

Статья поступила в редакцию 27.02.2023 г.

Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Артымук Д.А., Тачкова О.А.
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия,
Российский университет дружбы народов, Медицинский институт,
г. Москва, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ УТЕРОТОНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Цель исследования – провести анализ современных подходов к применению утеротонических препаратов для профилактики и лечения послеродовых кровотечений.

Материалы и методы. Проведена оценка информационных баз системы PubMed, MEDLINE, e-library. Key words (слова для поиска): «uterotonic drugs», «uterotonic drugs», «утеротоники», «утеротоническая терапия». Глубина поиска составила 3 года (2020–2023 гг.).

Результаты исследования. В результате проведенного поиска обнаружено 138 публикаций, критериям поиска соответствовали 38 публикаций. Одним из основных методов управления гипотоническими послеродовыми кровотечениями является утеротоническая терапия, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими методами, такими как компрессионный шов и/или управляемая баллонная тампонада. Общеизвестны как утеротоники первой линии – окситоцин и карбетоцин, второй линии – алкалоиды спорыньи и простагландины. Доказана высокая эффективность и безопасность терлипессина у пациенток высокого риска при родоразрешении операцией кесарева сечения.

Выводы. Необходимы дальнейшие многоцентровые исследования для определения минимально эффективных доз утеротоников у пациенток низкого риска и возможности комбинации различных утеротоников у пациенток высокого риска.

Ключевые слова: послеродовое кровотечение; утеротоники; утеротоническая терапия; окситоцин; алкалоиды спорыньи; простагландины; терлипессин

Artymuk N.V., Marochko T.Yu., Artymuk D.A., Tachkova O.A.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,
Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Moscow, Russia

MODERN APPROACHES TO THE USE OF UTEROTONIC DRUGS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF POSTPARTUM BLEEDING

The aim of the study was to analyze modern approaches to the use of uterotonic drugs for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage.

Materials and methods: The information databases of the PubMed, MEDLINE, e-library systems were evaluated. Key words (search words): "uterotonic drugs", "uterotonics", "uterotonic therapy". The search depth was 3 years (2020–2023).

Results. As a result of the search, 138 publications were found, 38 publications corresponded to the search criteria. One of the main methods of management of hypotonic postpartum hemorrhage is uterotonic therapy, either as monotherapy or in combination with other methods, such as compression suture and/or controlled balloon tamponade. Oxytocin and carbetocin are generally recognized as first-line uterotonics, and ergot alkaloids and prostaglandins are generally recognized as second-line uterotonics. The high efficacy and safety of terlipressin in high-risk patients with delivery by caesarean section has been proven.

Conclusions. Further multicenter studies are needed to determine the minimum effective dose of uterotonics in low-risk patients and the possibility of combining different uterotonics in high-risk patients.

Key words: postpartum hemorrhage; uterotonics; uterotonic therapy; oxytocin; ergot alkaloids; prostaglandins; terlipressin

Послеродовое кровотечение является ведущей причиной материнской заболеваемости и смертности, а атония матки является ведущей причиной послеродового кровотечения. Факторы риска ато-

нии матки включают индуцированные или усиленные роды, преэклампсию, хориоамнионит, ожирение, многоплодную беременность, многоводие и затянувшийся второй период родов [1, 2].

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2023-192-4-11



IVDVAY

Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Артымук Д.А., Тачкова О.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ УТЕРОТОНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. №1(92). С. 4-11.



Меры по предотвращению послеродовых кровотечений включают выявление и лечение железодефицитной анемии, готовность и подготовленность отделения путем проведения регулярных тренировок и наличия «неотложной тележки» или набора лекарств для послеродового кровотечения, профилактических утеротоников – карбетоцина или комбинации препаратов, например, окситоцина и мизопростола, или окситоцина и метилэргометрина или антифибринолитиков (окситоцина и транексамовой кислоты) в третьем периоде родов сразу после рождения головки плода, а также контролируемые тракции за пуповину [3].

Утеротоническая терапия общепризнано является основным методом профилактики и лечения гипотонических послеродовых кровотечений [4, 5], как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими методами, такими, как компрессионный шов [6] или управляемая баллонная тампонада [7-9]. Однако в настоящее время дозы и место различных утеротоников в управлении послеродовыми кровотечениями подвергаются дискуссии [10, 11].

Цель исследования – провести анализ современных подходов к применению утеротонических препаратов для профилактики и лечения послеродовых кровотечений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена оценка информационных баз системы PubMed, MEDLINE, e-library. Keywords (слова для поиска): «uterotonic drugs», «uterotonic drugs», «утеротоники», «утеротоническая терапия». Глубина поиска составила 3 года (2020-2023 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного поиска обнаружено 138 публикаций, критериям поиска соответствовали 38 публикаций.

