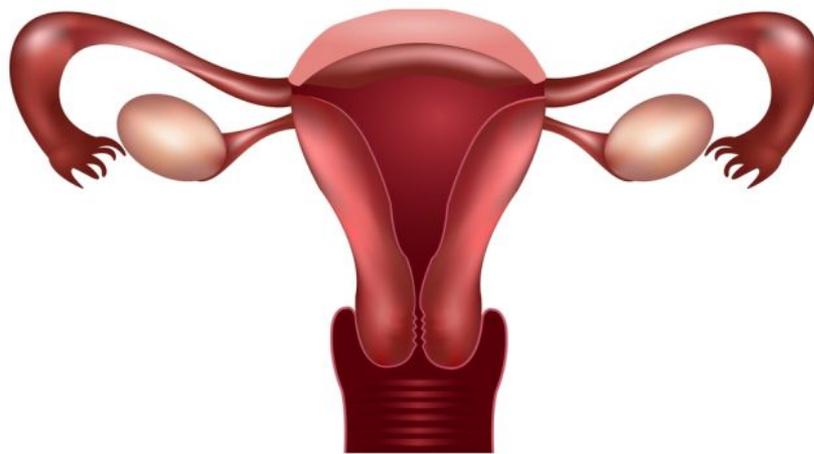


Утеротоники - польза

Куликов Александр Вениаминович



А кто ты такой!



Этиология кровотечений

**Послеродовые гипотонические
кровотечения -70%**

Отслойка плаценты, разрыв матки,
повреждение родовых путей – 20%

Врастание плаценты и
нарушения её отделения -
10%

**Коагулопатия -
1%**



Работа анестезиолога в акушерстве



Условия ограниченных ресурсов («low-resource settings»)





Адам Лоницер (1528 — 1586)

Спорынья, как средство для ускорения родов в 1582 г

Болезнь, чья связь со спорыньёй была долгое время неизвестна, проявлялась в двух характерных формах: гангренозной (*ergotismus gangraenosus*) и судорожной (*ergotismus convulsivus*).

Народные названия эрготизма (от французского *ergot* – спорынья) – такие как «*mal des ardents*», «*ignis sacer*», «священный огонь» или «огонь Св. Антония», относятся к гангренозной форме заболевания.

В 1808 году это лекарство вошло в академическую медицину, благодаря труду американского врача Джона Стирнса, озаглавленному «Отчёт о *Putvis Parturiens*, средстве для ускорения родов»



Пьер Жозеф Пеллетье (1788—1842), первооткрыватель стрихнина и один из основателей химии алкалоидов

1917 – Профессор Артур Штоль создает фармацевтический отдел и начинает исследования в этой области. Он выделяет эрготамин из спорыньи в 1918 г., выпуск которого налажен под торговой маркой Джинерджен в 1921 г.



Исследование лизергиновой кислоты, центрального общего компонента алкалоидов спорыньи, в конечном счёте привело к синтезу LSD-25 в 1938 году.

**Альберт Хóфманн
(1906 - 2008)**



Винсент дю Виньо
1901 –1978 г.

В 1932 осуществил синтез окситоцина (это был первый синтез полипептидного гормона), а в 1952 получил его в кристаллическом виде и установил аминокислотную последовательность.

THE SEQUENCE OF AMINO ACIDS IN OXYTOCIN, WITH A
PROPOSAL FOR THE STRUCTURE OF OXYTOCIN*

BY VINCENT DU VIGNEAUD, CHARLOTTE RESSLER, AND STUART
TRIPPETT

*(From the Department of Biochemistry, Cornell University Medical College,
New York, New York)*

(Received for publication, July 13, 1953)



Нобелевская премия по химии в 1955 г. «за работу с биологически активными соединениями, и прежде всего за впервые осуществленный синтез полипептидного гормона». - Окситоцин



Нобелевская премия по физиологии и медицине 1982 года «за открытия, касающиеся простагландинов и близких к ним биологически активных веществ»

