abediasl Z., Sheikh M., Pooransari P. et al. Vaginal misoprostol versus intravenous oxytocin for the management of second-trimester pregnancies with intrauterine fetal death: A randomized clinical trial // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2016. Vol. 42. No. 3. P. 246–251. doi: 10.1111/jog.12910

46. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхай В.Б. Фармакотерапия массивных акушерских кровотечений // *Акушерство и гинекология.* 2010. № 4. С. 3–10.

47. Liabsuetrakul T., Choobun T., Peeyananjarassri K. et al. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 6. No. 6. P. CD005456. doi: 10.1002/14651858.CD005456.pub3

48. Birch S., Lu C. Ergometrine-induced atrial fibrillation at caesarean section // *BMJ Case Rep.* 2019. Vol. 12. No. 2. P. e226747. doi: /10.1136/bcr-2018-226747

49. Письменский С.В., Пырегов А.В., Голубева О.А. Инфаркт миокарда после операции кесарева сечения при спинальной анестезии на фоне применения метилэргометрина и окситоцина (клиническое наблюдение) // *Тольяттинский медицинский консилиум.* 2016. № 5-6. С. 59–62.

50. Danchin N., Selton-Suty C., Juilliere Y. et al. Methylelrgometrine-induced coronary artery spasm causing total occlusion of all three coronary arteries // *Eur. Heart J.* 1990. Vol. 11. No. 12. P. 1127–1129. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059655

51. Bilgin Z., Kömürçü N. Comparison of the effects and side effects of misoprostol and oxytocin in the postpartum period: A systematic review // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 58. No. 6. P. 748–756. doi: 10.1016/j.tjog.2019.09.004

52. Aziz S., Kazi S., Haq G., Soomro N. Oral misoprostol versus oxytocin in the management of third stage of labour // *J. Pak Med. Assoc.* 2014. Vol. 64. No. 4. P. 428–432.

53. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Савенкова И.В. Мизопро- стол – профилактика и лечение послеродовых кровотечений (по материалам Конгресса FIGO – 2018) // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* 2018. Т. 6. № 3. С. 30–33. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13904

54. Yaju Y., Kataoka Y., Eto H. et al. Prophylactic interventions after delivery of placenta for reducing bleeding during the postnatal period // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. No. 11. P. CD009328. doi: 10.1002/14651858.CD009328.pub2

55. Tan J., Cao Q., He G.L. et al. Misoprostol versus ergometrine-oxytocin for preventing postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Evid. Based Med.* 2016. Vol. 9. No. 4. P. 194–204. doi: 10.1111/jebm.12201

56. Mavrides E., Allard S., Chandrharan E. et al. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage // *VJOG.* 2016. Vol. 124. No. 5. P. e106–e149. doi: 10.1111/1471-0528.14178

57. Синчихин С.П., Сарбасова А.Е., Мамиев О.Б., Степанян Л.В. Современные аспекты профилактики повышенной кровопотери при кесаревом сечении // *Акушерство и гинекология.* 2018. № 4. С. 16–20. doi: 10.18565/aig.2018.4.16-20

## REFERENCES

1. Maswime S, Buchmann E. A systematic review of maternal near miss and mortality due to postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;137(1):1–7. doi: 10.1002/ijgo.12096

2. Baev OR, Davydov AI. Poslerodovoe krvotochenie: akusherskaya taktika i intensivnaya terapiya. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2011;10(6):65–69. (In Russ.)

3. Ziganshin AM, Mudrov VA, Lyapunov AK. Determination of the volume of early hypotonic hemorrhage by 3d modeling of ultrasound investigation results. *Biomedical Engineering.* 2020;54(3):169–173. doi: 10.1007/s10527-020-09997-z

4. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: A case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):17. doi: 10.1186/s12884-016-1217-0

5. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 19 Jan 2021]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277276/9789241550420-eng.pdf?ua=1>

6. Yarmolinskaya MI, Khobets VV. The role of oxytocin in the pathogenesis of endometriosis: various aspects of the problem. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2019;68(3):89–98. (In Russ.). doi: 10.17816/JOWD68389-98

