

О.В. Голяновський, В.В. Камінський, Н.М. Зелявська, А.В. Чернов, Д.В. Кульчицький, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київський центр репродуктивного здоров'я

Профілактика акушерської кровотечі у породіль групи ризику препаратом карбетоцин

За даними МОЗ України за останні три роки у структурі причин материнської смертності масивні акушерські кровотечі посідають друге місце після тяжкої екстрагенітальної патології та становлять у середньому 20,0% від загальної кількості материнських смертей під час вагітності, пологів і післяпологового періоду [4].

Найчастіше геморагічні ускладнення пов'язані з гіпо- й атонічними станами матки. Це зумовлено раптовістю і масивністю таких кровотеч. Кожній другій-третьій такій жінці видаляють матку [1, 2, 5-7]. Частота атонічних і гіпотонічних кровотеч становить 2-5% від загальної кількості пологів. У наш час переважають випадки гіпотонічної кровотечі з помірною крововтратою та клінічною картиною хвилеподібного перебігу [3, 5].

Оскільки атонія/гіпотонія матки після пологів є найчастішою причиною тяжких післяпологових кровотеч (до 75%), переважна більшість профілактичних заходів спрямована на забезпечення та підтримку ефективного скорочення матки у третьому періоді пологів і ранньому післяпологовому періоді. Відомо, що в терапевтичних дозах окситоцин викликає короточасні, ритмічні скорочення тіла і дна матки, не виявляє суттєвого впливу на тонус нижнього сегмента матки і швидко руйнується окситоциназою.

У цьому контексті є актуальним пошук ефективних медикаментозних препаратів з утеротонічною дією поряд з уже відомими окситоцином, алкалоїдами ріжків і простагландінами. З нещодавно синтезованих препаратів перспективним у запобіганні післяпологової кровотечі є карбетоцин (Пабал) – агоніст окситоцину. Карбетоцин – синтетичний октапептид тривалої дії з клінічними та фармакологічними властивостями, подібними до природного окситоцину. Механізм дії препарату полягає у зв'язуванні з рецепторами окситоцину в міометрії, що приводить до ритмічних скорочень міометрія, збільшує частоту скорочень і підвищує тонус матки (з утеротонічною дією, у 8-10 разів сильнішою, ніж в окситоцину) на досить тривалий час (до 2 год) [8, 9].

На цей час агоністи окситоцину, які використовують для профілактики післяпологової кровотечі, є предметом додаткового систематичного огляду бібліотеки Кокрана [9]. В основному, ці рандомізовані клінічні дослідження (РКД) стосувалися вивчення ефективності профілактичного використання карбетоцину під час кесарева розтину з епідуральною або спінальною анестезією для запобігання атонії матки. Недостатньо проведено досліджень щодо профілактичного використання карбетоцину в жінок із групи ризику розвитку післяпологової кровотечі в разі вагінальних пологів [8].

Тому метою нашої роботи стало дослідження ефективності застосування нового утеротонічного препарату подовженої дії карбетоцину (Пабал) у послідовому та ранньому післяпологовому періодах порівняно з окситоцином за активного ведення третього періоду пологів

у жінок з групи високого ризику розвитку атонічної кровотечі.

Матеріали і методи

У групах високого прогнозованого ризику розвитку акушерської кровотечі протягом I півріччя 2010 р. порівнювали ефективність застосування карбетоцину (основна група – 41 породілля) й окситоцину (контрольна група – 50 породілля) за активного ведення третього періоду пологів. Дизайн роботи відповідав критеріям дослідження випадок-контроль (рівень доказовості В). Обидві групи були репрезентативними за основними демографічними показниками, соматичною та гінекологічною захворюваністю.

Порівнювали ефект дії 100 мкг карбетоцину та 10 МО окситоцину, які вводили відразу після перетину пуповини, за активного ведення третього періоду пологів. Перелік предикторів, за якими прогностично відносили вагітних і породілля до груп ризику розвитку акушерської кровотечі, представлено в таблиці 1. Віднесення до групи ризику було можливим за наявності хоча б одного прогностичного фактору розвитку атонічної кровотечі (згідно з модифікованою таблицею «4Т», що стосувалося тільки порушень тономоторної функції матки). Аналізували тільки групи жінок з пологоми через природні пологові шляхи. В обох групах другий і третій періоди пологів вели з катетером у вені (G 16-18).