Утеротониками первой линии являются окситоцин и карбетоцин, второй линии – алкалоиды спорыньи (эргометрин и метилэргоновин) и простагландины. Эти препараты действуют по другому механизму, чем окситоцин, и их следует назначать на ранней стадии при атонии матки, рефрактерной к окситоцину. Тщательных исследований недостаточно, но метилэргоновин и карбопрост, вероятно, превосходят мизопростол. В настоящее время выбор препарата второго ряда должен основываться на профиле его побочных эффектов и сопутствующих заболеваниях пациента [11].

Окситоцин

Общепризнано, что окситоцин является одним из основных лекарственных средств, которые рекомендованы ВОЗ как препарат для профилактики и лечения акушерских кровотечений. Окситоцин был синтезирован американским биохимиком Винсент дю Виньо (Vincent du Vigneaud) в 1953 г., который установил окситоциновую аминокислотную после-

довательность. Установлено, что экзогенный окситоцин структурно идентичен эндогенному и представляет собой нонапептидный гормон, который состоит из девяти аминокислот (Cys–Tyr–Ile–Gln–Asn–Cys–Pro–Leu–Gly–NH₂) и имеет серный мостик между двумя цистеинами. При этом структурно он сходен с другим нонапептидом – вазопрессином, отличающимся от него двумя аминокислотами. Окситоцин синтезируется на уровне паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, а его накопление происходит на уровне нейрогипофиза. Перед родами эндогенный окситоцин синтезируется одновременно в децидуальной оболочке, плаценте, амнионе и хорионе. Вместе с амниотической жидкостью он достигает матки, что приводит к повышению ее сократительной активности. Окситоцин оказывает утеротонический эффект, приводя к активации окситоциновых рецепторов в матке [4].

По мнению Balki M. (2021), несмотря на то, что оценка риска рекомендуется для всех роженец, многие пациентки с атонией матки не имеют факторов риска, что затрудняет прогнозирование атонии матки. Окситоцин является препаратом первого ряда, как для профилактики, так и для лечения атонии матки. Он является рутинным компонентом активного ведения третьего периода родов. Болюсная доза окситоцина всего 1 МЕ достаточна для обеспечения удовлетворительного тонуса матки почти у всех женщин, перенесших плановое кесарево сечение. Тем не менее, более высокая болюсная доза (3 МЕ) или скорость инфузии рекомендуется для женщин, перенесших кесарево сечение в родах [1].

В исследовании, проведенном Белоцерковцевой Л.Д. и соавт. (2021), которое включало 1758 пациенток, проводилась оценка эффективности трех схем применения окситоцина: 10 МЕ внутримышечно в наружную поверхность бедра; 10 МЕ внутривенно капельно; 5 МЕ внутримышечно в наружную поверхность бедра; окситоцин 5 МЕ внутривенно капельно. В результате не продемонстрировано статистически значимых различий этих схем в профилактике послеродовых кровотечений [11].

Исследование, проведенное de Vries EL и соавт. (2021), показало, что в 6 из 12 учреждений окситоцин большую часть времени не хранится в рекомендуемом температурном диапазоне, а наличие холодильников не обеспечивает соблюдения рекомендуемых температурных условий хранения, что является особенно критичным в тропических странах и может влиять на его эффективность [12].

Numfor E. и соавт. (2020) показали, что использование мизопростола в сочетании с окситоцином для профилактики послеродового кровотечения в условиях ограниченных ресурсов улучшает исход беременности и родов за счет снижения риска и объема кровопотери во время родов. Риск послеродового кровотечения в группе, получавшей только окситоцин, был примерно в 1,5 раза выше, чем в группе, получавшей окситоцин плюс мизопростол. Предполагаемая кровопотеря между двумя группа-

ми была статистически значимой (1100 ± 150 против 800 ± 100 мл, $p < 0,0001$) [13].

Известно, что ожирение связано с повышенным риском атонии матки и послеродового кровотечения. Результаты исследования Peska E. и соавт. (2021) показали, что профилактическая доза окситоцина женщинам с ИМТ ≥ 40 кг/м² требуется примерно в два раза большая, чем женщинам с ИМТ < 40 кг/м² [14].

В соответствии с рекомендациями Куликова А.В. (2023), окситоцин является препаратом первой линии при кровотечении, обусловленным выворотом матки [15].

Карбетоцин

Карбетоцин, доступный препарат во многих странах, представляет собой синтетический аналог окситоцина с более длительным действием, чем у окситоцина, что позволяет вводить его болюсно без инфузии [1]. Более стабильная химическая форма карбетоцина приводит к более длительному периоду полувыведения (до 40 мин), что обеспечивает возможность вводить данный препарат однократно. Фармакологические эффекты карбетоцина сопоставимы с таковыми у окситоцина и обусловлены активацией окситоциновых рецепторов миометрия. Однако сокращения миометрия, вызванные введением карбетоцина, имеют большую частоту и амплитуду по сравнению с сокращениями, вызванными введением окситоцина [4].