7. Tsirkin VI, Trukhina SI, Trukhin AN, Anisimov KYu. Oxytocin receptors (literature review). Pt. 1. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki.* 2018;15(3):470–475. (In Russ.). doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487

8. Kimura T, Takemura M, Nomura S, et al. Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. *Endocrinology.* 1996;137(2):780–785. doi: 10.1210/endo.137.2.8593830

9. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, et al. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(6):734–741. doi: 10.1016/0002-9378(84)90677-x

10. Yulia A, Johnson MR. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. *Minerva Ginecol.* 2014;66(3):267–280.

11. Robinson C, Schumann R, Zhang P, Young RC. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):497–502. doi: 10.1067/mob.2003.22
12. Tsirkin VI, Trukhina SI, Trukhin AN, Anisimov KYu. Oxytocin receptors (literature review). Pt. 2. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoj Akademicheskoi Nauki*. 2018;15(3):625–640. (In Russ.). doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-625-640
13. Heesen M, Carvalho B, Carvalho JCA, et al. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia*. 2019;74(10):1305–1319. doi: 10.1111/anae.14757
14. Seng J. Posttraumatic oxytocin dysregulation: Is it a link among posttraumatic self disorders, posttraumatic stress disorder, and pelvic visceral dysregulation conditions in women? *J Trauma Dissociation*. 2010;11(4):387–406. doi: 10.1080/15299732.2010.496075
15. Alotaibi MF. Effects of intermittent and continuous oxytocin exposure on myometrial contractile activity in term-pregnant rats *in vitro*. *Reprod Sci*. 2020;27(4):1024–1029. doi: 10.1007/s43032-019-00104-6
16. Talati C, Carvalho JCA, Luca A, Balki M. The effect of intermittent oxytocin pretreatment on oxytocin-induced contractility of human myometrium *in vitro*. *Anesth Analg*. 2019;128(4):671–678. doi: 10.1213/ANE.0000000000002834
17. Balki M, Ramachandran N, Lee S, Talati C. The recovery time of myometrial responsiveness after oxytocin-induced desensitization in human myometrium *in vitro*. *Anesth Analg*. 2016;122(5):1508–1515. doi: 10.1213/ANE.0000000000001268
18. Wu Y, Wang H, Wu QY, et al. A meta-analysis of the effects of intramuscular and intravenous injection of oxytocin on the third stage of labor. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(3):643–653. doi: 10.1007/s00404-020-05467-9
19. Adnan N, Conlan-Trant R, McCormick C, et al. Intramuscular versus intravenous oxytocin to prevent postpartum haemorrhage at vaginal delivery: randomised controlled trial. *BMJ*. 2018;362:k3546. doi: 10.1136/bmj.k3546
20. Degtyarev EN, Shifman EM, Tikhova GP, et al. Oxytocin as a risk factor for developing myocardial ischemia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(4):5–10. (In Russ.). doi: 10.20953/1726-1678-2018-4-5-10
21. 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 Neonatal Med*. 2017;30(7):759–766. doi: 10.1080/14767058.2016.1186162
22. Pantoja T, Abalos E, Chapman E, et al. Oxytocin for preventing postpartum haemorrhage (PPH) in non-facility birth settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011491. doi: 10.1002/14651858.CD011491.pub2
23. Rabow S, Hjorth U, Schönbeck S, Olofsson P. Effects of oxytocin and anaesthesia on vascular tone in pregnant women: A randomised double-blind placebo-controlled study using non-invasive pulse wave analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):453. doi: 10.1186/s12884-018-2029-1
24. Kovacheva VP, Soens MA, Tsen LC. A randomized, double-blinded trial of a “Rule of Threes” algorithm versus continuous infusion of oxytocin during elective cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2015;123(1):92–100. doi: 10.1097/ALN.0000000000000682
25. Voskresenskiy SL, Shilkina EV, Zelenko EN, Fedoseeva NA. Giperstimuljacija matochnoj aktivnosti – faktor riska gipoksii ploda i novorozhdennogo. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2012;2(5):255–258. (In Russ.)
26. Shifman EM, Kulikov AV, Krugova LV, et al. Safety of uterotonics: what anaesthesiologist should know about them? *Anesthesiology and Reanimatology*. 2017;62(3):220–224. (In Russ.). doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-3-220-224
27. Cardaillac C, Rua C, Simon EG, El-Hage W. L'ocytocine et la dépression du post-partum [Oxytocin and postpartum depression]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(8):786–795. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.05.002
28. De Winter S, Vanbrabant P, Vi NT, et al. Impact of temperature exposure on stability of drugs in a real-world out-of-hospital setting. *Ann Emerg Med*. 2013;62(4):380–387. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.04.018
29. World Health Organization. Oxytocin: adopted text for the international pharmacopoeia: final text for addition to the international pharmacopoeia (June 2010). 4<sup>th</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 19 Jan 2021]. Available from: <https://docplayer.net/23855577-Oxytocin-adopted-text-for-the-international-pharmacopoeia-final-text-for-addition-to-the-international-pharmacopoeia-june-2010.html>
30. Torloni MR, Gomes Freitas C, Kartoglu UH, et al. Quality of oxytocin available in low- and middle-income countries: a systematic review of the literature. *BJOG*. 2016;123(13):2076–2086. doi: 10.1111/1471-0528.13998
31. Zhu C, Estrada M, White J, Lal M. Heat-stable sublingual oxytocin tablets as a potential needle-free approach for preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Drug Deliv Transl Res*. 2018;8(3):853–856. doi: 10.1007/s13346-017-0471-7
32. Hagen N, Bizimana T, Kayumba PC, et al. Stability of oxytocin preparations in Malawi and Rwanda: stabilizing effect of chlorobutanol. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(5):2129–2141. doi: 10.4269/ajtmh.20-0255
33. World Health Organisation. Quality of misoprostol products. WHO Drug Inf. 2016;30(1):35–39 [cited 19 Jan 2021]. Available from: [https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO\\_DI\\_30-1\\_Quality.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_30-1_Quality.pdf?ua=1)
34. Malm M, Madsen I, Kjellström J. Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries. *J Pept Sci*. 2018;24(6):e3082. doi: 10.1002/psc.3082
35. Muggleton E. Oxytocin study raises concerns about carbetocin use. *Anesthesia and Analgesia*. 2018;126(4):1423. doi: 10.1213/ANE.0000000000002710
36. Cole NM, Carvalho JC, Erik-Soussi M, et al. *In vitro* comparative effect of carbetocin and oxytocin in pregnant human myometrium with and without oxytocin pretreatment. *Anesthesiology*. 2016;124(2):378–386. doi: 10.1097/ALN.0000000000000940
37. Voon HY, Suharjo HN, Shafie AA, Bujang MA. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(3):332–339. doi: 10.1016/j.tjog.2018.04.002
38. Amornpetchakul P, Lertbunnaphong T, Boriboonhiransarn D, et al. Intravenous carbetocin versus intravenous oxytocin for preventing atonic postpartum hemorrhage after normal vaginal