Таблиця 1. Прогностичні фактори ризику акушерської кровотечі

Клінічні фактори ризику	Кількість	%
Великий плід	35	38,5
Багатоводдя	19	20,9
Аномалії пологової діяльності	17	18,6
Післяпологова кровотеча в анамнезі	7	7,7
Паритет (3 пологів і більше)	5	5,5
Аномалії розвитку матки	4	4,4
Багатопліддя	4	4,4

За проведеними клінічними дослідженнями визначали час відділення плаценти і посліду, об'єм крововтрати у послідовому та ранньому післяпологовому періодах.

Вивчали необхідність додаткового внутрішньовенного введення утеротонічних засобів і масажу матки в ранньому післяпологовому періоді у групах дослідження. Також порівнювали безпечність і ефективність кожної з методик у підтриманні нормального тонуусу матки та

зниженні частоти і тяжкості післяпологової кровотечі в жінок з підвищеним розвитком цього ускладнення.

Об'єм крововтрати в пологах визначали кількісно шляхом збирання втраченої крові у спеціально розроблений і апробований нами мірний приймач (патент України на корисну модель № 51979 від 10.08.2010 р.) гравіметричним методом Лібова, а також за клінічними даними (показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень) – шоківим індексом Альговера.

На третю добу післяпологового періоду визначали інволюцію матки шляхом ультразвукового сканування органів малого таза з визначенням основних розмірів та об'єму матки. Трансабдомінальне сканування проводили конвексним датчиком частотою 2-5 МГц.

Варіаційно-статистичну обробку результатів дослідження виконували з допомогою програми Statistica 6.0 з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (δ). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Ст'юдента (t).

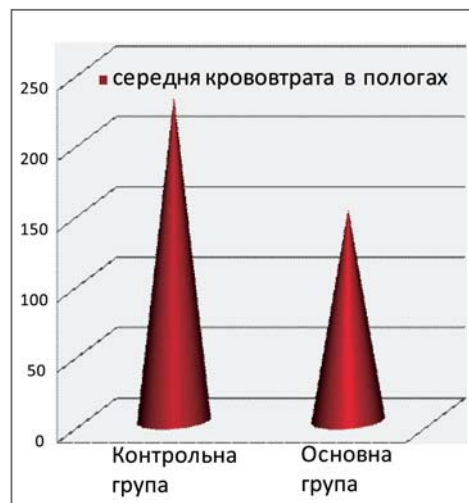
Результати і обговорення

Середній вік жінок в обох групах дослідження достовірно не відрізнявся. Так, в основній групі він становив 29,0±1,0 року, а в контрольній – 30,5±1,4 року. В обох групах переважали жінки, які народжували вперше: відповідно 70,7 проти 68,0% у контрольній групі (p>0,05).

Середній гестаційний термін при народженні в обох групах становив 39,3 тижня.

При внутрішньовенному введенні 100 мкг карбетоцину відділення плаценти і виділення посліду відбувалося на другій хвилині (95±12 с), а при застосуванні окситоцину за активного ведення третього періоду пологів його тривалість становила 4 хв і більше (277±19 с – p<0,05).

Також було встановлено, що в разі активного ведення третього періоду пологів середня крововтрата становила в основній групі 150,0±15,0 мл проти 230,0±20,0 у контрольній (рис.). Тобто у разі застосування карбетоцину середня



крововтрата після пологів була на 80,0 мл меншою, ніж при введенні окситоцину (p<0,05).

Під час клінічного дослідження у групах виявлено ускладнення у послідовому та ранньому післяпологовому періоді, які представлено в таблиці 2. Як видно з таблиці, достовірно рідше виникали клінічні ускладнення в основній групі, де з метою профілактики кровотечі використовували карбетоцин. За необхідності проведення додаткової утеротонічної терапії застосовували внутрішньовенне крапельне введення 20 МО окситоцину в 400,0 фізіологічного розчину натрію хлориду зі швидкістю інфузії 200 мл/год. У зв'язку з підвищеною крововтратою в контрольній групі необхідність додаткового введення окситоцину та проведення додаткового зовнішнього масажу матки в ранньому післяпологовому періоді в цій групі була достовірно вищою порівняно з основною групою (відповідно 14,0 проти 2,43 та 4,87% в основній групі дослідження – p<0,05).