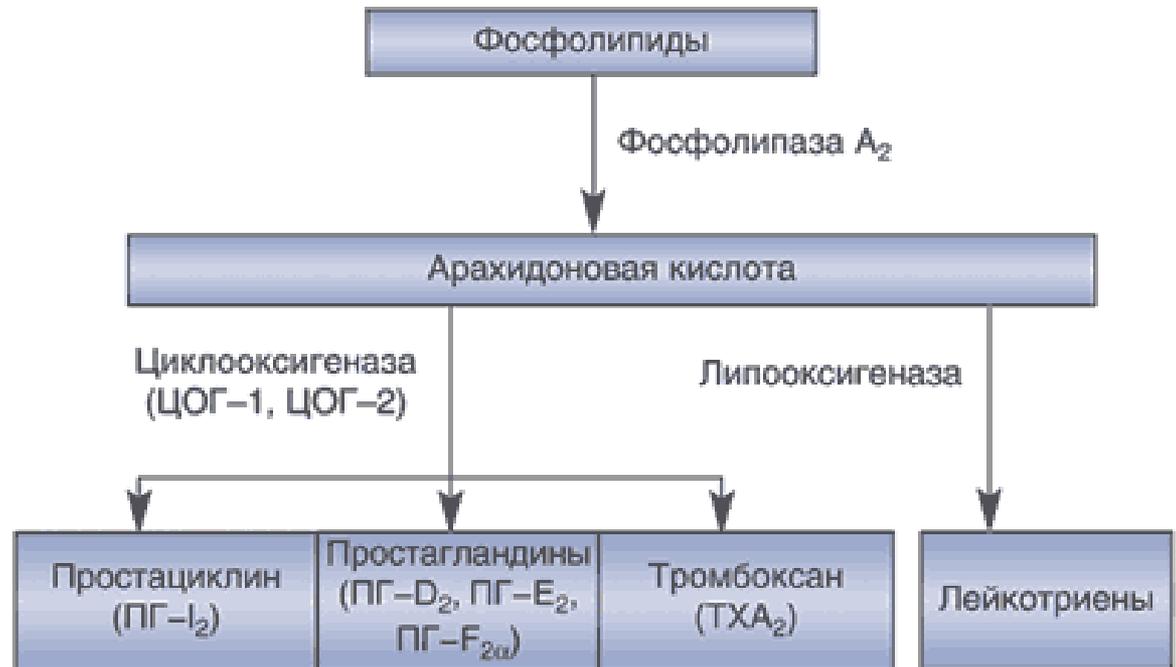
Джон Роберт Вейн



Карл Суне Детлоф Бергстрём



Бенгт Ингемар Самуэльсон



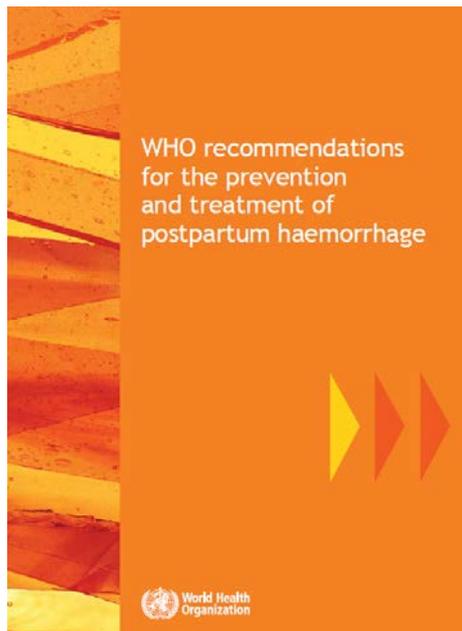
WHO guidelines
for the management of
postpartum haemorrhage
and retained placenta



Table 1. Drug doses for management of PPH

	Oxytocin	Ergometrine/ Methyl-ergometrine	15-Methyl prostaglandin F2a
Dose and route	IV: Infuse 20 units in 1 l IV fluids at 60 drops per minute	IM or IV (slowly): 0.2 mg	IM: 0.25 mg
Continuing dose	IV: Infuse 20 units in 1 l IV fluids at 40 drops per minute	Repeat 0.2 mg IM after 15 minutes If required, give 0.2 mg IM or IV (slowly every 4 hours	0.25 mg every 15 minutes
Maximum dose	Not more than 3 l of IV fluids containing oxytocin	5 doses (Total 1.0 mg)	8 doses (Total 2 mg)
Precautions/ contraindications	Do not give as an IV bolus	Pre-eclampsia, hypertension, heart disease	Asthma

Prostaglandin F2a should not be given intravenously. It may be fatal. *Managing complications in pregnancy and childbirth*. Geneva, World Health Organization, 2000, page 5-28, table 5-8.



Профилактика гипотонического кровотечения

1. The use of uterotonics for the prevention of PPH during the third stage of labour is recommended for all births. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)
2. Oxytocin (10 IU, IV/IM) is the recommended uterotonic drug for the prevention of PPH. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)
3. In settings where oxytocin is unavailable, the use of other injectable uterotonics (if appropriate ergometrine/methylergometrine or the fixed drug combination of oxytocin and ergometrine) or oral misoprostol (600 µg) is recommended. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)
4. In settings where skilled birth attendants are not present and oxytocin is unavailable, the administration of misoprostol (600 µg PO) by community health care workers and lay health workers is recommended for the prevention of PPH. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)

Лечение гипотонического кровотечения

13. Intravenous oxytocin alone is the recommended uterotonic drug for the treatment of PPH. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)
14. If intravenous oxytocin is unavailable, or if the bleeding does not respond to oxytocin, the use of intravenous ergometrine, oxytocin-ergometrine fixed dose, or a prostaglandin drug (including sublingual misoprostol, 800 µg) is recommended. (Strong recommendation, low-quality evidence)