Несмотря на включение карбетоцина в перечень основных лекарственных средств ВОЗ (WHO Essential Medicines List), многие низкоресурсные страны недостаточно используют данный препарат [16].

Большое количество исследований за последние годы было посвящено сравнительной оценке эффективности и безопасности карбетоцина и других утеротоников, таких как окситоцин [17-20] и мизопростол [21, 22].

Al Zubaidi S. и соавт. (2021), с целью оценить утеротонический эффект карбетоцина по сравнению с окситоцином, при экстренной операции кесарева сечения провели двойное слепое рандомизированное одноцентровое исследование в Ираке. Было рандомизировано 300 пациенток для внутривенной болюсной инъекции 10 МЕ окситоцина или 100 мкг карбетоцина после родов в соотношении 2 : 1. Использование дополнительных утеротоников было значительно ниже в группе карбетоцина с коэффициентом риска 0,36. Карбетоцин превосходил окситоцин в снижении потребности в дополнительных утеротонических препаратах на 12 % и не уступал окситоцину в частоте гемотрансфузий. В группе карбетоцина наблюдались незначительные клинически незначимые изменения артериального давления и частоты пульса. Таким образом, термостабильный карбетоцин оказался более эффективен в снижении использования дополнительных утеротоников по сравнению с окситоцином без клинически значимого изменения основных показателей гемодинамики [17].

Chikkamath SB и соавт. (2021) опубликованы результаты вторичного анализа исследования ВОЗ CHAMPION, проведенного в двадцати трех центрах десяти стран. Авторами изучена связь между продолжительностью III периода родов и кровопотери в подгруппе женщин из исследования CHAMPION с активным ведением III периода родов, продолжительностью III периода до 60 минут и отсутствием вмешательств по поводу послеродового кровотечения. В результате не установлено доказательств разницы между окситоцином и карбетоцином в характере связи продолжительности III периода родов и объема кровопотери [18].

Hussain CF и соавт. (2022) проведено кросс-секционное исследование на 100 пациентках для сравнения эффективности внутривенного болюсного введения карбетоцина и инфузии окситоцина, для профилактики первичного послеродового кровотечения после кесарева сечения в Бангладеш, с ноября 2015 года по апрель 2016 года. Результаты исследования продемонстрировали, что однократная инъекция карбетоцина столь же эффективна, как и непрерывная инфузия окситоцина, для предотвращения послеродового кровотечения с аналогичным гемодинамическим профилем [19].

McDonagh F. и соавт. (2022) в двойном слепом рандомизированном исследовании у пациенток с низким риском, перенесших плановое кесарево сечение под спинальной анестезией, оценили эффективность четырех схем утеротонической терапии: карбетоцин 20 мкг; карбетоцин 100 мкг; окситоцин 0,5 МЕ болюс + инфузия; и окситоцин 5 МЕ болюс + инфузия. В результате исследования показано, что эффективность различных схем и доз карбетоцина и окситоцина у этих пациенток статистически значимо не различались: тонус матки через 5 и 10 мин, применение дополнительных утеротоников, кровопотеря и побочные эффекты были сходными во всех группах [20].

Maged AM и соавт. (2020) в рандомизированном контролируемом исследовании провели сравнительную оценку эффективности и безопасности карбетоцина и мизопростола для профилактики послеродовых кровотечений у женщин из группы низкого риска на 150 беременных в Каире. После рождения новорожденного одна группа пациенток получила карбетоцин 100 мкг/мл внутривенно, а вторая группа получила мизопростол 800 мкг ректально. В группе карбетоцина выявлена меньшая кровопотеря ($p < 0,001$), более короткий III период родов ($p < 0,001$) и меньшая потребность в дополнительных утеротониках ($p = 0,013$) и массаже матки ($p = 0,007$). Оба препарата были гемодинамически безопасными и уровни гемоглобина после родов были сопоставимы в обеих группах ($p = 0,475$), однако побочные эффекты чаще встречались в группе мизопростола ($p < 0,001$) [21].

В обзоре, проведенном Albazee E и соавт. (2022), показано, что с точки зрения эффективности карбетоцин существенно лучше снижает интраоперационную кровопотерю ($p < 0,001$), поддерживает

уровни гемоглобина/гематокрита ($p < 0,001$) и потребность в переливании крови ($p = 0,002$) и дополнительных хирургических вмешательствах ($p = 0,003$), чем мизопропрост. Тем не менее, не выявлено существенных различий между обоими препаратами в отношении потребности в дополнительных утеротонических средствах ($p = 0,08$). С точки зрения безопасности обнаружено, что случаи лихорадки ($p = 0,002$), ощущения жара ($p = 0,007$), металлического привкуса ($p = 0,01$) и озноба ($p = 0,0002$) были реже при применении карбетоцина, чем при применении мизопростола. По частоте возникновения головной боли ($p = 0,34$) и сердцебиений ($p = 0,11$) не выявлено существенных различий между обоими препаратами. У женщин, перенесших кесарево сечение, карбетонин более эффективен и безопасен в профилактике и лечении послеродовых кровотечений по сравнению с мизопропростом [22].

