

# Утеротоники и ТОКОЛИТИКИ:

что должен знать анестезиолог?



# «Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при преждевременных родах»

<p> <b>МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (МИНЗДРАВ РОССИИ)</b></p> <p><b>ПЕРВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА</b></p> <p>Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4, Москва, ГСП-4, 127994 тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58 6 2 ОКТ 2015 № 15-4/10/2-5303</p> <p>На № _____ от _____</p> <p>Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации</p> <p>Ректорам государственных бюджетных образовательных учреждений высшего профессионального образования</p> <p>Директорам федеральных государственных учреждений науки</p> <p>Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при преждевременных родах», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, главными врачами перинатальных центров и родильных домов (отделений), при организации медицинской помощи женщинам во время родов и в послеродовом периоде, а также для использования в учебном процессе.</p> <p>Приложение: 16 л. в 1 экз.</p> <p> И.Н. Каграмяня</p> <p>Терехова Ю.Е.. 627-24-00*1544</p>	<p><b>СОГЛАСОВАНО</b> Главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии академик РАН И.В. Аламян от _____ 2015 г.</p> <p><b>УТВЕРЖДАЮ</b> Президент Российского общества акушеров-гинекологов академик РАН В.Н. Серов от _____ 2015 г.</p> <p> </p> <p><b>ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ</b></p> <p>Клинические рекомендации (протокол лечения)</p> <p>2015</p>	
--	--	--

# Токолиз

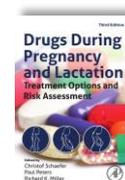
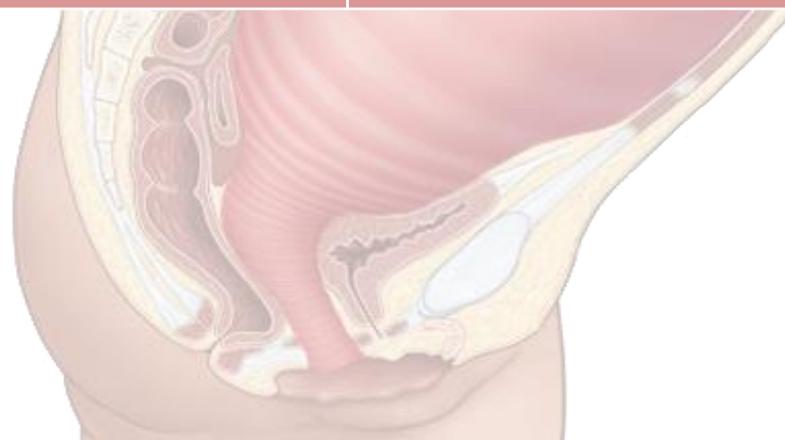
- Токолиз – интервенция, которая может отсрочить преждевременные роды **до 48 часов** для транспортировки пациентки в стационар III уровня и профилактики РДС.

Токолитическая терапия любыми токолитиками не может проводиться **более 48 часов**. Поддерживающая терапия для профилактики преждевременных родов не обоснована, поскольку неэффективна и дает ряд побочных эффектов.



# Побочные эффекты

	<i>Побочные эффекты</i>	<i>Токолитические эффекты</i>
Индометацин	++++	++++
Бета-агонисты	+++	++
Блокаторы кальциевых каналов	++	++
Антагонисты окситоцина	+	++



# Блокаторы кальциевых каналов и анестезия

## Общая анестезия

- Ингаляционная анестезия:
  - ✓ Уменьшение МАК
  - ✓ Артериальная гипотония и депрессия миокарда
- Мышечные релаксанты:
  - ✓ Потенцирующий эффект + **Магnezия?**

## Регионарная анестезия

**Потенцирование токсичности местных анестетиков**  
Скомпрометированная гемодинамика



# Блокаторы кальциевых каналов

- Головная боль и гиперемия
- Головокружение и тошнота
- Гипотензия
- Легкая тахикардия
- Устойчивая послеродовая атония матки  
(послеродовые кровотечения)
- **Отек легких**

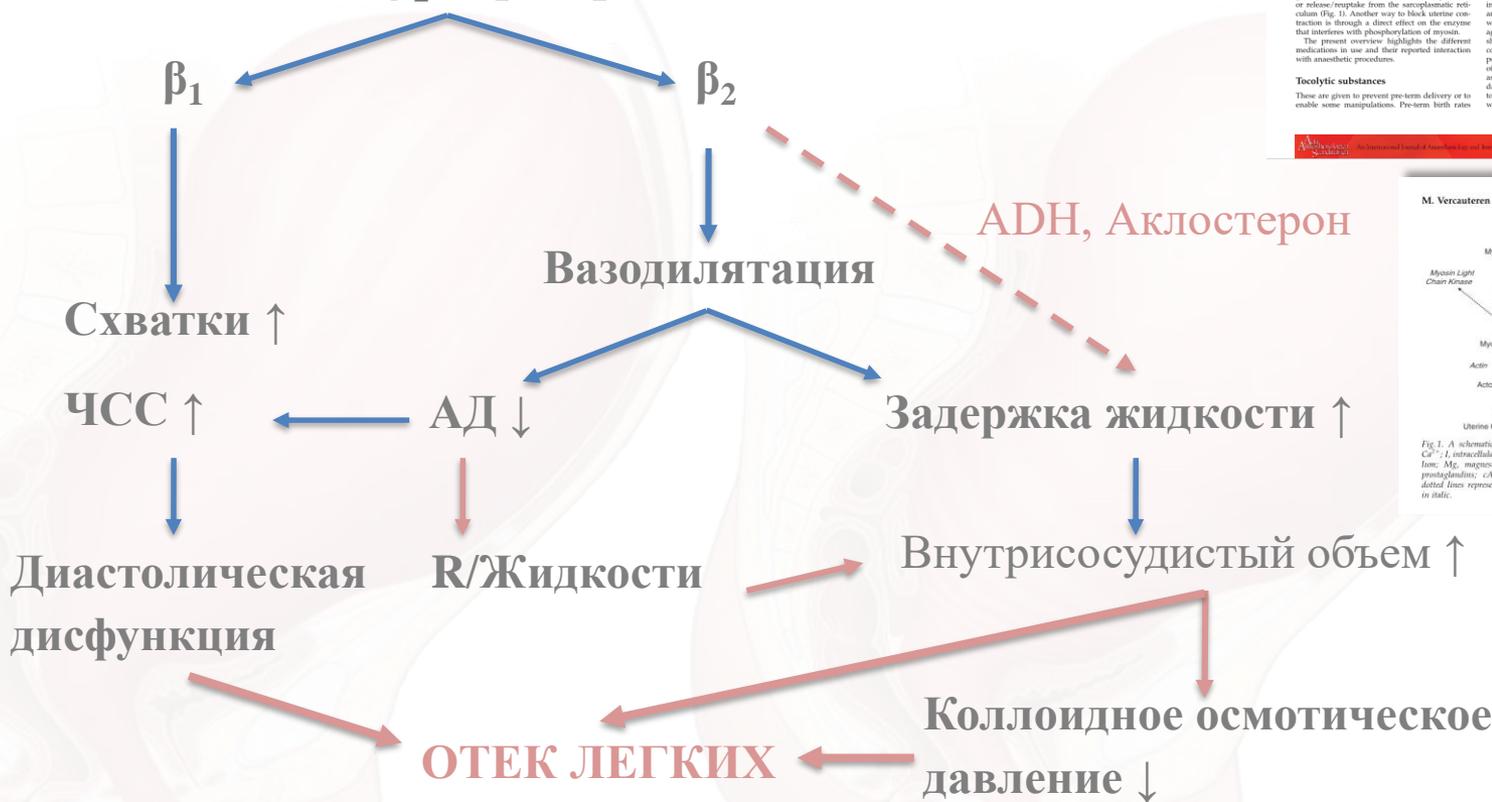


# Токолитики и отек легких

- **Беременность двойней**
- **Инфекция**
- **Комбинация различных токолитиков**
- **Имеющиеся, неизвестные ранее и вновь развившиеся во время беременности заболевания сердца**
- **Артериальная гипертензия**
- **Анемия**

# Отек легких, индуцированный $\beta_2$ -адренергетиками

## Агонисты $\beta_2$ -адренергетиков



### Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics

M. VERCAUTEREN<sup>1</sup>, S. PAUPEL<sup>2</sup>, F. SEYMEN<sup>2</sup>, Y. JACQUES<sup>3</sup> and S. ALAHLIN<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Department of Anaesthesia, Antwerp University and University Hospital, Antwerp, Belgium; <sup>2</sup>Department of Anaesthesia, St. Elizabeth's Ziekenhuis, Brussels, Belgium; <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Antwerp University and University Hospital, Antwerp, Belgium and <sup>4</sup>Department of Anaesthesiology, University of Oulu, Oulu, Finland

**Aim:** Significant side effects of tocolytic and uterotonic substances may be of concern to the anaesthesiologist. Recently, new drugs have been introduced having less side effects for both the mother and the neonate.  
**Methods:** A literature search was undertaken mainly focusing on meta-analyses, to review the possible side effects that might affect the course of anaesthesia and to suggest which precautions should be considered to prevent the occurrence of significant interactions with anaesthetic manipulations and drugs.  
**Results:** Magnesium sulphate has a proven benefit in lowering uterine blood pressure and preventing the occurrence of oxytocin, but also as a tocolytic.  $\beta_2$ -agonists are being abandoned due to the availability of tocolytic agents causing less side effects. Calcium channel blockers (CCB) are frequently used but can cause major maternal cardiovascular complications. Nitroglycerine seems to be appreciated as an acute tocolytic rather than a routine substance during pre-term labour. CCB- $\alpha$ 2-receptor-2 inhibitors are still under investigation but their

toxicity benefit is questionable mainly due to fetal side effects. Alcohol is considered the first-choice tocolytic. With respect to oxytocic drugs, syntocinon, prostaglandins and methylglutamine may all cause serious side effects especially when combined. The cardiovascular side effects of prostaglandins and methylglutamine can be life-threatening. Both syntocinon and carbocin have a rather low risk for maternal complication.  
**Conclusion:** Alcohol and CCB are at least as effective tocolytic agents as  $\beta_2$ -agonists but have significantly less side effects. Magnesium sulphate can cause neuromuscular blockade, especially when combined with CCB. Cerebrolysin, syntocinon, diltiazem, nifedipine and long-acting beta-blockers have the least side effects as compared with prostaglandins and methylglutamine.