delivery in high-risk singleton pregnancies: a triple-blind randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(2):319–327. doi: 10.1007/s00404-018-4806-5

39. Ronenson AM, Shifman EM, Kulikov AV. Pregrady na puti rutinnogo primeneniya karbetotsina. *Vestnik akusherskoy anesteziologii*. 2020;6(32):14–15 [cited 2021 Jan 19]. Available from: [https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2020/07/32\\_06\\_2020.pdf](https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2020/07/32_06_2020.pdf). (In Russ.). doi: 10.24411/2686-8032-2020-00017

40. Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH, et al.; WHO CHAMPION Trial Group. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth. *N Engl J Med*. 2018;379(8):743–752. doi: 10.1056/NEJMoa1805489

41. Babloyan AG, Tsakhilova SG, Sakvarelidze NYu, et al. Profilaktika akusherskikh krovotечeniy u patsientok grupp vysokogo riska. Sovremennaya lechebnaya taktika. *Problemy reproduktivnoy*. 2019;25(5):100–109. (In Russ.). doi: 10.17116/repro201925051

42. James AH, Cooper DL, Paidas MJ. Hemostatic assessment, treatment strategies, and hematology consultation in massive postpartum hemorrhage: results of a quantitative survey of obstetrician-gynecologists. *Int J Womens Health*. 2015;7:873–881. doi: 10.2147/IJWH.S89573

43. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) № 15-4/10/2-2535 "Profilaktika, algoritm vedeniya, anesteziya i intensivnaya terapiya pri poslerodovoykh krovotечeniyakh", utverzhennyye Ministerstvom zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii 26 March 2019 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72186142/>. (In Russ.)