Таблиця 2. Клінічні ускладнення у групах дослідження

Ускладнення	Групи		Контрольна	
	Основна	Контрольна	абс.	%
Затримка плацентарної тканини в матці	3	8	7,3	16,0
Додаткове введення утеротоніків	1	7	2,43	14,0
Додатковий зовнішній масаж матки	2	7	4,87	14,0
Акушерські кровотечі	1	3	2,43	6,0
Масивні акушерські кровотечі	-	1	-	2,0
Хірургічний гемостаз у разі акушерської кровотечі	-	2	-	1,0
Субінволюція матки	1	5	2,43	10,0

Крім того, за результатами нашого дослідження застосування карбетоцину попереджувало розвиток акушерських кровотеч і необхідність проведення хірургічного гемостазу у зв'язку з відсутністю випадків масивних акушерських кровотеч. У післяпологовому періоді значно рідше спостерігали випадки субінволюції матки в основній групі (відповідно 2,43 проти 10,0% у контрольній групі; p<0,05).

Ми також проаналізували побічні дії карбетоцину й окситоцину за активного ведення третього періоду пологів, пов'язаних з фармакологічною складовою препаратів. Побічні реакції на введення препаратів в обох групах були подібними, але достовірної різниці в кількості цих ускладнень не виявлено (p>0,05).

Найчастіше побічні ефекти окситоцину та карбетоцину були пов'язані з порушенням

функції шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, металевий присмак у роті) і судинними розладами (гіпотонія, запаморочення). Такі ускладнення дії препаратів були недовготривалими та швидко проходили після проведення симптоматичної терапії. При застосуванні карбеттоцину 25 породіль (60,1%) відмічали короткочасний спастичний біль внизу живота, що ми пов'язували з більш вираженим утеротонічним ефектом цього препарату порівняно з окситоцином, при застосуванні якого таких симптомів у жінок ми не спостерігали.

Результати проведеного ультразвуково-го дослідження інволюції матки на третю добу післяпологового періоду представлено в таблиці 3. Як видно з таблиці, біометричні показники інволюції матки в основній групі були достовірно нижчими, тобто інволюція матки на третю добу після пологів відбувалася швидше у групі жінок, яким у послідовому періоді вводили карбеттоцин. За нашими даними, необхідності в додатковому призначенні утеротонічних засобів в основній групі у післяпологовому періоді не було.

Після публікації результатів першого систематичного огляду щодо порівняльного аналізу активної й очікувальної

карбеттоцин зумовлена тривалим періодом напіврозпаду, можливістю одноразового введення, тоді як використання окситоцину потребує повторних ін'єкцій або проведення внутрішньовенної інфузії протягом декількох годин.

Висновки

Проведене нами дослідження в групі ризику розвитку післяпологової атонічної кровотечі в жінок, які народжували через природні родові шляхи, вказало на високу ефективність карбеттоцину щодо зменшення об'єму крововтрати за активного ведення третього періоду пологів, відсутність потреби у проведенні додаткового введення утеротонічних препаратів і масажу матки, а також більш швидку інволюцію матки в післяпологовому періоді, ніж у разі застосування окситоцину.

Добра переносимість препарату, простота одноразового введення та виражена довготривала утеротонічна дія дає змогу рекомендувати ширше застосовувати цей медикаментозний засіб для профілактики післяпологових кровотеч. На наш погляд, доцільно розширити показання до застосування цього лікарського засобу в разі пологів через природні

Таблиця 3. Показники інволюції матки на третю добу післяпологового періоду в групах дослідження (М±m)

Групи дослідження	Біометричні показники			
	Довжина, см	Ширина, см	Передньозадній розмір, см	Об'єм, см ³
Основна група (n=41)	11,5±0,12	10,35±0,14	8,51±0,17	506,4±22,1
Контрольна група (n=50)	12,4±0,11	11,27±0,15	9,45±0,19	664,1±25,3
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

тактики в 1988 р. активне ведення третього періоду пологів отримало загальну підтримку акушерської спільноти. Однак і до цього часу існують різні підходи до застосування утеротонічних препаратів, їх дозування, відсутність використання найбільш ефективних препаратів у жінок із групи ризику розвитку післяпологової кровотечі.