Tocolytic and uterotonic drugs are administered to influence the contractility of the uterus. For this effect the most important factor is the amount of intracellular calcium that can be changed by influx from the extracellular compartment or release/reuptake from the sarcoplasmic reticulum (Fig. 1). Another way to block uterine contraction is through a direct effect on the enzyme that interferes with phosphorylation of myosin. The present overview highlights the different medications in use and their reported interaction with anaesthetic procedures.

**Tocolytic substances**  
 These are given to prevent pre-term delivery or to enable some manipulations. Pre-term birth rates

are not declining but are in fact slowly increasing.<sup>1</sup> Pre-term birth is a major contributor to perinatal mortality and morbidity.<sup>2</sup>  
 On the other hand, it may be questioned whether it is wise to keep the foetus in a possibly hostile intrauterine environment with the risk of infection and hypoxic stress. Most authors agree that only with intact membranes and with a gestational age of <34 weeks, the foetus may benefit from short-term tocolysis, allowing the administration of corticosteroids for lung maturation and/or transportation to a neonatal care centre.<sup>3</sup> Administration of corticosteroids and better neonatal care are associated with improved neonatal outcome. To date, tocolysis has not been convincingly shown to improve neonatal outcome alone that achieved with the administration of corticosteroids alone.<sup>4</sup>

M. Vercauteren et al.

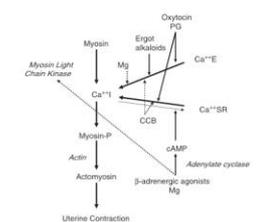


Fig. 1. A schematic overview of uterine contraction. Calcium, Ca<sup>2+</sup>; I, intracellular; E, extracellular; SR, sarcoplasmic reticulum; Mg, magnesium; CCB, calcium channel blockers; PG, prostaglandin; cAMP, cyclic adenosine monophosphate. The dotted lines represent an inhibitory effect. Enzymes are printed in italic.

# Агонисты $\beta_2$ -адренергических рецепторов: метаболическое действие



# Взаимодействие агонистов $\beta_2$ адренергетиков и анестезии

## Регионарная анестезия:

- Тахикардия
- Гидратация
- Фенилэфрин

## Общая анестезия:

- После индукции
- Не вводить суксаметоний
- Болюс фентанила

## После родов:

- Гипогликемия у новорожденного
- Гиперкалиемия (рикошетная)

# АНТАГОНИСТЫ ОКСИТОЦИНА

Атозибан: трактоцил

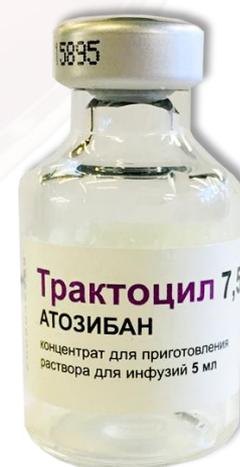
*Побочные эффекты:*

- Редко тошнота, рвота и головная боль
- Не влияет на сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную систему
- Не отмечено влияния на диурез у матери и плода
- Ограничена доступность: **дороговизна**



## Пациентка Б.

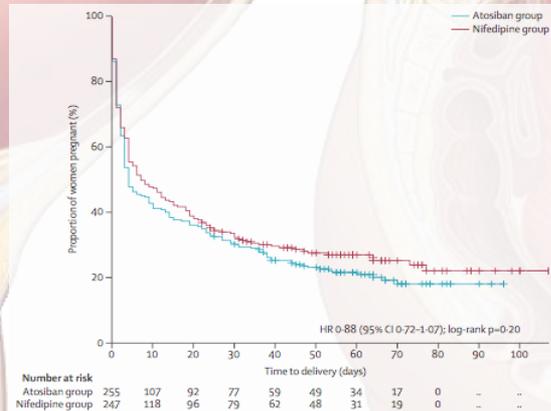
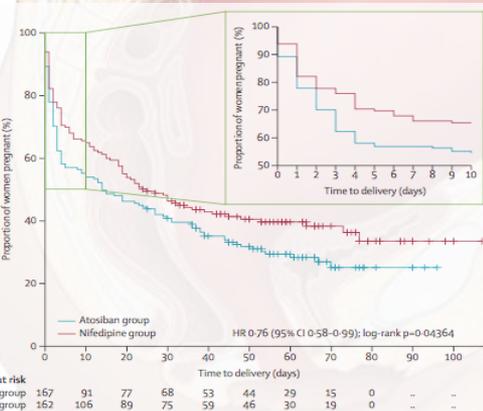
- Беременность 2, роды 1, 26 нед. беременности. Начались преждевременные роды. Атозибан.
- Добавлен индометацин, схватки прекратились. Прекращен атозибан через 48 часов. АД 115/75 мм рт. ст.
- Спустя 5 часов схватки возобновились: присоединен нифедипин
- Нифедипин 10 мг 2×, АД 73/30 мм рт. ст.
- Мать без особенностей. У плода – брадикардия и смерть.
- Инфузия коллоидов: через 6 часов нормализация АД



# Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial

	Nifedipine group (n=249)	Atosiban group (n=256)
Age (years)	30.7 (26.2–34.0)	30.2 (27.2–33.0)
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )*	23.1 (20.8–25.8)	22.8 (20.6–25.6)
White race	180/220 (82%)	184/227 (81%)
Nulliparous	160/248 (65%)	170/255 (67%)
Previous preterm birth	33 (13%)	30 (12%)
Gestational age at study entry (weeks)	30.3 (28.4–32.1)	30.3 (28.1–31.7)
Multiple pregnancy		
Twin	49 (20%)	37 (14)
Triplet	0	1 (<1%)
PPROM at study entry	85/248 (34%)	88/255 (35%)
Previous tocolytic treatment	47/244 (19%)	61/255 (24%)
Vaginal examination at study entry	114/245 (47%)	122/256 (48%)
Dilatation (cm)†	1 (1–2)	1 (1–2)
Cervical length (mm)‡	15 (9–22)	14 (8–23)

Data are median (IQR), n (%), or n/N (%). PPRM—preterm premature rupture of membranes. \*n=198 for nifedipine group and n=207 for atosiban group. †n=112 for nifedipine group and n=121 for atosiban group. ‡n=159 for nifedipine group and n=153 for atosiban group.



## Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial

Elvira O van Vliet, Tobias A J Nijman, Ewald Schuit, Karst J Vaida, Brent C Gjermes, Majaletn Kok, Wilfried Gyssels, Martina M Praet, Malory Wolski, Caroline J Box, Kisty W M Bloemkamp, Hubertina C J Scheepers, Yves Jacquemyn, Erik van Bieken, Johannes J Douket, Maureen T M Franssen, Dimitri N Papastavris, Joke H Kok, Joris A M van der Post, Arie Franx, Ben W Mol, Martin J A Oudijk

**Summary**  
**Background** In women with threatened preterm birth, delay of delivery by 48 h allows antenatal corticosteroids to improve neonatal outcomes. For this reason, tocolytics are often administered for 48 h; however, there is no consensus about which drug results in the best maternal and neonatal outcomes. In the APOSTEL III trial we aimed to compare the effectiveness and safety of the calcium-channel blocker nifedipine and the oxytocin inhibitor atosiban in women with threatened preterm birth.

**Methods** We did this multicentre, randomised controlled trial in ten tertiary and nine teaching hospitals in the Netherlands and Belgium. Women with threatened preterm birth (gestational age 25–34 weeks) were randomly assigned (1:1) to either oral nifedipine or intravenous atosiban for 48 h. An independent data manager used a web-based computerised programme to randomly assign women in permuted block sizes of four, with groups stratified by centre. Clinicians, outcome assessors, and women were not masked to treatment group. The primary outcome was a composite of adverse perinatal outcomes, which included perinatal mortality, bronchopulmonary dysplasia, sepsis, intraventricular haemorrhage, periventricular leukomalacia, and necrotising enterocolitis. Analysis was done in all women and babies with follow-up data. The study is registered at the Dutch Clinical Trial Registry, number NTR2947.

**Findings** Between July 6, 2011, and July 7, 2014, we randomly assigned 254 women to nifedipine and 256 to atosiban. Primary outcome data were available for 248 women and 297 babies in the nifedipine group and 255 women and 294 babies in the atosiban group. The primary outcome occurred in 42 babies (14%) in the nifedipine group and in 45 (15%) in the atosiban group (relative risk (RR) 0.91, 95% CI 0.61–1.37). 16 (5%) babies died in the nifedipine group and seven (2%) died in the atosiban group (RR 2.20, 95% CI 0.91–5.35); all deaths were deemed unlikely to be related to the study drug. Maternal adverse events did not differ between groups.

**Interpretation** In women with threatened preterm birth, 48 h of tocolysis with nifedipine or atosiban results in similar perinatal outcomes. Future clinical research should focus on large placebo-controlled trials, powered for perinatal outcomes.

**Funding** ZonMw (the Netherlands Organisation for Health Research and Development).

### Introduction

Preterm birth is associated with 50% of neonatal morbidity and 50–75% of neonatal mortality worldwide,<sup>1</sup> and affects 5–13% of all pregnancies in high-income countries.<sup>2</sup> Additionally, preterm birth can cause long-term physical and developmental impairment and thereby has a substantial impact on infant, parents, families, and health-care costs.<sup>3</sup> To improve outcomes in preterm babies, women in labour before 34 weeks of gestation receive antenatal corticosteroids to enhance fetal lung maturation.<sup>4</sup> To allow optimal effect of maternal steroid administration, most perinatal centres attempt to delay birth by administering tocolytic drugs for 48 h.<sup>5</sup> Previous meta-analyses have shown that tocolytic drugs are effective in delaying delivery by 48 h and 7 days.<sup>6</sup> Several types of tocolytic drugs are used as treatment in preterm labour, including β adrenoceptor agonists, cyclooxygenase inhibitors (COX), magnesium sulphate, calcium-channel blockers and oxytocin receptor antagonists. Uncertainty remains over which tocolytic should be drug of choice.