В мета-анализ Jaffer D и соавт. (2021) было включено 46 исследований и 7368 участниц, показано, что карбетонин, вероятно, является наиболее эффективным средством для снижения кровопотери и потребности в дополнительных утеротониках [23].

Производитель препарата, Общество акушеров и гинекологов Канады (SOGC) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), рекомендуют дозу 100 мкг при кесаревом сечении. Однако совсем недавно было обнаружено, что доза карбетоцина составляет 14,8 (13,7-15,8) мкг у женщин с ИМТ $< 40 \text{ кг/м}^2$, которые ранее не подвергались воздействию окситоцина. В настоящее время признана возможность снижения потребности в дозах < 100 мкг для женщин из группы низкого риска, перенесших плановое кесарево сечение, а также возможная потребность в более высоких дозах утеротоников у женщин из группы риска. В исследовании D'gew T и соавт. (2020) проведено двойное слепое исследование по определению дозы карбетоцина с использованием предвзятого дизайна у женщин с индексом массы тела $\geq 40 \text{ кг/м}^2$, перенесших плановое кесарево сечение. Определяющим фактором успешного ответа был удовлетворительный тонус матки без интраоперационной потребности в дополнительных утеротонических препаратах. Авторами показано, что для карбетоцина у женщин с ожирением при плановом кесаревом сечении ниже дозы 100 мкг, рекомендованной в настоящее время Обществом акушеров и гинекологов Канады, но примерно в четыре раза выше ранее продемонстрированной (14,8 мкг) у женщин с индексом массы тела $< 40 \text{ кг/м}^2$ [24].

Простагландины

К постоянно используемым в клинической практике простагландинам (ПГ) относятся карбопрост, сульпростон и мизопропрост, представляющие собой аналоги PGF 2α , PGE 2 и PGE 1 соответственно. Инъекционные ПГ при лечении послеродовых кровотечений эффективны в снижении кровопотери, но, вероятно, вызывают побочные эффекты со сто-

роны сердечно-сосудистой или дыхательной систем. Мизопропрост характеризуется пероральным приемом, низкой стоимостью, стабильностью при хранении, широкой доступностью и минимальными побочными эффектами. Он остается вариантом лечения атонии матки в условиях ограниченных ресурсов, но его эффективность в качестве утеротоника для самостоятельного применения может быть ограничена [25].

В настоящее время мизопропрост является единственным таблетированным утеротоником, который может быть предложен для лечения послеродового кровотечения, поддерживается международными клиническими рекомендациями как реальная альтернатива окситоцину и может безопасно применяться даже в сельской местности [26].

В исследовании, проведенном Mishra S и соавт. (2023), проведено сравнительное исследование субингивального введения мизопростола и внутримышечного введения окситоцина. Установлено, что эффективность мизопростола была ниже, а частота побочных эффектов, таких как озноб и лихорадка, напротив, выше в группе мизопростола по сравнению с группой окситоцина. Частота послеродовых кровотечений составила 6,5 % в группе мизопростола по сравнению с 2 % в группе окситоцина ($p = 0,026$). В группе мизопростола также наблюдалась значительно более высокая кровопотеря ($293,75 \pm 125,8$ мл) и большее падение уровня гемоглобина ($0,58 \pm 0,25$ г/дл) по сравнению с таковым в группе окситоцина ($226,13 \pm 98,44$ мл и $0,45 \pm 0,20$ г/дл) ($p < 0,001$). Средняя продолжительность третьего периода родов была значительно выше в группе мизопростола ($5,31 \pm 2,1$ мин) по сравнению с таковой в группе окситоцина ($3,65 \pm 1,75$ мин) ($p < 0,001$). Дополнительная потребность в утеротониках зарегистрирована у 15 % участников исследования в группе мизопростола по сравнению с 8 % в группе окситоцина ($p = 0,028$) [27].

Алкалоиды спорыньи

Алкалоиды спорыньи — это микотоксины покоящейся стадии гриба *Claviceps purpurea* (спорынья пурпурная), который паразитирует на растениях семейства злаковых. К препаратам данной группы утеротоников относят эргометрин и метилэргометрин. Эти алкалоиды спорыньи реализуют свое фармакологическое действие через активацию альфа-адренергических, дофаминергических, а также 5HT-рецепторов. Терапевтический эффект препаратов алкалоидов при внутривенном введении реализуется через 60 секунд и продолжается около 45 минут, а при внутримышечном введении проявляется через 2-3 минуты, сохраняясь около 3 часов [4].

В многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в Китае Li T. и соавт. (2022) в 16 больницах, продемонстрировано, что дополнительная к окситоцину инъекция эргометрина малата имеет терапевтическую эффективность в предотвращении кровотечения после вагинальных родов, вызывая меньше побочных реакций и обеспечивая

большую безопасность, и, следовательно, представляет многообещающие перспективы для клинического применения [28].