L.L. Su et al. (2007) провели метааналіз РКД ефективності нового агоніста окситоцину (карбеттоцину) для профілактики атонічної кровотечі під час і після операції кесарева розтину [9]. Порівняно з окситоцином карбеттоцин зменшував потребу в додатковому введенні утеротонічних препаратів і проведенні масажу матки після операції кесарева розтину, однак достовірно не знижував інтраопераційну кровотрату.

Об'єднаними даними рандомізованих досліджень також було встановлено незначну частоту та кількість побічних ефектів цього препарату порівняно з окситоцином.

Дані, отримані шляхом проведення РКД, корелюють з результатами нашого дослідження щодо профілактичного введення 100 мг карбеттоцину за активного ведення третього періоду пологів у жінок групи ризику, які народжували через природні родові шляхи, і переваг від застосування цього препарату порівняно з введенням окситоцину.

Крім того, ми встановили більшу ефективність карбеттоцину порівняно з окситоцином щодо зменшення об'єму крововтрати в пологах, кращого і тривалішого утеротонічного ефекту та швидшої інволюції матки в післяпологовому періоді. Таким чином, ефективність препарату

шляхи у групі жінок високого ризику розвитку атонічних післяпологових кровотеч і рекомендувати внести карбеттоцин до переліку утеротонічних препаратів у рамках діючого клінічного протоколу.

Необхідно продовжити подальші перспективні дослідження ефективності застосування цього препарату з метою не тільки профілактики, а й лікування гіпотонічних і атонічних акушерських кровотеч.

Література

1. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для мед. вузов / Э.К. Айламазян. — 5-е изд., доп. — СПб.: СпецЛит, 2005. — 527 с.
2. Акушерство: підручник для лікарів-інтернів / В.С. Артамонов, М.Г. Богдаскін, Б.М. Венцовський та ін. — Харків: Основа, 2000. — 606 с.
3. Барковский Д.Е. Послеродовое гипотоническое кровотечение: рекомендации ВОЗ по оказанию медицинской помощи / Д.Е. Барковский // Патология. — 2005. — № 3. — С. 8-11.
4. Камінський В.В., Голяновський О.В. Масивні акушерські кровотечі: диференційований підхід до хірургічного гемостазу / В.В. Камінський, О.В. Голяновський // Здоров'я жінки. — 2009. — № 3. — С. 27-30.
5. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова и др. // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 1. — С. 3-5.
6. Bakshi S. Indications for and outcomes of emergency peripartum hysterectomy. A five-year review / S. Bakshi, B.A. Meyer // J. Reprod. Med. — 2000. — Vol. 45, N 9. — P. 733-737.
7. Chew S. Caesarean and postpartum hysterectomy / S. Chew, A. Biswas // Singapore Med. J. — 1998. — Vol. 39, N 1. — P. 9-13.
8. Hunter D.J., Shulz P., Wassenaar W. Effects of carbetoctin, a long acting oxytocin analog on the postpartum uterus. Clin. Pharm. Therapy. — 1992; 52. — P. 60-7.
9. Su L.L., Chong I.S., Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum hemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. Issue 3.

І.Б. Вовк, д.м.н., професор, керівник відділення планування сім'ї, А.О. Калюта, Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, м. Київ

Папіломавірусна інфекція

В останні роки серед вірусних інфекцій, що передаються статевим шляхом, найбільшою увагою заслуговує зростання захворюваності на папіломавірусну інфекцію (ПВІ) як в Україні, так і в багатьох країнах світу. Це пов'язано перш за все з різким ростом інфікування населення цим збудником, його значною контагіозністю і здатністю викликати злочасні процеси. Крім того, за даними багатьох авторів, можливою є передача вірусу папіломи людини (ВПЛ) від матері до плода, що викликає папіломатоз гортані у дитини, а також здатність до ураження клітин трофобласта, що призводить до спонтанних абортів.

За останні 10 років з найбільшою вірогідністю встановлено, що ВПЛ — це критичний фактор у патогенезі раку шийки матки (РШМ). У США протягом 1991-1997 років було проведено обширні епідеміологічні дослідження щодо ПВІ, якими було доведено, що більшість, якщо не всі, випадків РШМ пов'язані з ПВІ; при цьому має значення тип ВПЛ і тривалість інфекційного процесу. Різні типи ВПЛ було виявлено у 99,7% біоптатів, взятих у хворих на РШМ по всьому світі, як при плоско-епітеліальних карциномах, так і при аденокарциномах.