- **Окситоцин (комбинация «окситоцин+метилэргометрин»)**
- **Метилэргометрин**
- **Мизопростол**



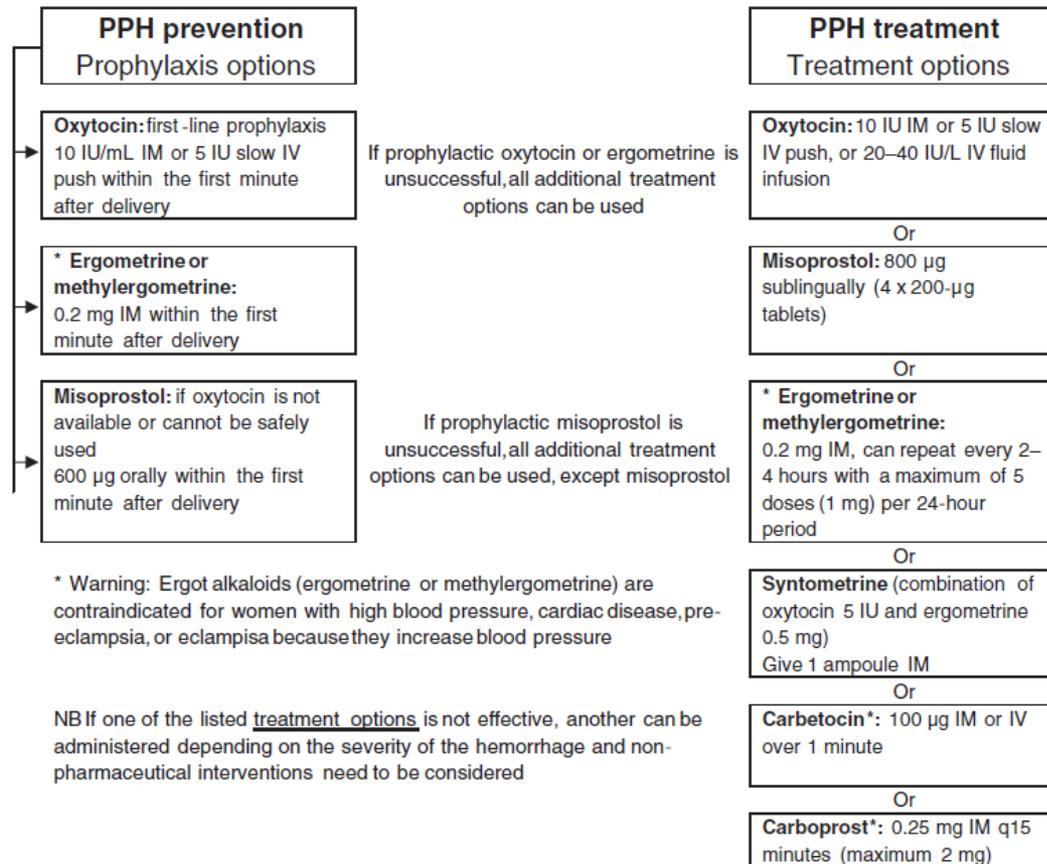
FIGO GUIDELINES

Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings[☆]

FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee

FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee / International Journal of Gynecology and Obstetrics 117 (2012) 108–118

FIGO recommendations Drug regimens for prevention and treatment of PPH



Профилактика гипотонического кровотечения

Активное ведение третьего периода родов

(Active management of the third stage of labour (AMTSL) (Уровень A):

- Опорожнение мочевого пузыря
- Контролируемая тракция пуповины
- Применение утеротоников (**окситоцин, мизопростол, метилэргометрин, карбетоцин**)
- Антифибринолитики (только при высоких факторах риска)

Внутриматочная баллонная тампонада (Уровень B)

Компрессия аорты (Уровень C)

Лечение гипотонического кровотечения

Консервативное лечение

Применение утеротоников (окситоцин, мизопропрост, метилэргометрин)

Антифибринолитики ()

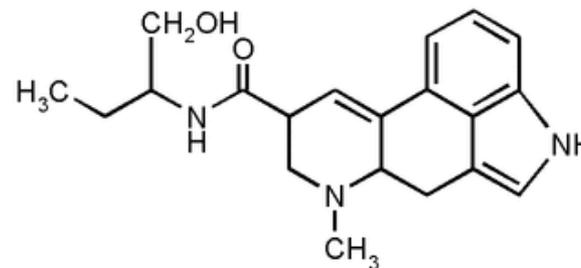
Внутриматочная баллонная тампонада (Уровень В)

Компрессия аорты (Уровень С)

Оперативное лечение:

- Перевязка маточных артерий
- Компрессионные швы на матку
- Перевязка внутренних подвздошных артерий
- Гистерэктомия

Метилэргометрин один из самых эффективных утеротоников и такой же опасный!