44. Gallos ID, Coomarasamy A. Carbetocin: Worth the extra expense? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;61:55–65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.04.001

45. Abediasl Z, Sheikh M, Pooransari P, et al. Vaginal misoprostol versus intravenous oxytocin for the management of second-trimester pregnancies with intrauterine fetal death: A randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(3):246–251. doi: 10.1111/jog.12910

46. Momot AP, Molchanova IV, Tskhai BV. Pharmacotherapy for massive obstetric hemorrhage *Obstetrics and Gynecology*. 2010;4:3–10. (In Russ.)

47. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, et al. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of la-

bour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD005456. doi: 10.1002/14651858.CD005456.pub3

48. Birch S, Lu C. Ergometrine-induced atrial fibrillation at caesarean section. *BMJ Case Rep*. 2019;12(2):e226747. doi: 10.1136/bcr-2018-226747

49. Pis'menskiy SV, Pyregov AV, Golubeva OA. Myocardial infraction ater cesarean section under spinal anesthesia during treatment with oxytocin and metilergometrin (clinical observation). *Tol'yattinskiy meditsinskiy konsilium*. 2016;(5-6):59–62. (In Russ.)

50. Danchin N, Selton-Suty C, Juilliere Y, et al. Methylergometrine-induced coronary artery spasm causing total occlusion of all three coronary arteries. *Eur Heart J*. 1990;11(12):1127–1129. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059655

51. Bilgin Z, Kömürçü N. Comparison of the effects and side effects of misoprostol and oxytocin in the postpartum period: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(6):748–756. doi: 10.1016/j.tjog.2019.09.004

52. Aziz S, Kazi S, Haq G, Soomro N. Oral misoprostol versus oxytocin in the management of third stage of labour. *J Pak Med Assoc*. 2014;64(4):428–432

53. Radzinsky VE, Kostin IN, Savenkova IV. Misoprostol — prevention and treatment of postpartum hemorrhage (based on FIGO–2018 Congress). *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6:30–33. (In Russ.). doi: 10.24411/2303-9698-2018-13904

54. Yaju Y, Kataoka Y, Eto H, et al. Prophylactic interventions after delivery of placenta for reducing bleeding during the postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD009328. doi: 10.1002/14651858.CD009328.pub2

55. Tan J, Cao Q, He GL, et al. Misoprostol versus ergometrine-oxytocin for preventing postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Evid Based Med*. 2016;9(4):194–204. doi: 10.1111/jebm.12201

56. Mavrides E, Allard S, Chandraran E, et al. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG*. 2016;124(5):e106–e149. doi: 10.1111/1471-0528.14178

57. Sinchikhin SP, Sarbasova AE, Mamiev OB, Stepanyan LV. Prevention of increased blood loss during caesarean section: current aspects. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(4):16–20. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2018.4.16-20

## ОБ АВТОРАХ

**Айдар Миндиярович Зиганшин**, канд. мед наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>;  
e-mail: zigaidar@yandex.ru

**Ильнара Ильфатовна Бекташева**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9770-5039>;  
e-mail: ibektasheva@gmail.com

\***Виктор Андреевич Мудров**, канд. мед наук, доцент;  
адрес: Россия, 672090, Чита, ул. Горького, д. 39а;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>;  
e-mail: mudrov\_viktor@mail.ru

## AUTHORS INFO

**Aydar M. Ziganshin**, MD, PhD, Assistant Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>;  
e-mail: zigaidar@yandex.ru

**Ilnara I. Bektasheva**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9770-5039>;  
e-mail: ibektasheva@gmail.com

\***Viktor A. Mudrov**, MD, PhD, Associate Professor;  
address: 39A, Gorky Str., Chita, 672090, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>;  
e-mail: mudrov\_viktor@mail.ru