Studies of β adrenoceptor agonists have shown contradictory results for its ability to postpone delivery and decrease neonatal mortality compared with placebo,<sup>6,7</sup> and their use has been largely abandoned in clinical practice due to a substantial side-effect profile. For COX inhibitors, no effect on perinatal mortality and morbidity has been reported and some concerns exist about potential adverse effects on neonatal outcomes; a recent meta-analysis found an increase in intraventricular haemorrhage, necrotising enterocolitis, and periventricular leukomalacia with administration of COX inhibitors compared with placebo.<sup>8,9</sup> For initial tocolysis, calcium-channel blockers or oxytocin antagonists for 48 h are recommended because they have the best efficacy to side-effect ratio; however it has not yet been established which drug leads to the best outcomes.<sup>10–13</sup> Three small randomised trials comparing the calcium-channel blocker nifedipine with the oxytocin antagonist atosiban have shown contradictory results.<sup>14–16</sup> One study (n=145) found a lower prevalence of delivery

www.thelancet.com Vol 387 May 21, 2016

2117



# Антагонисты окситоцина

Атозибан: трактоцил

**Атозибан**  
**800 евро**

**Фенотерол**  
**20 евро**

**Нифедипин**  
**2 евро**

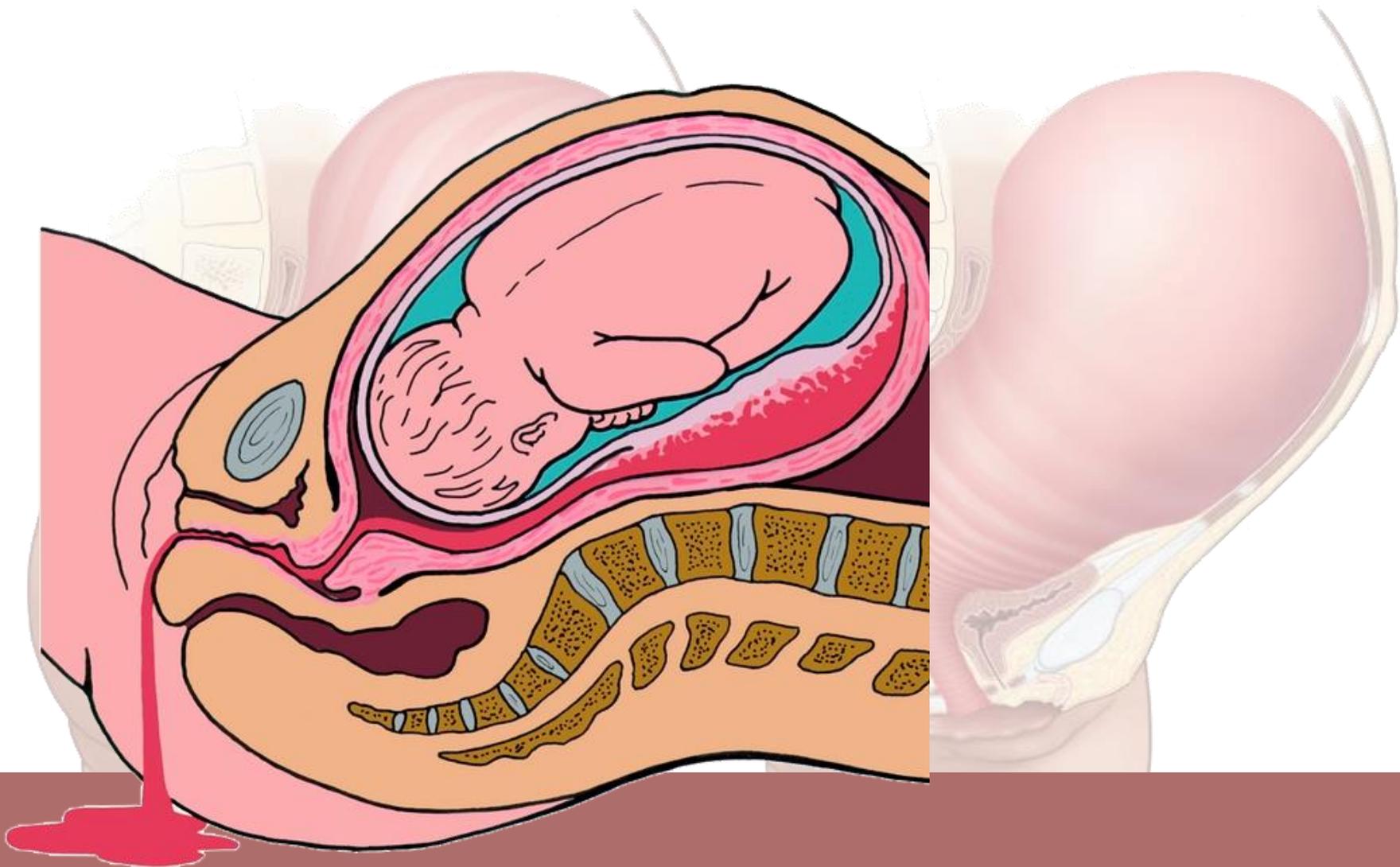
*Препарат выбора:* преждевременные роды с кровотечением, внутриматочной инфекцией у пациенток с компрометированной сердечно-сосудистой системой. Заболевания сердца.



# Выводы

- Знать, какие токолитики использовались
- Осторожно с в/в инфузиями растворов
- После введения бета-2 агонистов отложить начало операции **> 15 мин.**
- Атозибан

**В 75–90% случаях  
послеродовое кровотечение –  
это гипо- или атоническое  
маточное кровотечение!!!**



Шифман Е.М.<sup>1</sup>, Куликов А.В.<sup>2</sup>, Кругова Л.В.<sup>3</sup>, Вартапов В.Я.<sup>3</sup>, Маршалов Д.В.<sup>4</sup>

**БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УТЕРОТОНИКОВ:  
ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ АНЕСТЕЗИОЛОГ-РЕАНИМАТОЛОГ?**

<sup>1</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава РФ, 620028, Екатеринбург;

<sup>3</sup>ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 5», 4450030, Тольятти;

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет  
им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, 410017, Саратов

Важнейшим аспектом профилактики и лечения послеродовых кровотечений является применение утеротоников. В обзоре внимание сфокусировано на надлежащем использовании окситоцина. Анализ литературы баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ использовал материалы ведущих мировых организаций: World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews. Показано, что окситоцин остается препаратом первой линии как для профилактики, так и лечения послеродовых маточных кровотечений. При плановом кесаревом сечении использование 5 МЕ окситоцина в качестве стандартной дозы является чрезмерной и требует переоценки. Адекватное сокращение матки может быть достигнуто более низкими дозами окситоцина (0,5–3 ЕД). Медленное болюсное введение окситоцина может эффективно минимизировать сердечно-сосудистые побочные эффекты без ущерба для терапевтического эффекта, так как побочные эффекты окситоцина зависят от дозы и представляется целесообразным вводить его медленно в виде инфузии. При гипотонии матки, если нет адекватного ответа на начальную стадию лечения с окситоцином, внимание должно быть уделено использованию утеротоников 2-й линии. У гемодинамически нестабильных пациенток при использовании окситоцина необходимо проявлять предельную осторожность. Считаем, что необходима дальнейшая работа по изучению и внедрению безопасных схем интраоперационного применения утеротоников.

Ключевые слова: обзор, утеротоники, побочные действия, осложнения.

Для цитирования: Шифман Е.М., Куликов А.В., Кругова Л.В., Вартапов В.Я., Маршалов Д.В. Безопасность применения утеротоников: что должен знать анестезиолог-реаниматолог? Анестезиология и реаниматология. 2017; 62(3): 220–224. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-3-220-224>

Shifman E.M.<sup>1</sup>, Kulikov A.V.<sup>2</sup>, Krugova L.V.<sup>3</sup>, Vartanov V.Ya.<sup>3</sup>, Marshalov D.V.<sup>4</sup>

**SAFETY OF UTEROTONICS: WHAT ANAESTHESIOLOGIST SHOULD KNOW ABOUT THEM?**

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 129110, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Department of anesthesiology and critical care medicine, Ural State Medical University,  
620028, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>3</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care, Togliatti City Clinical Hospital № 5,  
4450030, Togliatti, Russian Federation;

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, VI. Razumovsky Saratov  
State Medical University, 410017, Saratov, Russian Federation

The most important aspect of the prevention and treatment of postpartum hemorrhage is the use of uterotonics. The review focused attention on the proper use of oxytocin. The analysis of literature, Scopus databases, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RISC, used materials leading organizations: World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews has shown that oxytocin remains the drug of first-line, both for prevention and treatment of postpartum uterine bleeding. When a planned Caesarean section 5 IU oxytocin use as a standard dose is excessive and requires re-evaluation. Adequate uterine contractions can occur with lower doses of oxytocin (0,5–3 units). A slow bolus administration of oxytocin can effectively minimize the cardiovascular side effects without compromising the therapeutic effect. Since the side effects of oxytocin dose dependent, is expedient oxytocin administered as a slow infusion. If hypotension uterus, if there is no adequate response to initial treatment with oxytocin, attention should be paid to the use of second-line uterotonic. In hemodynamically unstable patients should be using oxytocin is necessary to exercise the utmost restraint. We believe that further work is needed on the study and implementation of security schemes intraoperative use of uterotonics.

Key words: review; uterotonics; side effects; complications.

For citation: Shifman E.M., Kulikov A.V., Krugova L.V., Vartanov V.Ya., Marshalov D.V. Safety of uterotonics: what anaesthesiologist should know about them? *Anesthesiology i reanimatologiya (Anaesthesiology and Reanimatology, Russian journal)*. 2017; 62(3): 220–224. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-3-220-224>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received November 2016  
Accepted 2017

Шифман Е. М.,  
Куликов А. В.,  
Кругова Л. В.,  
Вартапов В. Я.,  
Маршалов Д. В.

**Безопасность  
применения  
утеротоников:  
что должен знать  
анестезиолог-реаниматолог?**

Анестезиология  
и Реаниматология.  
2017. 62 (3). С. 220–224



Многочисленные исследования реакции рожениц на назначение больших доз окситоцина (10 ЕД внутривенно капельно после извлечения плода), показали различные проявления гемодинамических и других эффектов мимикрии с анафилактоидными реакциями. Необходим срочный пересмотр протоколов назначения окситоцина во время операции кесарево сечения.

B. N. Kjær, M. Krøigaard and L. H. Garvey.  
Oxytocin use during Caesarean sections in Denmark – are we getting the dose right?//  
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 60 (2016) 18–25.

## ORIGINAL ARTICLE

**Oxytocin use during Caesarean sections in Denmark – are we getting the dose right?**B. N. Kjær<sup>1</sup>, M. Krøigaard<sup>2</sup> and L. H. Garvey<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Anaesthesia, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark<sup>2</sup>Danish Anaesthesia Allergy Centre, Allergy Clinic, Gentofte Hospital, Hellerup, Denmark

## Correspondence

B. N. Kjær, Department of Anaesthesia,  
Aalborg University Hospital, Hobrovej 18-22,  
9100 Aalborg, Denmark  
Email: bjame.kjaer@rn.dk

## Conflicts of Interest

The authors have no conflicts of interest.