Способ применения и дозы

В/в, в/м, п/к. При активном ведении второго периода родов — 0,1–0,2 мг в/в медленно после появления передней части плеча или сразу после выхода ребенка (не позднее).

При родах в условиях общего обезболивания — 0,2 мг.

При атоническом маточном кровотечении — 0,2 мг в/м или 0,1–0,2 мг в/в, возможно повторно — с интервалом 2 ч.

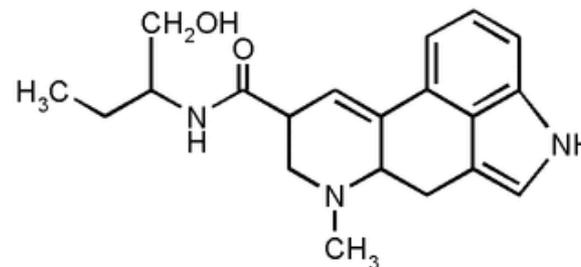
При терапии лохиометры, послеродовых кровотечений, для субинволюции матки, — п/к или в/м по 0,1–0,2 мг до 3 раз в сутки.

При кесаревом сечении — после извлечения ребенка в/в 0,05–0,1 мг или в/м 0,2 мг.

При абортах, после расширения канала шейки матки — в/в 0,1–0,2 мг.

При спонтанных абортах — в/в 0,05–0,1 мг.

Метилэргометрин один из самых эффективных утеротоников и такой же опасный!

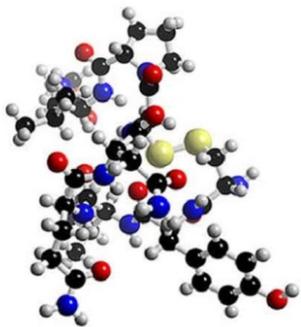


Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, первый период родов, второй период родов до появления головки плода (тоническое сокращение мускулатуры матки может вызвать асфиксию плода), нефропатия, период лактации, **артериальная гипертензия**, облитерирующие заболевания периферических сосудов, сепсис.

Ограничения к применению

ИБС, стеноз митрального клапана, почечная и/или печеночная недостаточность.



ОКСИТОЦИН

- самый распространенный
утеротоник для профилактики и
лечения!!!

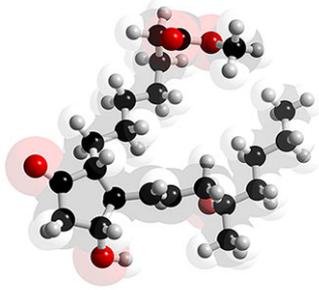


Способ применения и дозы

В/м, в/в (медленно). По 1–3 МЕ; при кесаревом сечении — 5 МЕ; при атоническом кровотечении в/м или п/к — 5–10 МЕ.

Противопоказания

Гиперчувствительность, узкий таз (анатомический и клинический), поперечное и косое положение плода, лицевое предлежание плода, преждевременные роды, угрожающий разрыв матки, состояния с предрасположенностью к разрыву матки (включая травматические роды и операции кесарева сечения в анамнезе), чрезмерное растяжение матки, матка после многократных родов, частичное предлежание плаценты, **маточный сепсис**, инвазивная карцинома шейки матки, гипертонус матки (возникший не в ходе родов), сдавление плода, **артериальная гипертензия**, хроническая почечная недостаточность.



Мизопростол

синтетический аналог - простагландина E1

«off-label» – вне официальных показаний

Показания к применению препарата Мизопростол:

Профилактика и лечение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ на фоне терапии НПВП. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (обострение). Эрозивный гастродуоденит, ассоциирующийся с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки. В комбинации с мифепристоном: прерывание беременности на ранних сроках (до 42 дней аменореи).

Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 13;2:CD003249

Используется 200-400-600-800 мкг ректально

Профилактика кровотечений в акушерстве: старые подходы и новые перспективы.

Многоцентровое рандомизированное исследование в Российской Федерации

Беломестнов Сергей Разумович (Екатеринбург)

Галина Татьяна Владимировна (Москва)

Жилин Андрей Владимирович (Екатеринбург)

Кирбасова Нина Петровна (Москва)

Козыренко Елена Михайловна (Томск)

Куликов Александр Вениаминович (Екатеринбург)

Радзинский Виктор Евсеевич (Москва)

Рымашевский Александр Николаевич (Ростов на Дону)

Холопов Александр Владимирович (Томск)

Шифман Ефим Муневич (Москва)

Цхай Виталий Борисович (Красноярск)

Пабал (карбетоцин)

Международное непатентованное название: карбетоцин

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав на одну ампулу:

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 для инъекций до 1 мл.

Карбетоцин (1-деамино-1-монокарба-[2-0-метилтирозин]-окситоцин) является агонистом окситоцина длительного действия.

Пабал (карбетоцин)

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 вводится 1 раз в/в или в/м только после рождения ребенка. Не следует применять препарат повторно. Во время операции кесарева сечения одна доза препарата Пабал (100 мкг/мл) вводится сразу после извлечения ребенка, желательно до отделения плаценты.