Хуе Н и соавт. (2023) продемонстрировали, что малеат эргометрина в сочетании с карбетоцином может оказывать благоприятное воздействие при послеродовых кровотечениях, поскольку он может эффективно снижать количество и продолжительность кровопотери, улучшать коагуляционные свойства и поддерживать стабильность гемодинамики без увеличения частоты побочных реакций [29].

Результаты исследования Diop A. и соавт. (2020) продемонстрировали, что использование перорального транксама в дополнение к мизопростолу для лечения послеродового кровотечения не имело преимуществ по сравнению с лечением только мизопростолом [30].

Govindappagari S. и соавт. (2020) проведена оценка риска послеродовых кровотечений у беременных с легкой степенью тромбоцитопении (количество тромбоцитов 100-149 к/мкл). Показано, что у этих пациенток вероятность послеродового кровотечения была в 2 раза выше, чем у женщин с нормальным количеством тромбоцитов и, соответственно, потребность во введении утеротоников второй линии (малеата метилэргонина) была значимо выше – 10,5 % против 5,9 % ($p = 0,003$) [31].

Тем не менее, алкалоиды спорыньи являются препаратами второй линии послеродовых кровотечений, поскольку данные о их большей эффективности по сравнению с другими утеротониками ограничены [32].

Терлипрессин

Исследования, проведенные в последние годы, демонстрируют эффективность и безопасность применения аналога вазопрессина – терлипрессина в профилактике и лечении послеродовых кровотечений [33-36].

Препарат был зарегистрирован в 1975 году и представляет собой синтетический полипептид, который биотрансформируется в организме в липрессин, повышающий тонус гладкой мускулатуры сосудов и матки, оказывая сосудосуживающий и гемостатический эффекты [37].

Парфеновой Я.А. и соавт. (2021) показано, что применение при операции кесарева сечения у пациенток высокого акушерского риска с предложением и вращением плаценты является перспективным. Использование этого препарата в комбинации с компрессионными швами и лигированием нисходя-

щей ветви маточной артерии позволяет во многих случаях предупредить массивную кровопотерю [33].

В многоцентровом всенаправленном когортном исследовании Terli-Bleed на 454 беременных женщинах высокой группы риска по развитию кровотечения, родоразрешенных операцией кесарева сечения, которые были поделены на две группы: контрольную ($n = 351$) и исследуемую ($n = 103$), с локальным применением терлипрессина, вводимого в толщу миометрия, продемонстрированы преимущества этого препарата в снижении объема интра- и послеоперационной кровопотери при отсутствии влияния на систему гемостаза [34, 35].

Распопиным Ю.А. и соавт. (2022) было показано, что введение терлипрессина в толщу миометрия не вызывает изменения системной гемодинамики у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности, кроме того, применение препарата достаточно безопасно и не вызывает нежелательных реакций [36].

Таким образом, послеродовые кровотечения являются ведущей причиной материнской смертности во всем мире. Однако смертельные случаи, связанные с послеродовым кровотечением, потенциально можно предотвратить при своевременной диагностике и лечении. Анализ современных литературных данных показал, что управление послеродовыми кровотечениями включает использование утеротоников, нехирургических (баллонная тампонада) или хирургических (наложение швов, перевязка артерий и/или гистерэктомия) методик и/или эндоваскулярных рентгенологических вмешательств, антифибринолитических препаратов (транексамовая кислота) и прокоагулянтов (концентрат фибриногена) [37].

Таким образом, обзор литературы за период 2020-2023 гг. показал, что одним из основных методов управления гипотоническими послеродовыми кровотечениями является утеротоническая терапия, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими методами, такими как компрессионный шов и/или управляемая баллонная тампонада. Общепризнаны утеротоники как первой линии – окситоцин и карбетоцин, так и второй линии – алкалоиды спорыньи и простагландины. Дискутируются минимально эффективные дозы препаратов у пациенток низкого риска и возможности комбинации различных утеротоников у пациенток высокого риска. Доказана высокая эффективность и безопасность терлипрессина у пациенток высокого риска при родоразрешении операцией кесарева сечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Balki M, Downey K, Walker A, Seaward G, Carvalho JCA. Prophylactic Administration of Uterotonics to Prevent Postpartum Hemorrhage in Women Undergoing Cesarean Delivery for Arrest of Labor: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2021; 137(3): 505-513. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004288
2. Bektemir KZ, Shoonaeva ND. Postpartum hemorrhage – an actual problem in modern obstetrics. *Science, new technologies and innovations of Kyrgyzstan.* 2022; 4: 131-136. Russian (Бектемир К.З., Шоонаева Н.Д. Послеродовое кровотечение – актуальная проблема в современном акушерстве //Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2022. № 4. С. 131-136.) DOI: 10.26104/NNTIK.2022.16.24.029