## Funding

Departmental funding only.

Submitted 14 June 2015; accepted 21 June  
2015; submission 12 April 2015.

## Citation

Kjær BN, Krøigaard M, Garvey LH. Oxytocin  
use during Caesarean sections in Denmark –  
are we getting the dose right? Acta  
Anaesthesiologica Scandinavica 2015

doi: 10.1111/aaas.12603

**Background:** In Denmark, an iv bolus of 10 IU oxytocin was traditionally given after delivery to prevent atony during caesarean sections. Randomized controlled trials have shown that lower iv bolus doses have same efficacy with fewer side effects and many countries now recommend a 5 IU maximum dose. The aims of this study were to investigate whether patients referred for allergy testing after oxytocin exposure had dose-related side effects to oxytocin rather than true allergic reactions and to investigate whether updated international recommendations on lower bolus doses had been implemented in practice.

**Methods:** Medical notes of patients tested with oxytocin as part of investigations in the Danish Anaesthesia Allergy Centre from May 2004 to January 2014 were reviewed retrospectively. A telephone survey of on-duty obstetricians at all Danish obstetric departments was performed and most recent online recommendations from the Danish societies of obstetrics and anaesthesia about the use of oxytocin were identified.

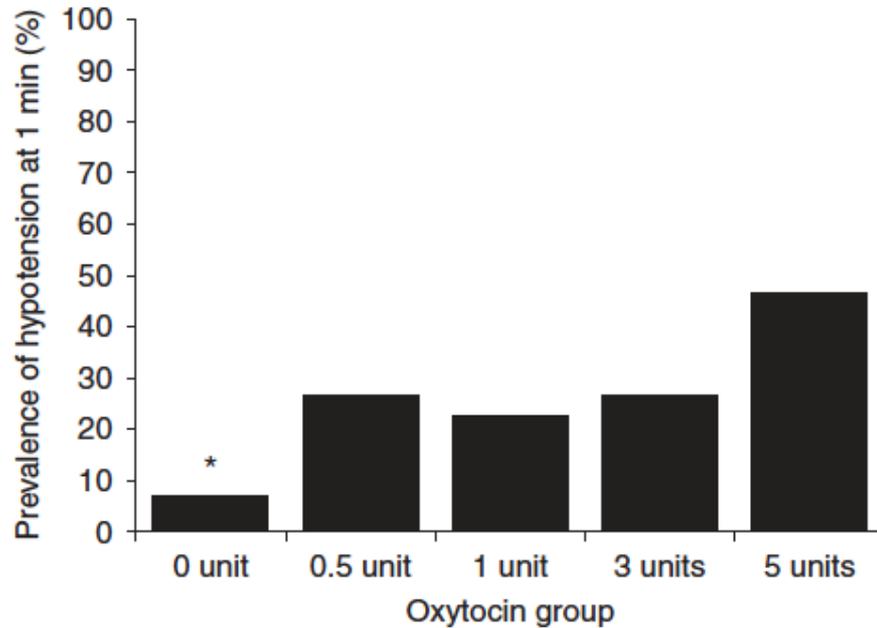
**Results:** In total 30 women were tested with oxytocin as part of investigations. None were allergic to oxytocin but 19 had symptoms consistent with dose-related side effects on iv provocation. The telephone survey revealed that iv doses of 10 IU oxytocin were still used and recommendations on the websites were not updated.

**Conclusion:** Too high oxytocin doses are still used in Denmark leading to dose-related side effects mimicking allergic reactions. Coordination between obstetricians and anaesthesiologists on producing common updated guidelines on the administration of oxytocin and dissemination of this information to obstetric and anaesthetic departments in Denmark is needed.

## Editorial comments: what this article tells us

Major adverse responses to oxytocin in obstetric anaesthesia use were examined in this study in a Danish cohort, with a focus on possible allergic responses. None were found to have demonstrated allergies at later testing. High doses of oxytocin seem to remain common, with predictable adverse effects.





OBSTETRICS

Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery

A. J. Butwick\*, L. Coleman, S. E. Cohen, E. T. Riley and B. Carvalho

Department of Anaesthesia, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA  
\*Corresponding author: Department of Anaesthesia (MC:5640), Stanford University School of Medicine, 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305-5640, USA. E-mail: ajbut@stanford.edu

**Background.** The aim of this study was to determine the lowest effective bolus dose of oxytocin to produce adequate uterine tone (UT) during elective Caesarean delivery (CD).

**Methods.** Seventy-five pregnant patients undergoing elective CD under spinal anaesthesia were randomized to receive oxytocin (0.5, 1, 3, 5 units) or placebo. UT was assessed by a blinded obstetrician as either adequate or inadequate, and using a verbal numerical scale score (0–10; 0, no UT; 10, optimal UT) at 2, 3, 6, and 9 min after oxytocin administration. Minimum effective doses of oxytocin were analysed (ED<sub>50</sub> and ED<sub>95</sub>) using logistic regression. Oxytocin-related side-effects (including hypotension) were recorded.

**Results.** There were no significant differences in the prevalence of adequate UT among the study groups at 2 min (73%, 100%, 93%, 100%, and 93% for 0, 0.5, 1, 3, and 5 units oxytocin, respectively). The high prevalence of adequate UT after placebo and low-dose oxytocin precluded determination of the ED<sub>50</sub> and ED<sub>95</sub>. UT scores were significantly lower in patients receiving 0 unit oxytocin at 2 and 3 min compared with 3 and 5 units oxytocin ( $P < 0.05$ , respectively). The prevalence of hypotension was significantly higher after 5 units oxytocin vs 0 unit at 1 min (47% vs 7%,  $P = 0.04$ ).

**Conclusions.** The routine use of 5 units oxytocin during elective CD can no longer be recommended, as adequate UT can occur with lower doses of oxytocin (0.5–3 units).

Br J Anaesth 2010; 104: 338–43

**Keywords:** anaesthesia, obstetric; Caesarean section; drug delivery; bolus; uterus; oxytocin

Accepted for publication: December 15, 2009

Oxytocin is routinely administered during elective Caesarean delivery (CD) to initiate and maintain adequate uterine contractility after placental delivery. The uterine effect of oxytocin is important in reducing blood loss from the site of placental attachment and decreasing the risk of postpartum haemorrhage. However, adverse haemodynamic effects are known to occur after i.v. oxytocin, notably tachycardia, hypotension, and ECG changes.<sup>1–3</sup> Although many practitioners use 5 units oxytocin during elective CD,<sup>4</sup> there is limited evidence to substantiate this practice. Smaller bolus doses of oxytocin are associated with reduced frequency of adverse effects;<sup>5</sup> however, few studies have investigated the dose-related effects of an oxytocin bolus for achieving adequate uterine tone (UT) during elective CD.<sup>2,5,6</sup>

The aim of this study was to estimate the minimum effective dose of oxytocin required to produce adequate UT at 2 min for 50% (ED<sub>50</sub>) and 95% (ED<sub>95</sub>) of patients undergoing elective CD with spinal anaesthesia.

**Methods**

After obtaining Institutional Review Board approval and written informed consent, 75 healthy term patients (≥37 weeks gestation) undergoing elective CD were enrolled in this randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. The study was conducted at Lurie Packard Children's Hospital (Stanford, CA, USA), and patients were enrolled over a 10-month period (July 2008–April 2009).

Inclusion criteria were ASA I or II, age between 18 and 40 yr, singleton pregnancies, and elective CD with a Pfannenstiel incision. All enrolled patients received spinal



# Применение метилэргометрина увеличивает риск развития ОИМ

Метилэргометрин должен вводиться строго по показаниям, с обязательным информированием анестезиолога-реаниматолога.

Тактика ведения акушерских пациенток с ОИМ зависит от его патогенеза. В описанном нами случае, при вазоспастическом (нетромботическом патогенезе) ОИМ, проведение тромболиза или экстренной коронароангиографии нецелесообразно....

Письменский С.В., Пырегов А.В. Инфаркт миокарда после операции кесарева сечения при спинальной анестезии на фоне применения метилэргометрина и окситоцина (клиническое наблюдение) // ТОЛЬЯТТИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОНСИЛИУМ. 2015. №5-6.59-63.

## ИНФАРКТ МИОКАРДА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПРИ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТИЛЭРГОМЕТРИНА И ОКСИТОЦИНА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

С.В. Письменский, А.В. Пырегов

Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия.

## MYOCARDIAL INFARCTION AFTER CESAREAN SECTION UNDER SPINAL ANESTHESIA DURING TREATMENT WITH OXYTOCIN AND METILERGOMETRIN (CLINICAL OBSERVATION)

S.V. Pismensky, A.V. Pyregov

### Резюме

В статье приводится клиническое наблюдение инфаркта миокарда после операции кесарева сечения, выполненного под спинальной анестезией с применением утеротоников. Считаем, что использование метилэргометрина увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), а назначение препарата должно осуществляться строго по показаниям, с обязательным информированием анестезиолога-реаниматолога. Тактика ведения акушерских пациенток с ОИМ зависит от его патогенеза. В описанном нами случае, при вазоспастическом (нетромботическом патогенезе) ОИМ, проведение тромболиза или экстренной коронароангиографии нецелесообразно, в остальном терапия стандартная. Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, метилэргометрин, тромболиз

### Abstract

The article presents a clinical observation of myocardial infarction after cesarean section performed under spinal anesthesia with the use of uterotonics. We believe that the use of metilergometrin increases the risk of acute myocardial infarction (AMI), and use of the drug should be carried out strictly according to the testimony, with the obligatory informing Anaesthetist. Management of obstetric patients with AMI depends on its pathogenesis. In the case described by us, in vasospastic (netrombotическом pathogenesis) of AMI, thrombolysis or emergency coronary angiography is impractical in the rest of the standard therapy.

Keywords: acute myocardial, metilergometrin, thrombolysis

### Введение

У женщин детородного возраста острый инфаркт миокарда случается достаточно редко. Частота его развития во время беременности не превышает от 2 до 5 случаев на 100 000 женщин [1, 2]. Принимая во внимание тенденцию к увеличению среднего возраста беременных, а также воздействия таких распространенных ныне факторов риска, как курение, сахарный диабет и стресс, можно ожидать возрастание удельного веса данной патологии. Напомним, что беременность сама по себе способна увеличивать вероятность развития ОИМ в несколько раз [3].