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

Противопоказания к препарату Пабал

- Повышенная чувствительность к карбетоцину, окситоцину или к одному из компонентов препарата
- Период беременности и родов до рождения ребенка.
- нарушения функции печени или почек;
- Серьезные нарушения ССС (нарушения ритма и проводимости);
- Эпилепсия;
- Пабал противопоказан для индукции родов.

Преимущества Пабала (карбетоцина)

- Быстрый и сильный утеротонический эффект (в 8-10 раз сильнее, чем окситоцин)
- Длительное действие, направленное на сокращение миометрия (до 2-х часов)
- Небольшая частота побочных эффектов
- Простота введения - 1 в/венная инъекция
- Быстрая инволюция матки после родов без дополнительного введения утеротоников

Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage (Review)

Su LL, Chong YS, Samuel M



Сравнение карбетоцина, окситоцина и синтометрина



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ПРИКАЗ

Москва

6 ноября 2012



Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при
родоразрешении посредством кесарева сечения

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446) п р и к а з ы в а ю:

Утвердить стандарт специализированной медицинской помощи при родоразрешении посредством кесарева сечения согласно приложению.

Министр

В.И. Скворцова



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ПРИКАЗ

Москва

7 ноября 2012

Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при
кровотечении в связи с предложением плаценты, требующим медицинской
помощи матери

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446) п р и к а з ы в а ю:

Утвердить стандарт специализированной медицинской помощи при кровотечении в связи с предложением плаценты, требующим медицинской помощи матери согласно приложению.

Министр

В.И. Скворцова



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ПРИКАЗ

Москва

4 ноября 2012

Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи
при кровотечении в послеродовом и послеродовом периоде

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446) п р и к а з ы в а ю:

Утвердить стандарт специализированной медицинской помощи при кровотечении в послеродовом и послеродовом периоде.

Министр

В.И. Скворцова



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ПРИКАЗ

Москва

4 ноября 2012

Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи
при преждевременных родах

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446) п р и к а з ы в а ю:

Утвердить стандарт специализированной медицинской помощи при преждевременных родах согласно приложению.

Министр

В.И. Скворцова



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ПРИКАЗ

Москва

4 ноября 2012

Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи
при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446) п р и к а з ы в а ю:

Утвердить стандарт специализированной медицинской помощи при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты согласно приложению.

Министр

В.И. Скворцова

Цель исследования:

Оценить —клиническую эффективность и безопасность препарата «Пабал®» (Карбетоцин) для профилактики кровотечений при абдоминальном родоразрешении пациенток с высоким акушерским и перинатальным риском.

Условия включения в исследование

Условие включения (основное)	Контроль (Окситоцин)		Основная (Пабал)	
	абс	%	абс	%
1. Рубец на матке после операции кесарева сечения (МКБ -O82)	75	41,7	69	25,7
2. Многоплодная беременность (МКБ - O84.2)	9	5	27	16,5
3. Предлежание плаценты (МКБ - O44)	9	5	23	14,3
4. Крупный плод (МКБ - O33.5)	17	9,4	22	13,5
5. Кесарево сечение с консервативной миомэктомией (МКБ - O82, D25)	18	10	8	4,9
6. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (МКБ - O45)	9	5	7	4,3
7. Гипотоническое кровотечение (МКБ -O72)	9	5	7	4,3
ВСЕГО	180	100	163	100

Полученные результаты: оценка объема кровопотери

Группы исследования	Контроль (Окситоцин) (M±m)	Основная («Пабал®» (Карбетоцин) (M±m)	Тест Манна-Уитни
1. Рубец на матке после операции кесарева сечения	677,6 ±68,9	591,6 ± 45,6	p=0,026
2. Многоплодная беременность	877,8±93,9	686,5± 40,9	p= 0,02
3. Предлежание плаценты	1361,1 ±223, 8	836,8 ±70,1	p=0,0076
4. Крупный плод	694,11 ±57,6	558,9±40,3	p=0,016
5. Кесарево сечение с консервативной миомэктомией	972,2 ±77,4	1125,0 ±92,0	p=0,25
6. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1477,7 ± 256,4	1757,1 ±370,2	p=0,53
7. Гипотоническое кровотечение	1777,7± 250,9	1757,1 ±216,9	p=0,95

Коэффициент корреляции (Спирмена) между введением Пабала и объемом кровопотери

Введение пабала	Объем кровопотери	
	Корреляция	
	R Спирмена	Достоверность
Многоплодная беременность	$r = -0,35$	$p = 0,03$
Предлежание плаценты	$r = -0,52$	$p = 0,004$
Рубец на матке после операции кесарева сечения	$r = 0,26$	$p = 0,026$