3. Angarita AM, Cochrane E, Bianco A, Berghella V. Prevention of postpartum hemorrhage in vaginal deliveries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023; 280: 112-119. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.11.021
4. Ziganshin AM, Bektasheva II, Mudrov VA. Uterotonic drugs in the prevention and treatment of obstetric bleeding. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2021; 70(1): 77-88. Russian (Зиганшин А.М., Бекташева И.И., Мудров В.А. Утеротонические препараты в профилактике и лечении акушерского кровотечения //Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70, № 1. С. 77-88.) DOI: [10.17816/JOWD55045](https://doi.org/10.17816/JOWD55045)
5. Rostovtsev AV, Aleksandrovich YuS, Ryazanova OV, Akimenko TI, Pshenisnov KV. Pharmacological Management of Postpartum Haemorrhage. *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2022; 19(6): 97-105. Russian (Ростовцев А.В., Александрович Ю.С., Рязанова О.В., Акименко Т.И., Пшениснов К.В. Утеротоническая терапия при гипотоническом послеродовом кровотечении //Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 6. С. 97-105.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-97-105
6. Kansurova MR, Rymashevsky AN, Volkov AE. Rationale for the use of a new compression suture to stop hypotonic bleeding in puerperas. *Siberian Medical Review.* 2022; (4): 66-72. Russian (Канцурова МР, Рымашевский АН, Волков АЕ. Обоснование применения нового компрессионного шва для остановки гипотонического кровотечения у рожениц //Сибирское медицинское обозрение. 2022. № 4. С. 66-72.) DOI: 10.20333/25000136-2022-4-66-72
7. Artymuk NV, Marochko TYu, Artymuk DA. The effectiveness of controlled balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2021; 1(84): 77-81. Russian (Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Артымук Д.А. Эффективность управляемой баллонной тампонады в лечении послеродовых кровотечений //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. № 1(84). С. 77-81.)
8. Babazhanova ShD, Lyubchich AS, Lyubchich NI. Efficiency of using controlled balloon tamponade to stop postpartum atonic bleeding. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2022; 71(1): 5-10. Russian (Бабажанова Ш.Д., Любчич А.С., Любчич Н.И. Эффективность использования управляемой баллонной тампонады для остановки послеродового атонического кровотечения //Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71, № 1. С. 5-10.) DOI: 10.17816/JOWD46050
9. Eskaraeva AB, Akhmetali AS. Current methods of diagnosis, management and treatment of postpartum hemorrhage. The use of tranexamic acid and uterine balloon tamponade in healthcare systems of the CIS countries. *Best research work 2022: collection of articles of the III International Research Competition.* Penza: Science and Education, 2022. P. 184-190. Russian (Ескараева А.Б., Ахметали А.С. Актуальные методы диагностики, ведения и лечения послеродового кровотечения. Использование транексамовой кислоты и маточной баллонной тампонады в системах здравоохранения стран СНГ //Лучшая исследовательская работа 2022: сб. статей III Междунар. науч.-исслед. конкурса. Пенза: Наука и Просвещение, 2022. С. 184-190.)
10. Fatkullina YuN, Yashchuk AG, Lazareva AYu. Modern approaches to the treatment of urgent conditions (placenta praevia). *V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2022; 9(2): 121-127. Russian (Фаткуллина Ю.Н., Ящук А.Г., Лазарева А.Ю. Современные подходы к терапии urgentных состояний (placenta praevia) //Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2022. Т. 9, № 2. С. 121-127.) DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-121-127
11. Belotserkovtseva LD, Ivannikov SE, Syrkin SV. Comparison of oxytocin dosages for the prevention of postpartum hemorrhage, with conservative delivery. *Fundamental and applied problems of human health in the North: materials VI All-Russian scient. and pract. conf. Surgut: Surgut State University,* 2022. P. 163-167. Russian (Белоцерковцева Л.Д., Иванников С.Е., Сыркин С.В. Сравнение дозировок окситоцина для профилактики послеродового кровотечения, при консервативном родоразрешении //Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: матер. VI Всерос. науч.-практ. конф. Surgut: Surgutский государственный университет, 2022. С. 163-167.)
12. de Vries EL, van Tetering AAC, van der Hout MB, Derijks LJJ, Sseguya SP, Namagembe I, et al. Storage conditions of oxytocin in a tropical climate in a low-income country. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021; 154(1): 44-48. DOI: 10.1002/ijgo.13505
13. Numfor E, Fobellah NN, Tochie JN, Njim T, Ndesso SA. Oxytocin Versus Misoprostol Plus Oxytocin in the Prevention of Postpartum Hemorrhage at a Semi-Urban Hospital in sub-Saharan Africa: A Retrospective Cohort Study. *Int J MCH AIDS.* 2020; 9(3): 287-296. DOI: 10.21106/ijma.365
14. Peska E, Balki M, Maxwell C, Ye XY, Downey K, Carvalho JCA. Oxytocin at elective caesarean delivery: a dose-finding study in women with obesity. *Anaesthesia.* 2021; 76(7): 918-923. DOI: 10.1111/anae.15322
15. Kulikov AV, Shifman EM, Protsenko DN, Zabolotskikh IB, Ovezov AM, Artymuk NV, et al. Anesthesia and intensive therapy in postpartum uterine inversion. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2023; 1: 6-18. Russian (Куликов А.В., Шифман Е.М., Проценко Д.Н., Заболотских И.Б., Овезов А.М., Артымук Н.В., и др. Анестезия и интенсивная терапия при послеродовом вывороте матки //Анестезиология и реаниматология. 2023. № 1. С. 6-18.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20230116
16. Ng'ang'a J, Chitimbe T, Mburu R, Rushwan S, Ntirushwa D, Chinery L, Gülmezoglu AM. Challenges in updating national guidelines and essential medicines lists in Sub-Saharan African countries to include WHO-recommended postpartum hemorrhage medicines. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022; 158 Suppl 1(Suppl 1): 11-13. DOI: 10.1002/ijgo.14269
17. Al Zubaidi S, Alhaidari T. Heat stable carbetocin vs. oxytocin for the prevention of post-partum hemorrhage in emergency caesarean delivery: a randomized controlled trial. *J Perinat Med.* 2021; 50(2): 150-156. DOI: 10.1515/jpm-2021-0206
18. Chikkamath SB, Katageri GM, Mallapur AA, Vernekar SS, Somannavar MS, Piaggio G, et al. Duration of third stage labour and postpartum blood loss: a secondary analysis of the WHO CHAMPION trial data. *Reprod Health.* 2021; 18(1): 230. DOI: 10.1186/s12978-021-01284-8