Известно, что ОИМ может развиться на любой стадии беременности. Наиболее распространенная локализация инфаркта - передняя стенка и верхушка левого желудочка. Частая причина возникновения ИМ в пред- и послеродовом периоде - спонтанное расслоение стенки проксимального отдела левой передней венечной артерии. Считают, что в основе этого процесса лежат структурные и биохимические изменения стенки сосуда, обусловленные избытком прогестерона, а также эозинофилия и недостаточность плазмотического фактора, стимулирующего синтез протактина и увеличение концентрации липопротеинов [4, 5, 6]. Литературные данные свидетельствуют, что до введения в рутинную практику первичных интервенционных методов лечения, смертность в остром периоде заболевания (преимущественно в III



## Еще одна трагедия...

- **Во время операции кесарево сечения не проводился должный мониторинг.**

**В частности, не проводился интраоперационный мониторинг ЭКГ (*стандарт мониторинга, зафиксированный документах МЗ РФ*).**

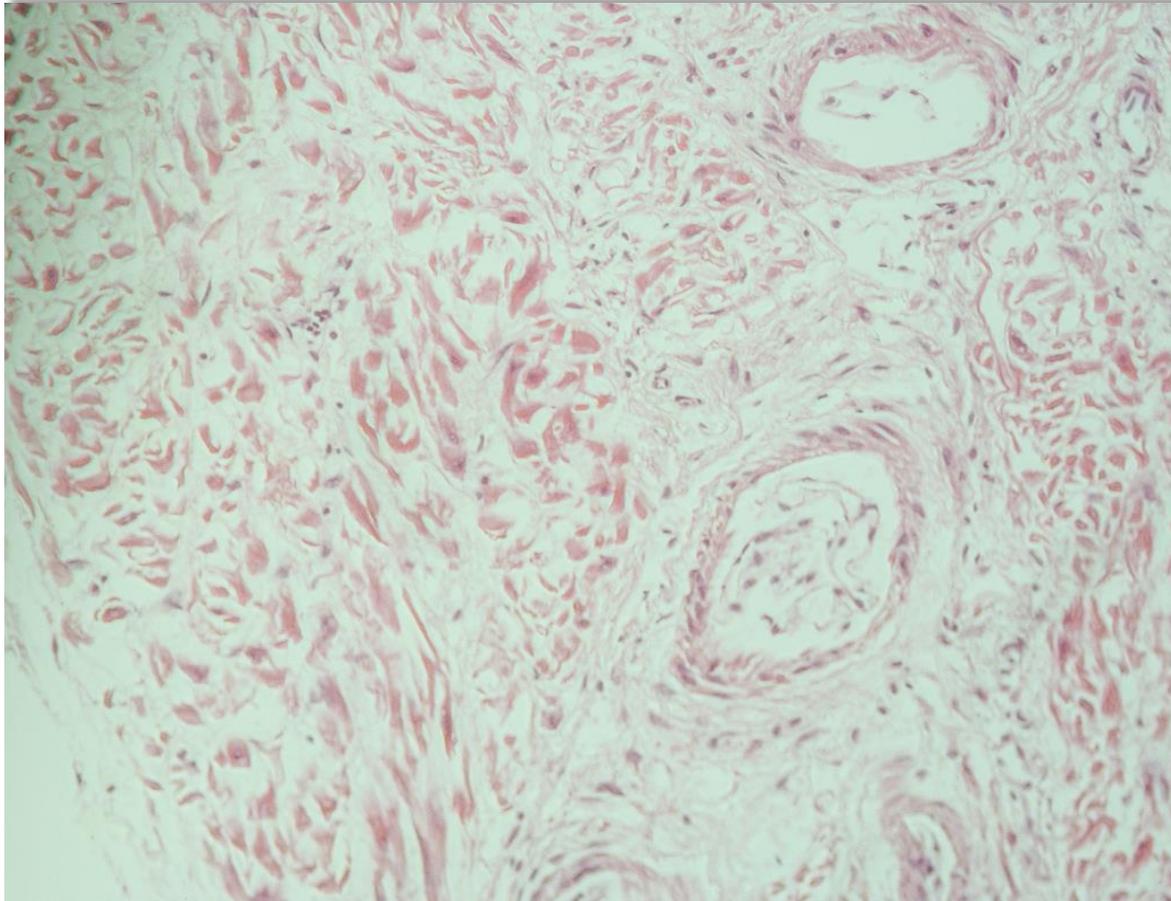
Учитывая, что в клиническом описании симптомов и патологоанатомическом заключении присутствуют

- «острая сердечная недостаточность
- ... при отсутствии признаков исходной соматической патологии
- ... острый коронарospазм
- ... с отёком стромы миокарда»,

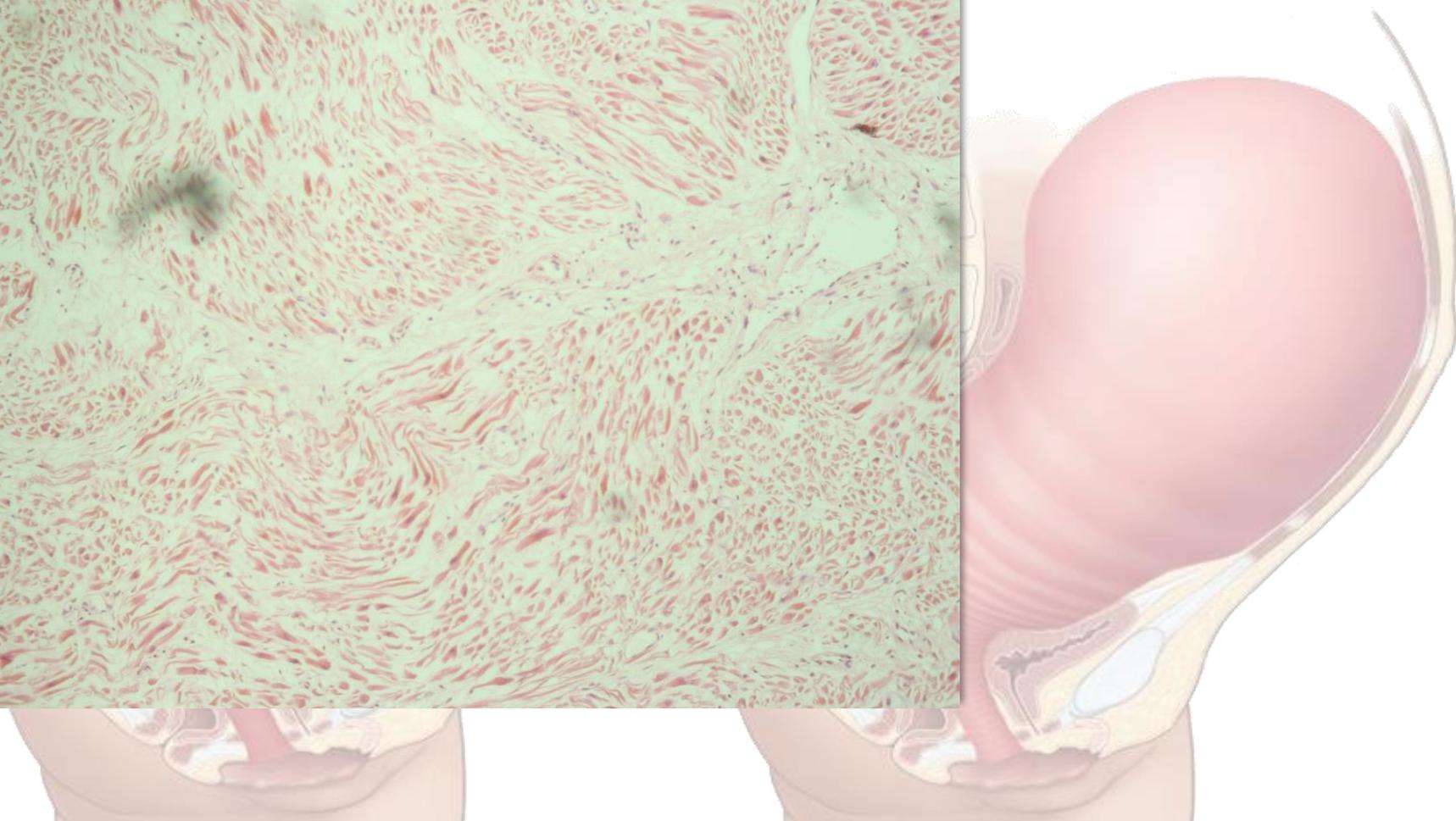
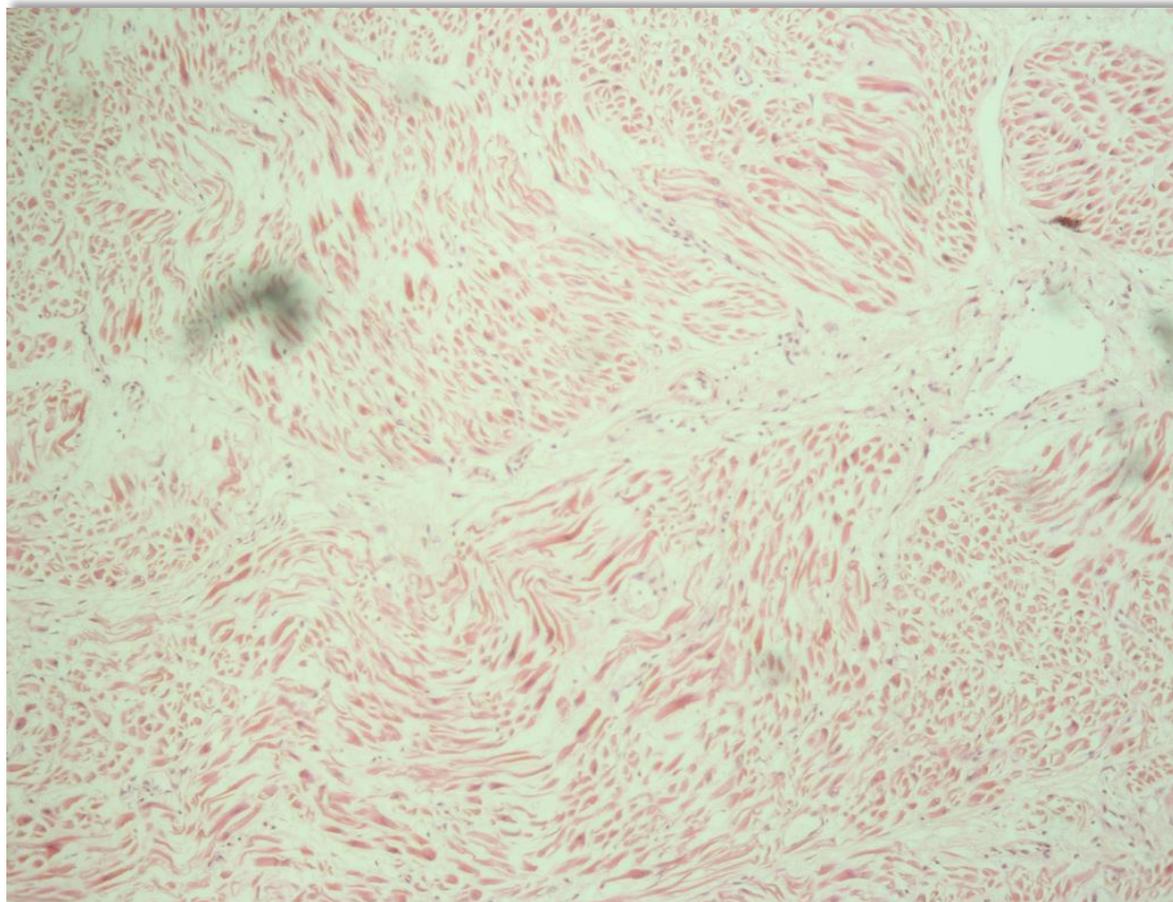
следует, что с высокой долей вероятности эти явления наступили вследствие прямого нарушения инструкции по режиму введения окситоцина для профилактики и лечения послеродовых кровотечений.