Дополнительные методы остановки кровотечения

Метод	Контроль (Окситоцин)		Основная (Пабал)	
	абс	%	абс	%
УБТ	36	20	24	14,7
Компрессионные швы	10	5,6	5	3,1
Перевязка маточных сосудов	15	8,3	8	4,9
Ректальное введение простагландинов E1	15	8,3	10	5,6
Перевязка внутренних подвздошных артерий	1	0,55	2	1,2

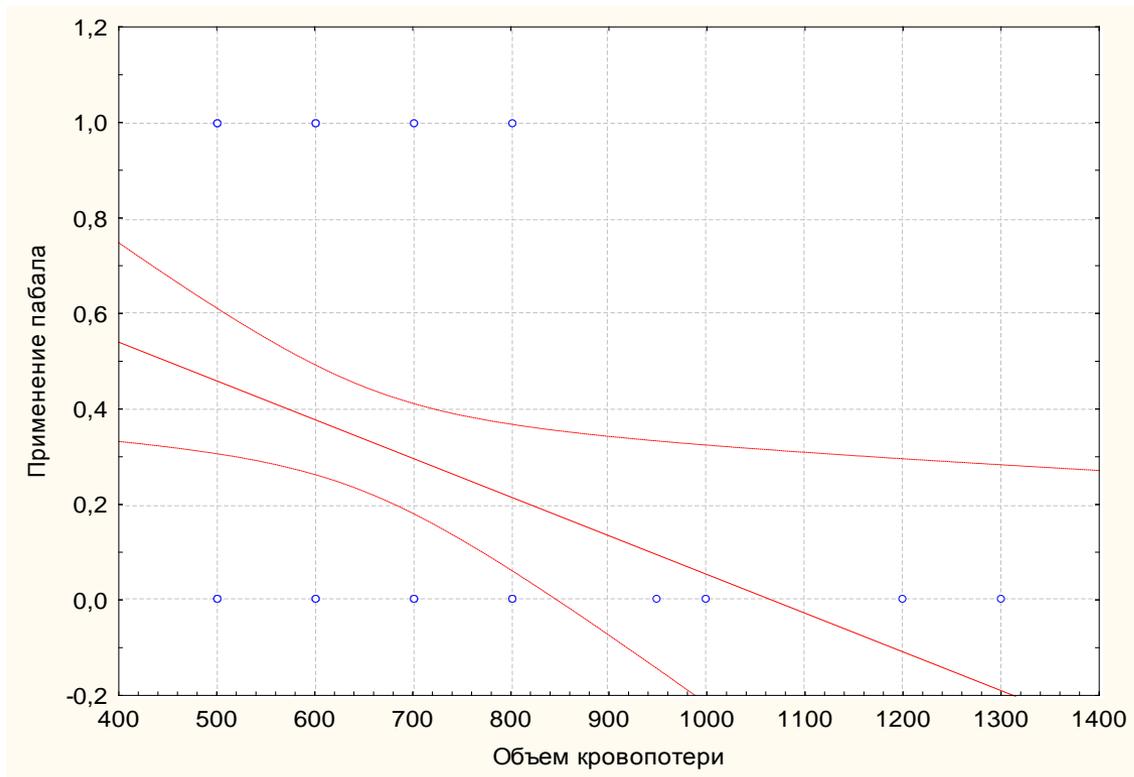


График корреляционного поля объема кровопотери и применения **пабала в группе женщин с рубцом на матке** после операции кесарева сечения