19. Hussain CF, Akter SN, Amin SE, Chowdhury UK, Choudhury MF, Zahan F. Efficacy of Carbetocin versus Oxytocin for the Prevention of Primary Post Partum Haemorrhage after Caesarean Section in Mymensingh Medical College Hospital, Bangladesh. *Mymensingh Med J.* 2022; 31(1): 72-79. PMID: 34999683.
20. McDonagh F, Carvalho JCA, Abdulla S, Cordovani D, Downey K, Ye XY, et al. Carbetocin vs. oxytocin at elective caesarean delivery: a double-blind, randomised, controlled, non-inferiority trial of low- and high-dose regimens. *Anaesthesia.* 2022; 77(8): 892-900. DOI: 10.1111/anae.15714
21. Maged AM, Waly M, Fahmy RM, Dieb AS, Essam A, Salah NM, et al. Carbetocin versus rectal misoprostol for management of third stage of labor among women with low risk of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 148(2): 238-242. DOI: 10.1002/ijgo.13056
22. Albazee E, Sadan M, Alenezi AM, Almutairi AN, Alenezi MM, Almonayea LE. Efficacy and Safety of Carbetocin Versus Misoprostol in Cesarean Section: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2022; 14(12): e32901. DOI: 10.7759/cureus.32901
23. Jaffer D, Singh PM, Aslam A, Cahill AG, Palanisamy A, Monks DT. Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a network meta-analysis of available pharmacologic agents. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226(3): 347-365. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.060
24. Drew T, Balki M, Farine D, Ye XY, Downey K, Carvalho JCA. Carbetocin at elective caesarean section: a sequential allocation trial to determine the minimum effective dose in obese women. *Anaesthesia.* 2020; 75(3): 331-337. DOI: 10.1111/anae.14944
25. Chen Y, Jiang W, Zhao Y, Sun D, Zhang X, Wu F, Zheng C. Prostaglandins for Postpartum Hemorrhage: Pharmacology, Application, and Current Opinion. *Pharmacology.* 2021; 106(9-10): 477-487. DOI: 10.1159/000516631
26. Abbas DF, Mirzazada S, Durocher J, Pamiri S, Byrne ME, Winikoff B. Testing a home-based model of care using misoprostol for prevention and treatment of postpartum hemorrhage: results from a randomized placebo-controlled trial conducted in Badakhshan province, Afghanistan. *Reprod Health.* 2020; 17(1): 88. DOI: 10.1186/s12978-020-00933-8
27. Mishra S, Tirkey S, Prasad A, Trivedi K. A Comparative Study of Sublingual Misoprostol Versus Intramuscular Oxytocin in the Active Management of Third Stage of Labor. *Cureus.* 2023; 15(1): e33339. DOI: 10.7759/cureus.33339
28. Li T, Wei Q, Wu L, Chen M, Zhang LP, Zhang Q, Liu XH. [Multicenter, Randomized, Double-Blind, and Positive Drug-Controlled Clinical Trial on Prevention of Postpartum Hemorrhage after Vaginal Delivery with Ergometrine Maleate]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2022; 53(2): 316-320. DOI: 10.12182/20220360503
29. Xue H, Wang W. Effects of carbetocin combined with ergometrine maleate on blood loss and coagulation function of puerperae with postpartum haemorrhage. *Am J Transl Res.* 2023; 15(1): 556-562. PMID: 36777817; PMCID: PMC9908474
30. Diop A, Abbas D, Ngoc NTN, Martin R, Razafi A, Tuyet HTD, Winikoff B. A double-blind, randomized controlled trial to explore oral tranexamic acid as adjunct for the treatment for postpartum hemorrhage. *Reprod Health.* 2020; 17(1): 34. DOI: 10.1186/s12978-020-0887-2
31. Govindappagari S, Moyle K, Burwick RM. Mild Thrombocytopenia and Postpartum Hemorrhage in Nulliparous Women With Term, Singleton, Vertex Deliveries. *Obstet Gynecol.* 2020; 135(6): 1338-1344. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003861
32. Günaydin B. Management of Postpartum Haemorrhage. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2022; 50(6): 396-402. DOI: 10.5152/TJAR.2022.21438
33. Parfenova YaA, Artyumuk NV, Novikova ON, Shibelgut NM, Batina NA, Prosvetov MS, Palichev VN. The use of a vasopressin analogue for caesarean section in women with a high risk of bleeding. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2022; 1(88): 60-65. Russian (Парфёнова Я.А., Артымук Н.В., Новикова О.Н., Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Просветов М.С., Паличев В.Н. Применение аналога вазопрессина при кесаревом сечении у женщин с высоким риском кровотечения //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. № 1(88). С. 60-65.)
34. Raspopin YuS, Shifman EM, Belinina AA, Rostovtsev AV, Artyumuk NV, Olenev AS, et al. Efficiency and safety of terlipressin application during caesarian section in pregnant women with a high risk of bleeding: a multicenter comprehensive cohort study of Terli-Bleed. Part I. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021; 20(1): 11-20. Russian (Распопин Ю.С., Шифман Е.М., Белинина А.А., Ростовцев А.В., Артымук Н.В., Оленев А.С. и др. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть I //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 1. С. 11-20.) DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-11-20
35. Raspopin YuS, Shifman EM, Belinina AA, Rostovtsev AV, Artyumuk NV, Olenev AS, et al. Efficiency and safety of terlipressin application during caesarian section in pregnant women with a high risk of bleeding: a multicenter comprehensive cohort study of Terli-Bleed. Part II. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021; 20(2): 26-32. Russian (Распопин Ю.С., Шифман Е.М., Белинина А.А., Ростовцев А.В., Артымук Н.В., Оленев А.С. и др. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть II //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 2. С. 26-32.) DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-26-32
36. Raspopin YuS, Pylaeva NYu, Shifman EM, Belinina AA, Molchanova IV. Safety of terlipressin in prevention of postpartum hemorrhage in pregnant women with hypertensive disorders during pregnancy: a multiple-center cohort study. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2022; (3): 46-54. Russian (Распопин Ю.С., Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Белинина А.А., Молчанова И.В. Безопасность применения терлипрессина в профилактике послеродовых кровотечений у беременных с гипертензивными расстройствами во время беременности. Многоцентровое