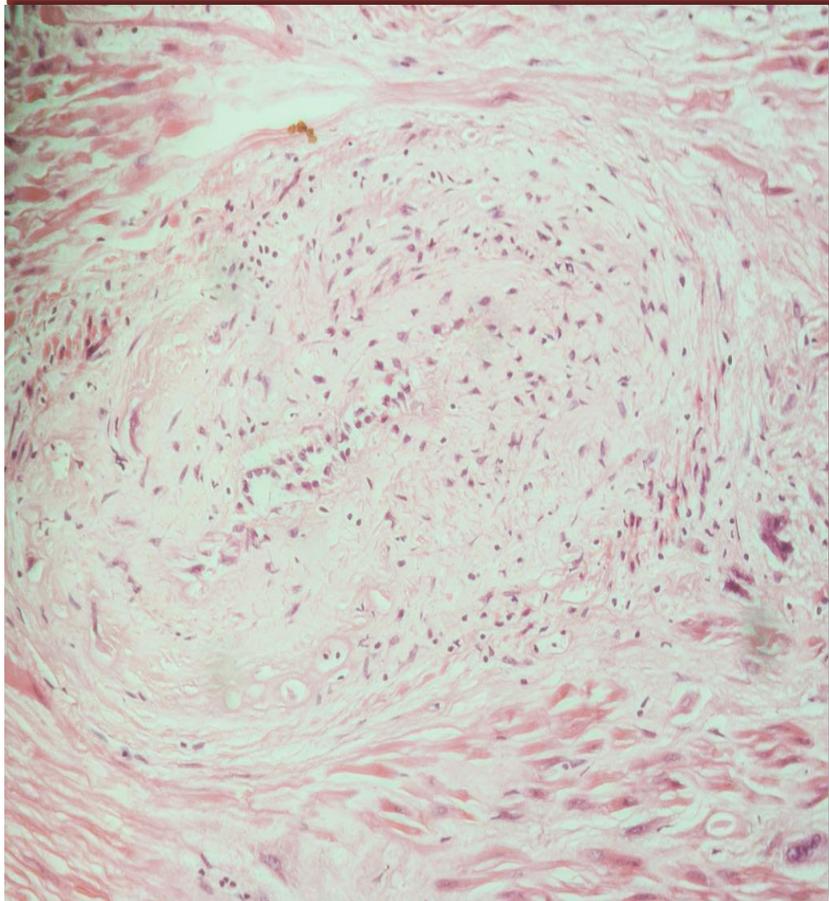
## Норм-сосуды, фрагментация-КМЦ, отек-стромы



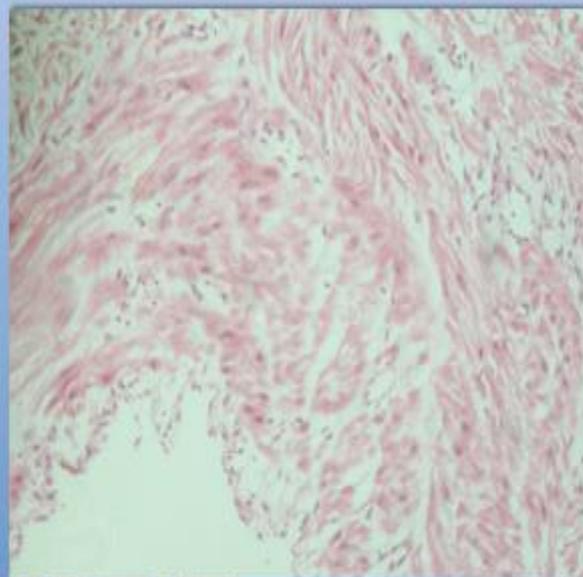
## Волнообразная деформация КМЦ, фрагментация



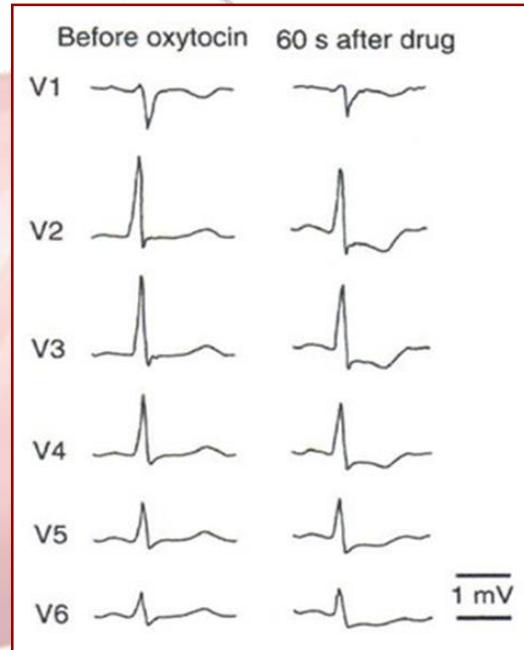
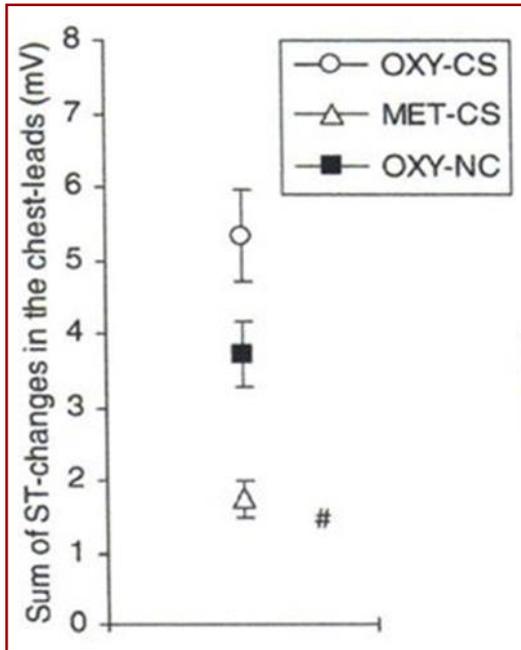
Спазмированный-сосуд,  
периориентация-ядер



Фрагментация-кардиомиоцитов



# Признаки ишемии миокарда после введения окситоцина: рандомизированное, двойное слепое сравнение окситоцина и метилэргометрина во время кесарева сечения



Средняя сумма изменений в скалярных грудных отведениях mV.



## Еще одна трагедия...

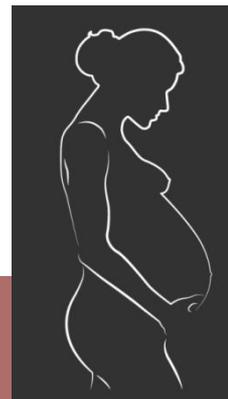
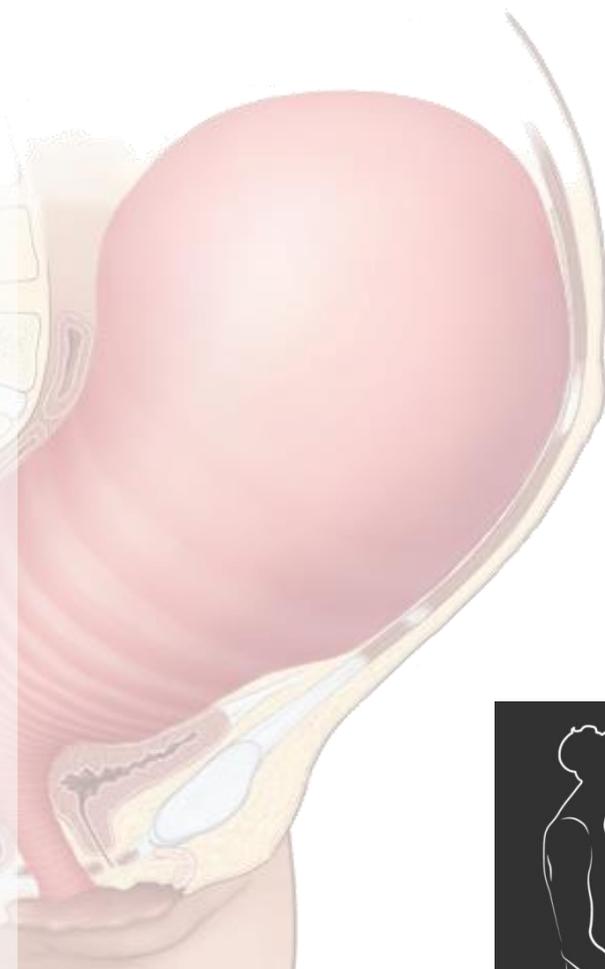
Беременная Х., 35-ти лет с четвертой настоящей беременностью на сроке 38–39 недель, состоявшая на диспансерном наблюдении в группе высокого риска (кесарево сечение в 2000 г, 2015 г., 2003 г мед. аборт ), доставлена фельдшером в ГУЗ ... ЦРБ в (04:00 17.07.2017),

**Через 2 часа** с момента манифестации боли внизу живота, пояснице, усиливающимися во время схватки с диагнозом: Предвестники родов на сроке 38–39 недель беременности.