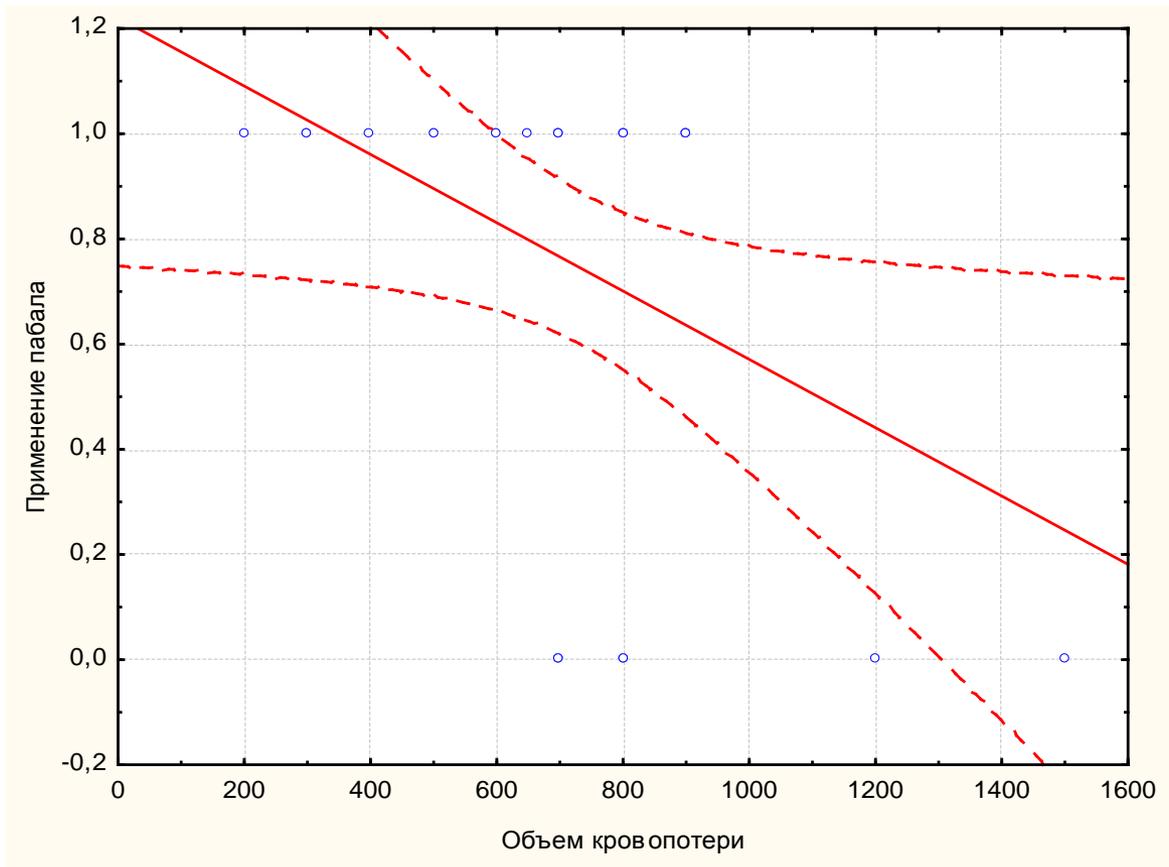


График корреляционного поля объема кровопотери и применения пабала в группе женщин с двойней

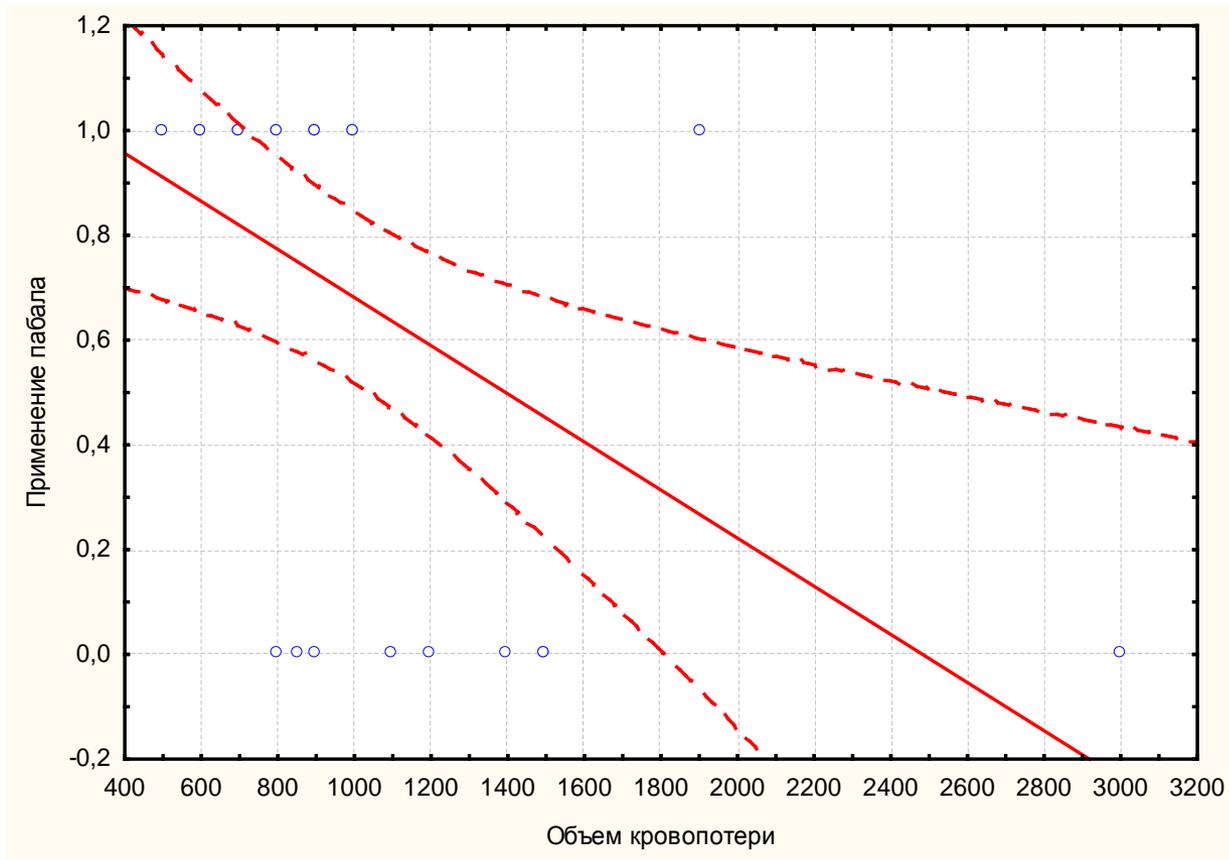


График корреляционного поля объема кровопотери и применения пабала в группе женщин с предлежанием плаценты