Інфікованість ВПЛ переважає серед жінок 15-25 років, зменшуючись з віком. За оцінками експертів, ВПЛ-носіями у США є 9,2 млн сексуально активних підлітків віком 15-24 роки, при цьому частота інфікування серед студентів та учнів коледжів становить 43%.

Разом з тим відмічено, що у підлітків і молодих жінок відбувається більш швидка самовільна елімінація ВПЛ і регрес наявної ВПЛ-асоційованої патології порівняно з жінками більш старшого віку. При спостереженні групи молодих жінок з ПВІ персистенція ВПЛ через рік було виявлено тільки у 30%, а через 2 роки — лише у 9%, при цьому клінічна регресія утворень відбулась у 80% пацієнток. За даними Американського товариства з раку (ACS), регрес плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень шийки матки низького ступеня (LSIL) відбувається у 90% підлітків, тоді як серед дорослих жінок — у 50-80%.

Встановлено, що середній термін елімінації ВПЛ у підлітків триває 8 міс. За даними російських авторів, припинення носійства ВПЛ у жінок віком 18-25 років відбувається в середньому за 1,5-2 роки.

Ураховуючи динамічність ПВІ у молодих жінок, більшість зарубіжних практичних рекомендацій пропонують менш агресивну тактику ведення підлітків, інфікованих ВПЛ, з перевагою спостереження, а не деструктивних методів лікування.

Результати обстеження жінок більш старшого віку неоднозначні, а частота інфікування становить від 3,5 до 18,3%. Доведено, що наявність ВПЛ підвищує ризик розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) у жінок старшого віку, тому вони також потребують ДНК-тестування. Враховуючи те, що регрес захворювання у цих жінок відбувається рідше, ніж у молодих, тактика їх ведення має бути більш активною, з перевагою лікування, а не спостереження.

Дані літератури про терміни переходу CIN у РШМ неоднозначні. Після узагальнення результатів різних досліджень жінок із CIN залежно від віку ACS визначило, що час переходу CIN II у рак у жінок віком до 25 років становить у середньому 54-60 міс, 26-50 років — 41-42 міс, після 51 року — 70-80 міс.

Однак різниця між значним превалюванням ПВІ у молодих жінок і низьким



І.Б. Вовк

показником цервікальної неоплазії у них, як і низький рівень прогресії невиліковних інтраепітеліальних уражень, підтверджує гіпотезу про те, що ВПЛ — необхідний, але не самодостатній фактор розвитку цервікальної неоплазії. З появою сучасних методів ВПЛ-тестування соціально-економічні та поведінкові фактори ризику визначено набагато точніше.

До факторів ризику ВПЛ-інфекції належать сексуальна поведінка (ранній початок статевого життя, більше трьох статевих партнерів); наявність партнерів, які мали статеві контакти з жінкою, хворою на РШМ й аногенітальні кондиломи; інші інфекції, що передаються статевим шляхом, такі як хламідіоз, трихомоніаз, гонорея, сифіліс, генітальний герпес тощо; молодий вік; алкоголь, куріння; вагітність; ендометріоз; порушення імунного статусу, авітаміноз.

Особлива роль серед кофакторів цервікального канцерогенезу належить порушенням імунної системи. Імунна відповідь на вірусну інфекцію зазвичай опосередкована клітинними механізмами. Підтвердженням цього є висока частота ПВІ у хворих з імунодефіцитом, а також факт вираженої інфільтрації лімфоцитами і макрофагами папілом у разі їх спонтанної регресії. Транзиторна імуносупресія, що супроводжує вагітність, зумовлює зростання частоти генітальних кондилом. Відома більш значна частота уражень епітелію у хворих після трансплантації органів. Ступінь поширеності ВПЛ вищий серед ВПЛ-інфікованих хворих, при цьому перебіг папіломатозу в них тяжчий, а ризик цервікальної неоплазії — вищий.

ПВІ шийки матки супроводжується також значними дисбіотичними порушеннями вагінальної мікрофлори, що характеризуються зниженням частоти виділення та кількості лакто- й біфідобактерій і значним ростом умовно-патогенної флори. Відмічається значна контамінація піхви і шийки матки грибами роду Candida. Поряд з вагінальними інфекціями у пацієнток з ВПЛ-епітеліальними ураженнями спостерігається висока частота цервіцитів хламідійного та герпетичного походження.

Продовження на стор. 66.