**Через 3 часа 20 мин.** (07:40 17.07.2017) с момента госпитализации: присоединились боли схваткообразного характера и диагностирован «Первый период родов на сроке 38–39 недель в ножном предлежании. Несостоятельный рубец на матке».

**Через 2 часа 35 мин.** (09:55 17.07.2017) пациентка взята в операционную, где выполнена «нижнесрединная лапаротомия с иссечением кожного рубца, с разведением спаек. Корпоральное кесарево сечение продольным разрезом при беременности 38–39 недель», на 15 минуте от начала операции извлечена живая доношенная девочка (массой 3140 гр, длиной 52 см, по шкале Апгар 7–9 баллов).

**Во время операции 10 ЕД окситоцина на 200 мл физраствора, прокапано в течении 20 минут.**

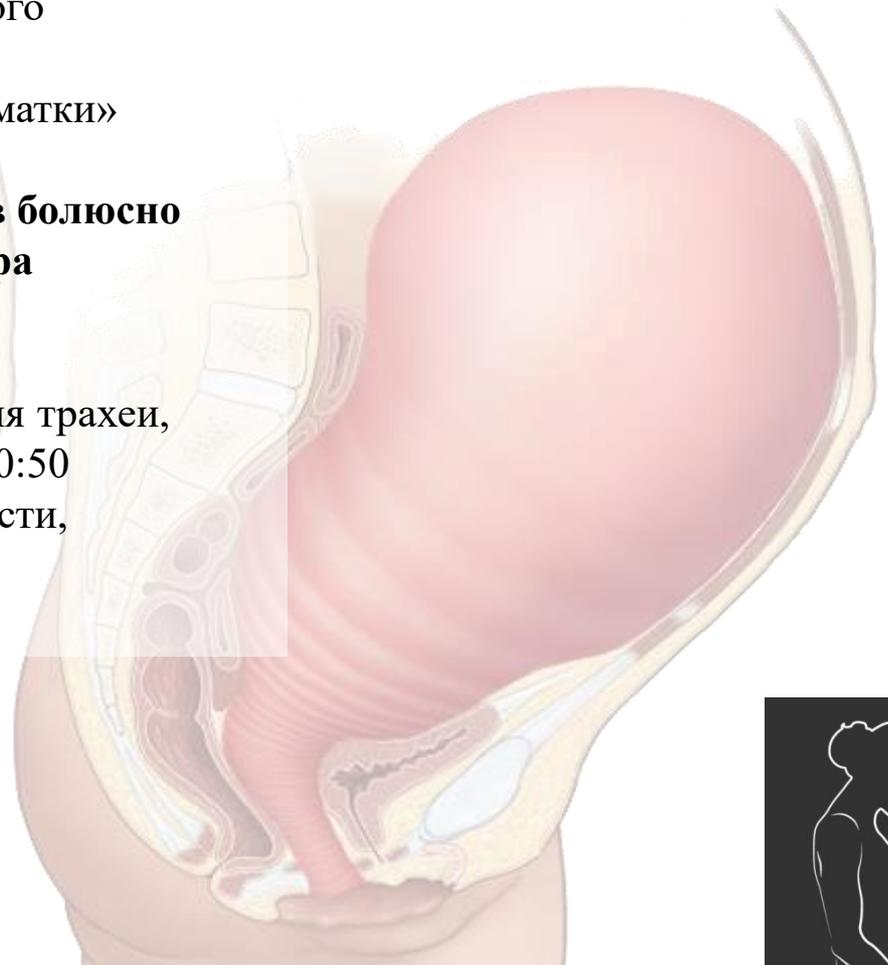


## Еще одна трагедия...

Вследствие выявленной в ходе операции «Аневризмы матки» при врастании плаценты (**placenta increta** 27,5 %) и опасности массивного маточного кровотечения, принято решением о расширении объема операции «экстирпации матки»

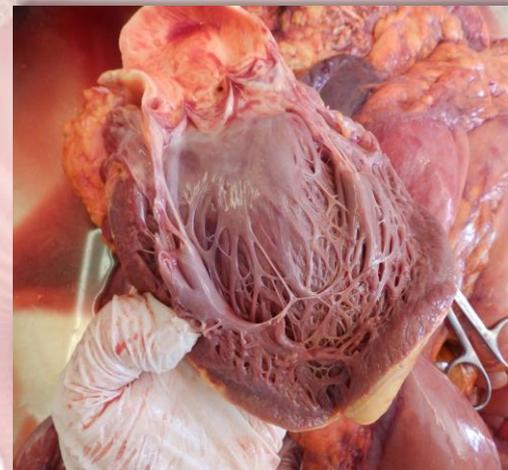
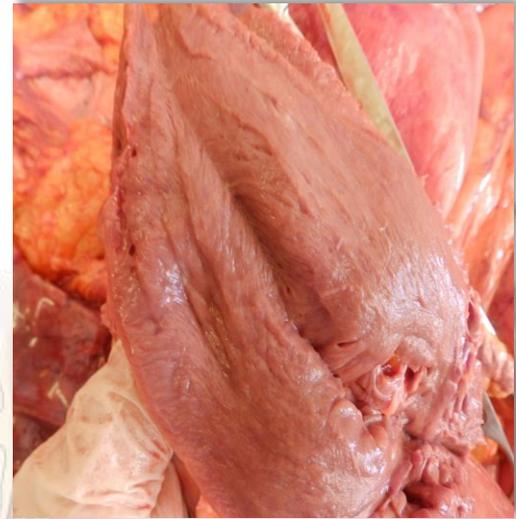
**Введено дополнительно 5 ЕД окситоцина в/в болюсно и 5 ЕД инфузия окситоцина на 20 мл раствора кристаллоида.**

В 10:45 переход на общую анестезию интубация трахеи, ИВЛ. На этапе выделения мочевого пузыря в 10:50 зафиксирована остановка сердечной деятельности, начаты реанимационные мероприятия.  
Без эффекта



## Еще одна трагедия...

- **Полости дилатированы, пустые.**  
В магистральных сосудах темная жидкая кровь.  
Пристеночный эндокард гладкий, бледный.  
Сосочковые мышцы не утолщены,  
хордальные нити в норме.
- **На разрезе миокард дряблой консистенции, волокнистый, бледно-коричневый.**  
Клапаны сердца тонкие, гладкие;  
аортальный клапан – периметр 7 см,  
митральный – 10 см,  
трехстворчатый клапан – 10.5 см,  
клапан легочной артерии – 7 см.  
В правом желудочке добавочная хорда.
- **Коронарные сосуды с гладкой интимой.**  
Аорта, магистральные сосуды,  
с гладкой желтой интимой.

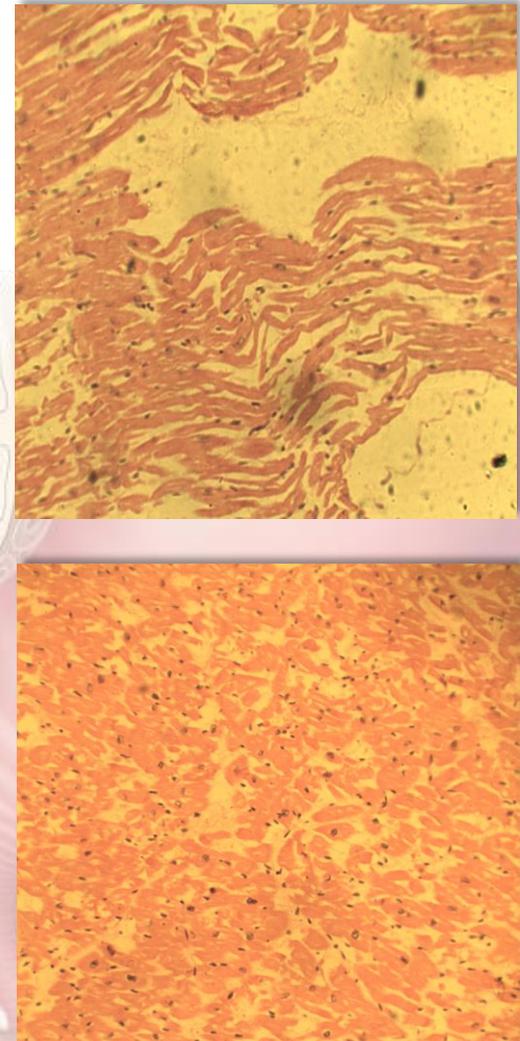


## Еще одна трагедия...

- **Миокард:** выраженный межучочный и межклеточный отек, периваскулярные кровоизлияния; зернистая дистрофия саркоплазмы кардиомиоцитов, отмечается очаги дискоидного распада с фрагментацией мышечных волокон, очаговыми кровоизлияниями в эпи- мио- и эндокард.

Эндотелий мелких артерий и артериол набухший с сочным эндотелием выступает в просвет сосуда.

Местами потеря поперечной исчерченности отдельных мышечных волокон.



## Цитирую:

### 1.1 Профилактика и лечение гипотонических кровотечений в послеродовом периоде:

**1. В/в капельная инфузия — в 1000 мл негидратирующей жидкости растворить 10–40 МЕ окситоцина; для профилактики маточной атонии обычно необходимо 20–40 мЕД/мин окситоцина.**

**2. В/м введение — 5 МЕ/мл окситоцина после отделения плаценты**

1.2 6.2 Для приготовления стандартной инфузии окситоцина в 1000 мл негидратирующей жидкости растворить 1 мл (5 МЕ) окситоцина и тщательно перемешать, вращая флакон.

В 1 мл приготовленной таким образом инфузии содержится 5 мЕД окситоцина.

Для точного дозирования инфузионного раствора следует применять инфузионную помпу или другое подобное приспособление.



# IOJA 2010 editorial Oxytocin protocols during cesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio?

L. Tsen & M. Balki

- 3 ед. ударная доза
- 3 мин. Оценка
- 3 ед. доза спасения
- 3 общих дозы (1 ударная, 2 спасения)
- 3 ед/л @ 100 мл/час поддержка



International Journal of Obstetric Anesthesia (2010) 19, 243–245  
0095-989X/\$ – see front matter © 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.ijoa.2010.05.001

EDITORIAL

### Oxytocin protocols during cesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio?

A hormone discovered and synthesized over 50 years ago, oxytocin is currently used in the majority of births in developed countries and a growing number of births in the developing world.<sup>1</sup> Commonly employed to induce or augment the process of labor to effect vaginal delivery, oxytocin is also used as the first line drug to restore uterine tone and minimize postpartum blood loss following cesarean delivery. The purpose of this editorial, which is echoed in the review article by Dyer and colleagues in this issue of IOJA,<sup>2</sup> is to illuminate the risks associated with large intravenous (i.v.) bolus doses of oxytocin administered during cesarean delivery and to advocate an evidenced-based, infusion approach to dosing.