- всенаправленное когортное исследование // *Анестезиология и реаниматология*. 2022. № 3. С. 46-54.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202203146
37. Kulkarni AV, Arab JP, Premkumar M, Benitez C, Tirumalige Ravikumar S, Kumar P, et al. Terlipressin has stood the test of time: Clinical overview in 2020 and future perspectives. *Liver Int.* 2020; 40(12): 2888-2905. DOI: 10.1111/liv.14703
38. Lee KJ, Hong K, Hwang H, Choi H, Sohn S. Perspective of the comparative effectiveness of non-pharmacologic managements on postpartum hemorrhage using a network meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci.* 2020; 63(5): 605-614. DOI: 10.5468/ogs.20080

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

АРТЫМУК Наталья Владимировна

650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: artymuk@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: artymuk@gmail.com ORCID: 0000-0001-7014-6492

ARTYMUК Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology named after professor G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: artymuk@gmail.com ORCID: 0000-0001-7014-6492

МАРОЧКО Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
ORCID: 0000-0001-5641-5246

MAROCKKO Tatyana Yurievna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after professor G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0001-5641-5246

АРТЫМУК Дмитрий Анатольевич, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва, Россия.
E-mail: martynych98@mail.ru ORCID: 0000-0002-7099-4405

ARTYMUК Dmitry Anatolyevich, resident of the department of obstetrics and gynecology, RUDN University, Moscow, Russia.
E-mail: martynych98@mail.ru ORCID: 0000-0002-7099-4405

ТАЧКОВА Ольга Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: ol.an.t@yandex.ru ORCID: 0000-0002-6537-3460

TACHKOVA Olga Anatolyevna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of hospital therapy and clinical pharmacology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: ol.an.t@yandex.ru ORCID: 0000-0002-6537-3460