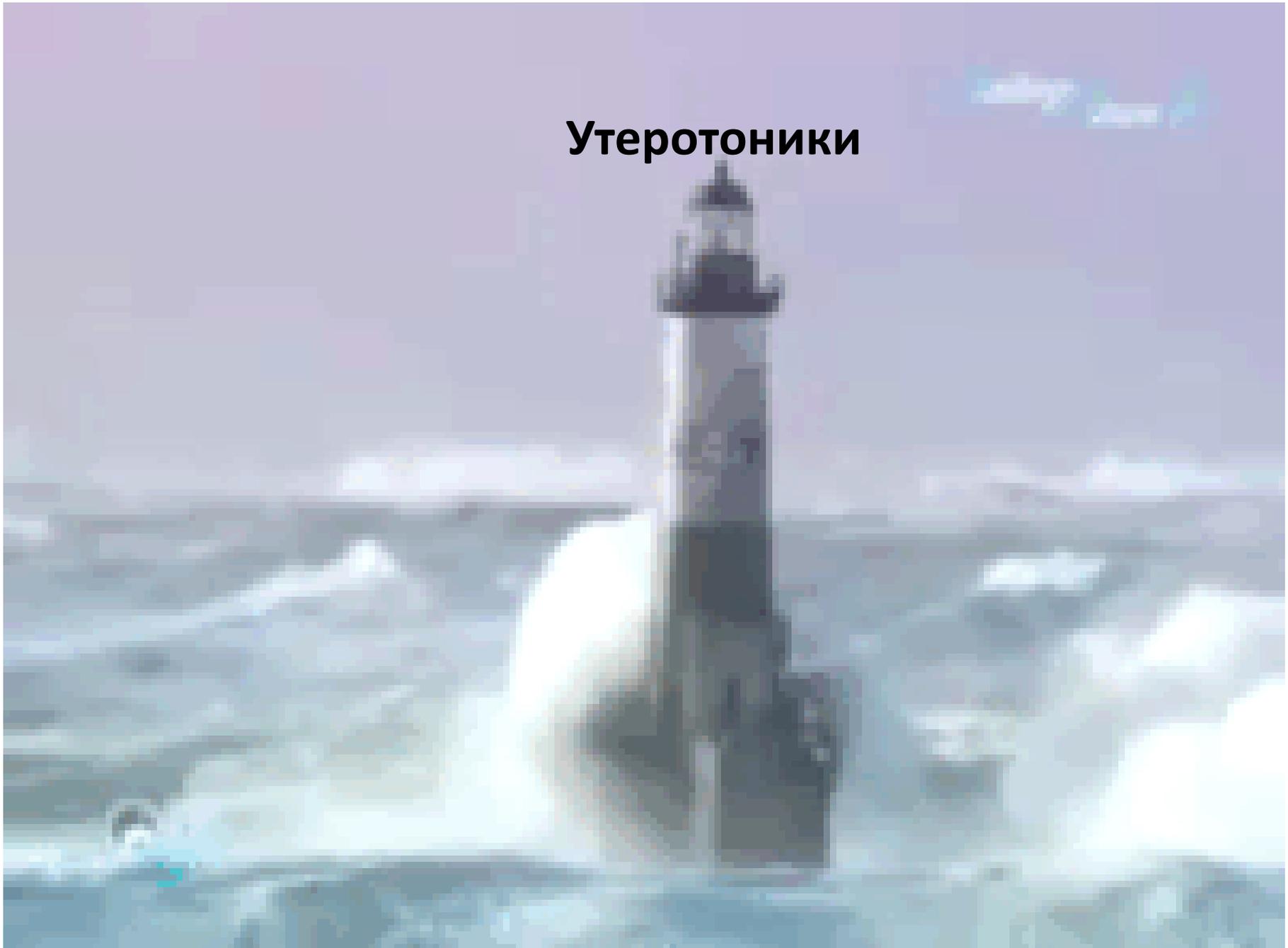
Удаление матки

Показания	Удаление матки	
	Пабал	Окситоцин
Гипотонические кровотечения	-	2
Предлежание+врастание плаценты	4	2
Отслойка плаценты (Матка Кювелера)	1	1
ВСЕГО	5	5

Заключение

- Профилактическое применение окситоцина на 60% снижает риск послеродовых гипотонических кровотечений!
- Применение утеротоников для профилактики и лечения послеродовых гипотонических кровотечений обязательна!
- Применение утеротоников не противоречит и не заменяет других методов – баллонной тампонады и компрессионных швов на матку

Утеротоники



Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru

8 9122471023