The administration of oxytocin is associated with significant maternal, fetal, and neonatal adverse events. Maternal arrhythmias, hypotension, uterine hyperstimulation and hyponatremia,<sup>3–6</sup> fetal decreases in oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) related to contraction frequency,<sup>7</sup> and neonatal seizures, hyperbilirubinemia, or retinal hemorrhage<sup>8</sup> have been reported following oxytocin use. During cesarean delivery, with oxytocin administered following delivery, maternal morbidity and mortality are the most relevant concerns. The 1997–99 triennial audit of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom (U.K.), reported the deaths of two women from cardiovascular instability following an i.v. bolus of oxytocin 10 IU.<sup>9</sup> Awareness of these deaths resulted in a dose reduction in the UK to an i.v. bolus of 5 IU;<sup>10</sup> however, even this dose, and the method of administration, may cause hypotension, tachycardia, decreased free water clearance, peripheral flushing, nausea, emesis and signs of myocardial ischemia.<sup>10–12</sup>

Although practitioners may be aware of these risks, the associated professional liability is the proverbial mountain hidden in plain sight: oxytocin remains the drug most commonly associated with preventable adverse events during childbirth, and the drug implicated in nearly half of all paid obstetric litigation claims.<sup>13</sup> Moreover, the United States Food and Drug Administration (FDA) has placed a black box warning restricting oxytocin use (during labor) to medical indications.<sup>14</sup> Furthermore, the Institute for Safe Medication Practices (ISMP), an independent, nonprofit organization whose recommendations are utilized by

groups including the Joint Commission in evaluating medication safety, recently added oxytocin to the list of *high-alert* medications.<sup>15</sup> This distinction, which identifies drugs “bearing a heightened risk of harm when used in error” that may “require special safeguards to reduce the risk of error”, has been applied to only 11 other specific drugs.

In an effort to improve patient safety, the *cause célèbre* of the contemporary medical community, practitioners have questioned the high-dose, non-standardized oxytocin practices currently in use.<sup>13–16</sup> The re-evaluation of oxytocin acknowledges the unpredictable therapeutic index (in which a given dose can result in either hypertonic contractions or no discernable effect, use of excessive starting doses, lack of a predetermined, lock-step protocol that precludes increasing doses on determination of insufficient lower doses, and practices that contribute to normalization of deviance (degradation of professional or technical standards based on individual experience)<sup>17–19</sup> Interestingly, this call to action stops abruptly at the door of the operating room, despite literature demonstrating that common clinical practices result in unnecessary, excessive oxytocin doses. In non-laboring women undergoing cesarean delivery, a ‘ceiling effect’ of oxytocin 5 IU is witnessed, beyond which no further improvement in uterine tone and blood loss is observed.<sup>20</sup> In laboring women, high doses of oxytocin did not obviate the need for additional uterotonic agents.<sup>21</sup> Interestingly, a small loading dose of oxytocin (ED 90 = 0.25 IU) has been determined to be sufficient in producing adequate uterine contractions during elective cesarean deliveries in non-laboring women;<sup>22</sup> a similarly low loading dose (ED 90 = 2.99 IU) is required in laboring women.<sup>23</sup> Women who have received oxytocin augmentation for labor have greater blood loss despite higher oxytocin doses; this appears to originate from signal attenuation and desensitization of the oxytocin receptors, in a time and concentration dependent manner.<sup>24–27</sup> Similarly, continued high-dose oxytocin exposure in the postpartum period may also lead to acute receptor desensitization and render the myometrium less responsive to additional oxytocin.<sup>28</sup>

The current guidelines for the administration of oxytocin during cesarean delivery are diverse, empiric, and vague. The most recent editions of major obstetric



При введении **карбетоцина**, как препарата первой очереди при плановом КС, отмечалось снижение потребности в повторных введениях утеротоников

Не отмечено разницы по объему кровопотери в группах (окситоцин и карбетоцин)

Увеличение стоимости при лечении карбетоцином сопоставимо с уменьшением дополнительного применения утеротоников второй очереди и побочными эффектами применения только окситоцина

Obstetric Anaesthetists' Association

### Carbetocin for Elective Caesarean Delivery: Impact on Use of Second-line Uterotonics

LS Meshyli, M Nel, C Papageorgiou  
Department of Anaesthesia, The Hillingdon Hospital, London, UK

**Background**

- Current NICE guidance recommends the use of 5 international units of oxytocin by slow IV bolus immediately following caesarean delivery<sup>1</sup>.
- Carbetocin is a long-acting synthetic analogue of oxytocin.
- Use of carbetocin has been shown to reduce the need for further uterotonics as compared with oxytocin, for caesarean delivery<sup>2</sup>.
- Carbetocin was introduced as part of a local enhanced recovery programme for elective caesarean delivery in March 2015.
- This audit aimed to evaluate the impact of the use of carbetocin for elective caesarean delivery on the use of second-line uterotonics and the estimated blood loss (EBL).

**Methods**

- The audit was registered with the local audit committee as a service evaluation exercise.
- All elective caesarean deliveries performed between May 2013 and November 2015, were identified using an electronic database (Parsiplex<sup>®</sup>).
- Patients were grouped according to first-line uterotonic used; either intravenous oxytocin 30U or intravenous carbetocin 100µg.
- Primary outcome measured was use of second-line uterotonics.
- Secondary outcome measured was EBL.

**Results**

- Data were collected on 1030 patients of which 889 was complete data. Carbetocin group = 425, Oxytocin group = 464.

Group	Number of additional uterotonics	Percentage
Oxytocin	479	17.5%
Carbetocin	352	8.32%

**Carbetocin vs Oxytocin**

**Discussion**

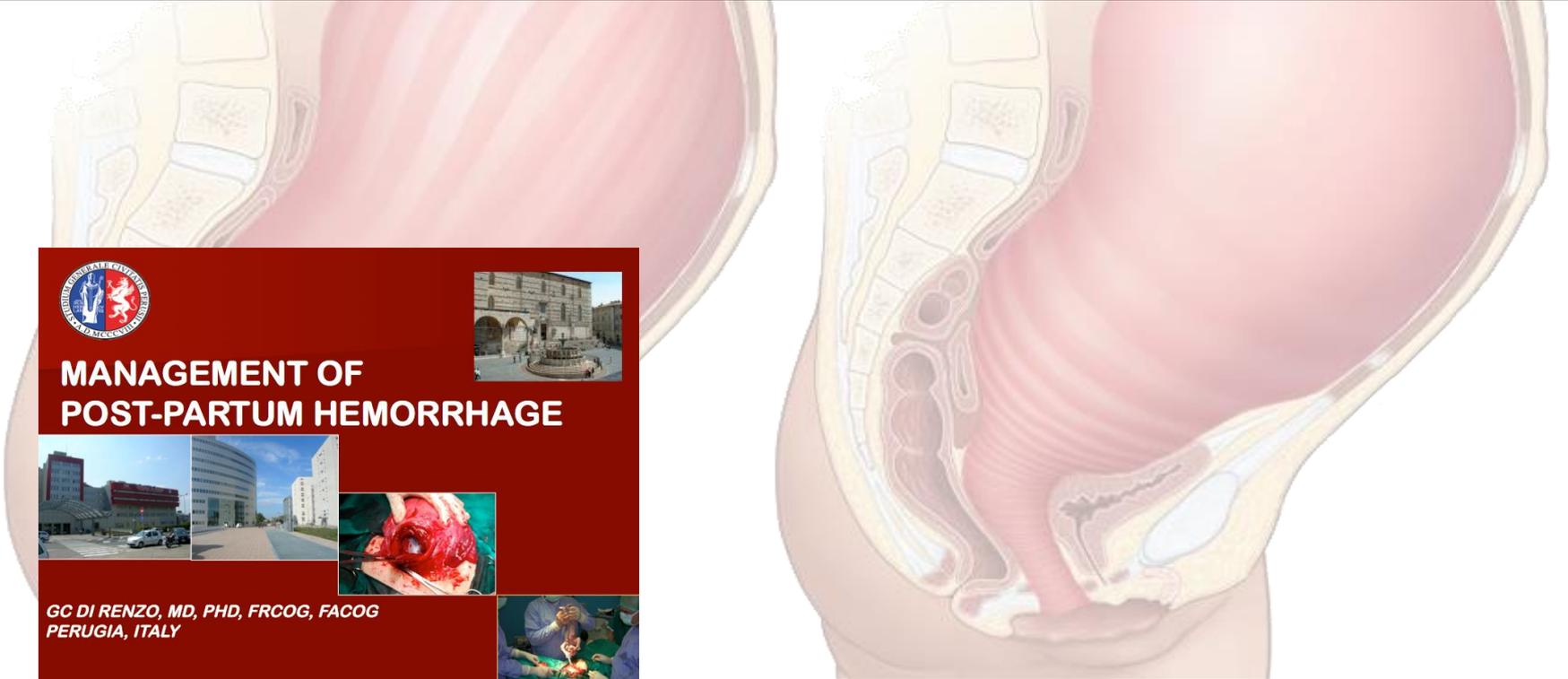
- Carbetocin, given as a first-line treatment in elective caesarean delivery, is associated with a reduction in the need for second-line uterotonics.
- There was no difference in EBL between the two groups.
- The increased cost of using carbetocin needs to be counterbalanced against the reduced exposure to additional uterotonics and their side effects if using oxytocin only.

**References**

- NICE Guidelines (GC133). Caesarean Section. National Institute for Health and Clinical Excellence 2012.
- Su L, Cheng Y, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No. CD009457

## Выводы

- **Карбетоцин** уменьшает частоту применения дополнительных доз окситоцина после КС по сравнению лицензированной дозой окситоцина (5МЕ)



**MANAGEMENT OF  
POST-PARTUM HEMORRHAGE**



*GC DI RENZO, MD, PHD, FRCOG, FACOG  
PERUGIA, ITALY*

# «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»

Первый совместный конгресс по акушерской анестезиологии (ОАА-ОАІА) памяти Джеральдины О'Салливан

III Съезд Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов



Место проведения:  
г. Санкт Петербург, Площадь Победы д.1, Парк Инн Пулковская

**5-7 сентября 2018**

[www.arfpoint.com](http://www.arfpoint.com)